

審査報告書

令和 7 年 10 月 14 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 12 月 20 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] なし
[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、本品目の未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対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、以下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

（取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付けで変更）

[用法及び用量]

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

〈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、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付けで変更)

[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 7 年 8 月 25 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] ベネクレクタ錠 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 12 月 20 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）

○急性骨髄性白血病

(取消線部削除)

[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。

〈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。

(取消線部削除)

[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	4

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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	43
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	44

[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」、2025 年 3 月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の CLL/SLL に対する本薬の臨床開発として、海外において、スイス F. Hoffmann-La Roche 社により、CLL 患者を対象とした第 I b 相試験（28331 試験）が 2012 年 11 月より実施された。その後、スイス F. Hoffmann-La Roche 社及び米国 AbbVie 社により、未治療の CLL 患者を対象とした第 III 相試験（CLL14 試験）、米国 Pharmacyclics 社により、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第 II 相試験（CAPTIVATE 試験）及び Janssen Research & Development, LLC 社により、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした第 III 相試験（GLOW 試験）がそれぞれ 2014 年 12 月、2016 年 9 月及び 2018 年 4 月より実施された。

本薬/OBI 投与について、米国では、CLL14 試験を主要な試験成績として、2019 年 3 月に未治療の CLL/SLL に関する承認申請が行われ、2019 年 5 月に「VENCLEXTA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」の効能・効果で承認された。また、EU では、CLL14 試験を主要な試験成績として、2019 年 6 月に未治療の CLL に関する承認申請が行われ、2020 年 3 月に「Venclyxto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)」の効能・効果で承認された。

本薬/IBR 投与について、米国及び EU では本薬の承認申請は行われていないものの、IBR について、EU では、Janssen Research & Development 社により、GLOW 試験を主要な試験成績として、2021 年 11 月に未治療の CLL に対する本薬との併用投与に係る承認申請が行われ、2022 年 8 月に「IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)」の効能・効果で承認された。

なお、2025 年 7 月時点において、本薬は未治療の CLL/SLL に係る効能・効果にて、米国及び EU を含む 86 カ国以上で承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした国内第 II 相試験（353 試験）が 2021 年 11 月から実施された。

今般、353 試験、CLL14 試験及び GLOW 試験を主要な試験成績として、未治療の CLL/SLL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、本薬及びヒト主要代謝物 M27¹⁾ の rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験及び M27 のマウス胚・胎児発生に関する試験の成績が提出²⁾ された。なお、本項では特記しない限り、本薬群及び M27 群において、本薬又は M27 と賦形剤³⁾ を混合し調製された固体分散体、対照群 (本薬 0 mg/kg/日群) においては、賦形剤⁴⁾ のみで調製された固体分散体を、それぞれ水で懸濁した投与液が投与された。

5.1 がん原性試験

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された (表 1)。本薬又は M27 投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。本薬及び M27 の非発がん量はそれぞれ 400 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日と判断され、当該用量投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}) は本薬及び M27 でそれぞれ 65.1 µg・h/mL 及び 83.9 µg・h/mL であり、臨床曝露量⁵⁾ と比較して、それぞれ 2.0 及び 5.8 倍であった。

表 1 rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒		本薬			M27		
					0 ^{*1}	0	40	130	400	250		
雌雄 マウス (rasH2-Tg)	経口	26 週間	特記すべき腫瘍性病変なし	雄	—	—	—	—	—	—	本薬：400 M27：250	4.2.3.4.2 -1
				雌	—	—	—	—	—	—		
			その他所見									
			生存率 (%)	雄	96	100	92	92	96	96		
				雌	96	100	92	100	100	92		
			<本薬> ≥40：被毛色調変化、体重低値、腸管関連リンパ組織・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節・胸腺リンパ球減少、肝細胞空胞化 ^{*2} 、脾臓リンパ球減少・髄外造血亢進 400：腺胃粘膜過形成 ^{*2} 、 ^{*3} ・炎症 ^{*2} 、 ^{*3} <M27> 250：下顎リンパ節・腸間膜リンパ節・胸腺リンパ球減少、肝細胞空胞化、脾臓リンパ球減少・髄外造血亢進									

1) 「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書 ベネクレクタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照

2) 未治療の CLL 及び本薬のその他の非進行がんの開発を目的に実施された。

3) 本薬群及び M27 群には、コポリビドン、ポリソルベート 80 及び二酸化ケイ素からなる賦形剤、又はコポリビドンからなる賦形剤が用いられた。

4) 対照群には、本薬群と同様の賦形剤が用いられた。

5) 海外第 I 相試験 (M12-175 試験) において、本薬 400 mg を投与した時の定常状態における本薬及び M27 の AUC_{0-24h} はそれぞれ 32.8 及び 14.5 µg・h/mL であった。

*1：水、*2：雄のみ、*3：強制経口投与による刺激の間接的な増悪を反映した変化と考えられた。

5.2 生殖発生毒性試験

M27 のマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 2）。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量は 250 mg/kg と判断され、当該用量投与時の M27 の曝露量（AUC_{0-24h}）は 131 µg・h/mL であり、臨床曝露量⁵⁾と比較して約 9 倍であった。

表 2 M27 の生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌 マウス (CD1)	経口	妊娠 6 日～15 日 (QD) 帝王切開:妊娠 18 日	0、30、250	母動物： 所見なし 胚・胎児： 所見なし	母動物（一般毒性）、 胚・胎児発生：250	4.2.3.5.2-2

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性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. 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 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：CAPTIVATE 試験 MRD コホート＜2016 年 9 月～2024 年 3 月＞）

未治療の CLL/SLL 患者 164 例（PK 解析対象は 147 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、1 サイクルを 28 日間として、第 1～15 サイクルに IBR 420 mg を QD で経口投与するとともに、第 4 サイクル目（第 13 週目）から本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 13、14、15、16 及び 17 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、維持投与期として第 18 週目から本薬 400 mg を QD で食後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 15 サイクル（本薬としては 12 サイクル）投与を継続することとされ、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 3 のとおりであった。本薬/IBR 投与時の曝露量は、初回申請時に提出された海外第Ⅰ相試験（M12-175 試験）⁶⁾における本薬単独投与時の曝露量と比較して高い傾向が認められた。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

上記の結果が得られた要因について、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。しかしながら、国内第Ⅱ相試験（M20-353 試験）、海外第Ⅲ相試験（GLOW

⁶⁾ M12-175 試験 Arm A の拡大安全性パートにおいて、再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象に、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 で食後に経口投与した。

試験)等において、本薬/IBR 投与時の本薬の安全性が確認されていること (7.R.2 参照) から、IBR との併用は本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼさないと考える。

表 3 定常状態における本薬の PK パラメータ

試験名	投与日 (日)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)
CAPTIVATE 試験 (IBR 併用)	57 ^{*3}	131	3.53±1.99	6.0 (0.0, 8.1)	59.0±39.0
M12-175 試験 ^{*1} (本薬単独)	43	52	2.05±1.07	6.0 (2.0, 24.7)	31.4±15.0 ^{*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)、*3: 本薬投与開始からの日数、*4: n=50

また、IBR の PK パラメータは表 4 のとおりであった。IBR 単独投与時と本薬併用投与時との間で IBR の曝露量に明確な差異は認められなかったことから、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 4 IBR の PK パラメータ

投与日 ^{*1} (日)	本薬	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
29	非併用	147	124±94.8	641±509 ^{*2}
141	併用	130	117±86.7	637±486 ^{*3}

平均値±標準偏差、*1: IBR 投与開始からの日数、*2: n=142、*3: n=128

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験 (CLL14 試験) の本薬/OBI 群の結果に基づき、OBI 併用投与時における本薬の曝露量 (定常状態における平均濃度⁷⁾) と PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

また、海外第Ⅱ相試験 (CAPTIVATE 試験) の MRD コホート及び海外第Ⅲ相試験 (GLOW 試験) の本薬/IBR 群の結果に基づき、IBR 併用投与時における本薬の曝露量 (定常状態におけるトラフ濃度⁸⁾) と PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅲ相試験 (CLL14 試験) の本薬/OBI 群の結果に基づき、OBI 併用投与時における本薬の曝露量 (定常状態における平均濃度⁷⁾) と Grade 3 以上の好中球減少症、血小板減少症及び感染症、並びに重篤な有害事象の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の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。

また、海外第Ⅱ相試験 (CAPTIVATE 試験) の MRD コホート及び海外第Ⅲ相試験 (GLOW 試験) の本薬/IBR 群の結果に基づき、IBR 併用投与時における本薬の曝露量 (定常状態におけるトラフ濃度⁹⁾)

⁷⁾ 規定用量及び F1 の積を CL/F 及び投与間隔で除して算出された。なお、平均濃度の算出に用いられた F1 及び CL/F は、海外臨床試験 (28331 試験及び CLL14 試験) で得られた本薬の PK データ (274 例、1,563 測定時点) に基づき実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3) により推定された。

⁸⁾ CAPTIVATE 試験では第 6 サイクル第 1 日目、GLOW 試験では第 5 及び 6 サイクル第 1 日目の実測値

⁹⁾ 第 6 サイクル第 1 日目の実測値

と有害事象¹⁰⁾の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3以上の有害事象及び本薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められた一方、検討された他の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。

6.1.3 PKの国内外差

申請者は、国内第Ⅱ相試験（353試験）及び海外第Ⅲ相試験（GLOW試験及びCLL14試験）において血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと（表5）から、本薬/IBR及び本薬/OBI投与時における本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表5 血漿中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

併用薬			n	第4サイクル投与前	第5サイクル投与前	第6サイクル投与前
IBR ^{*1}	353試験	日本人	9	—	1.10 ± 0.929	2.08 ± 1.70
	GLOW試験	外国人	79	—	1.14 ± 0.959	$1.77 \pm 1.57^{*3}$
OBI ^{*2}	353試験	日本人	6	0.673 ± 0.364	0.784 ± 0.490	—
	CLL14試験	外国人	129	0.578 ± 0.533	—	—

平均値 \pm 標準偏差、—：該当なし、*1：1サイクルを28日間として、第4サイクル第1日目から本薬を申請用法・用量で投与、*2：1サイクルを28日間として、第1サイクル第22日目から本薬を申請用法・用量で投与、*3：n=65

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、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。

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6に示す試験が提出された。

表6 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	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	353	Ⅱ	未治療のCLL/SLL患者	①10 ②10	①コホート1（本薬/OBI投与）： OBI ^{*1} との併用で、第1サイクル4週目より本薬の投与を開始し、第4、5、6、7及び8週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400mgをQDで経口投与後、本薬400mgをQDで最大12サイクル経口投与 ②コホート2（本薬/IBR投与）： IBR 420mg QDとの併用で、第4サイクル目（第13週目）から本薬の投与を開始し、第13、14、15、16及び17週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400mgをQDで経口投与後、本薬400mgをQDで最大15サイクル（本薬は12サイクル）経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	28331	I b	未治療及び再発又は難治性のCLL患者	82	<用量設定パート> スケジュールA： 本薬20mgをQDで経口投与を開始し、各規定用量（100～400mg）まで漸増後、OBI ^{*2} との併用で各規定用量をQDで経口投与 スケジュールB： OBI ^{*2} との併用で、第4、5、6、7及び8週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400mgをQDで経口投与後、本薬400mgをQDで経口投与 <安全性拡大パート>	安全性 有効性 PK

¹⁰⁾ 全Gradeの心房細動及び出血、Grade 3以上の有害事象、肝機能検査値異常、好中球減少症及び感染症、Grade 2以上の下痢、重篤な有害事象、大出血、並びに本薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象

					OBI*2との併用で、第4、5、6、7及び8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	
		CAPTIVATE	II	未治療のCLL/SLL患者	①164 ②159 ①MRD コホート： IBR 420 mg QDとの併用で、第4サイクル目（第13週目）から本薬の投与を開始し、第13、14、15、16及び17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。16サイクル投与後に、（i）確定MRD陰性集団ではIBR 420 mg又はプラセボをQD経口投与し、（ii）MRD陰性未確定集団では、IBR 420 mgをQDで単独経口投与又はIBR 420 mg QDの併用下で本薬400 mgをQDで経口投与 ②固定期間コホート： IBR 420 mg QDとの併用で、第4サイクル目（第13週目）から本薬の投与を開始し、第13、14、15、16及び17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で最大15サイクル（本薬は12サイクル）経口投与	有効性 安全性 PK
		CLL14	III	未治療のCLL患者	① 13 ②216 ③216 <Safety Run-in パート> ①OBI*1との併用で、第1サイクル4週目より本薬の投与を開始し、第4、5、6、7及び8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で第12サイクルまで経口投与 <無作為化パート> ②本薬/OBI群：OBI*1との併用で、第1サイクル第4週目より本薬の投与を開始し、第4、5、6、7及び8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で第12サイクルまで経口投与 ③CLB/OBI群：OBI*1との併用で、CLB 0.5 mg/kgをQ2Wで最大12サイクル経口投与	有効性 安全性
		GLOW	III	未治療のCLL/SLL患者	①106 ②105 ①本薬/IBR群：IBR 420 mg QDとの併用で、第4サイクル目（第13週目）から本薬の投与を開始し、第13、14、15、16及び17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で第15サイクルまで経口投与 ②CLB/OBI群：OBI*1との併用で、CLB 0.5 mg/kgをQ2Wで最大6サイクル経口投与	有効性 安全性

1 サイクルは28日間、*1：第1サイクルの第1、8及び15日目並びに第2～6サイクルの第1日目に、1,000 mgを静脈内投与（初回投与は、第1日目に100 mg、第2日目に900 mgに分割投与可能）、*2：第1サイクルの第1日目に100 mg、第2日目に900 mg、第8及び15日目並びに第2～6サイクルの第1日目に、1,000 mgを静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、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、また、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 5.3.5.2-3：353 試験＜2021 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

未治療の CLL/SLL 患者¹¹⁾（目標症例数：各コホート 10 例¹²⁾）を対象に、本薬/OBI 又は本薬/IBR 投与の有効性、安全性、PK 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 11 施設で実施された。

各コホートにおける用法・用量は、それぞれ以下のとおりであった。

- コホート 1（本薬/OBI 投与）：

1 サイクルを 28 日間として、OBI¹³⁾ との併用で、第 1 サイクル 4 週目より本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 4、5、6、7 及び 8 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与、維持投与期として第 9 週目から本薬 400 mg を QD で第 6 サイクルまで食後に経口投与した後、第 7 サイクル以降は本薬 400 mg を QD で食後に単独経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

- コホート 2（本薬/IBR 投与）：

1 サイクルを 28 日間として、IBR¹⁴⁾ との併用で、第 4 サイクル目（第 13 週目）から本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 13、14、15、16 及び 17 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、維持投与期として第 18 週目から本薬 400 mg を QD で食後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 15 サイクル（本薬としては 12 サイクル）投与を継続することとされた。

本試験に登録された 20 例（コホート 1：10 例、コホート 2：10 例）全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。また、コホート 1 に最初に登録された 6 例が DLT の評価対象とされた¹⁵⁾。

DLT の評価期間とされたコホート 1 の本薬の用量漸増期（第 1 サイクル第 22 日目から最短 5 週間¹⁶⁾）において、DLT は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた改変 IWCLL 基準¹⁷⁾（Blood 2008; 111: 5446-56）に基づく IRC 判定による CR+CRi 率とされ、コホート 1 又はコホート 2 の CR+CRi 率の 95%CI の下限が閾値である

¹¹⁾ 65 歳以上、又は 20～64 歳で CIRS スコアが 6 超若しくは CrCL が 70 mL/min 未満の患者が対象とされた。

¹²⁾ 未治療の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2015; 373: 2425-37）及び国内第Ⅰ相試験（J Clin Exp Hematop 2019; 59: 179-86）における IBR 単独投与の CR+CRi 率（それぞれ 4 及び 12.5%）を参考に、閾値 CR+CRi 率を 10%、CLL14 試験における本薬/OBI 群の CR+CRi 率（49.5%）及び CAPTIVATE 試験の固定期間コホートにおける CR+CRi 率（55.3%（17p 欠失の有無に関わらない全体集団の結果））を参考に、期待 CR+CRi 率を 50%と仮定し、正確な二項検定において有意水準（両側）0.05 の下で検出力 80%以上を満たす例数として、10 例が設定された。

¹³⁾ 第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目並びに第 2～6 サイクルの第 1 日目に、OBI 1,000 mg を静脈内投与（初回投与は、2 日間かけて 100 及び 900 mg の分割投与が可）

¹⁴⁾ 420 mg を QD で経口投与。第 1～3 サイクルは IBR 単独投与

¹⁵⁾ コホート 2 では DLT に基づく忍容性評価は実施されなかった。なお、既承認の再発又は難治性の MCL 患者を対象とした臨床試験において、本薬/IBR 投与の忍容性が確認されている。

¹⁶⁾ 本薬 400 mg を 1 週間以上投与するまでの期間とされた。

¹⁷⁾ IWCLL 基準（Blood 2008;111:5446-56）の定義に加え、コホート 2 が IBR 併用であることより、BTK 阻害剤（IBR）投与によるリンパ球増加症の発現を考慮して、治療関連リンパ球増加症を追加で定義し、PR と PD の効果基準にリンパ球増加症を考慮した PRL の効果基準が設定された。

10%を上回った場合、未治療の日本人 CLL/SLL 患者での有効性が示されたと判断することとされた。各コホートの CR+CRi 率は、表 7 のとおりであった¹⁸⁾。

表 7 最良総合効果及び CR+CRi 率（有効性解析対象集団、IRC 判定、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート 1 10 例	コホート 2 10 例
CR	8 (80.0)	5 (50.0)
CRi	1 (10.0)	1 (10.0)
nPR	1 (10.0)	0
PR	0	3 (30.0)
PRL* ¹	—	0
SD	0	1 (10.0)
PD	0	0
NE	0	0
CR+CRi	9	6
(CR+CRi 率 [95%CI* ²] (%))	(90.0 [55.5, 99.7])	(60.0 [26.2, 87.8])

—：非該当、*¹：BTK 阻害剤によるリンパ球増加症を考慮して、IBR が用いられるコホート 2 においてのみ PRL の効果判定を行った、*²：Exact 法

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）の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.2-1：28331 試験＜2012 年 11 月～2018 年 5 月＞）

未治療及び再発又は難治性の CLL 患者（目標症例数：約 90 例）を対象に、本薬/OBI 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、海外 11 施設で実施された。

各パート・コホートにおける用法・用量は、表 8 のとおりであり、1 サイクルを 28 日間として、各規定用量に到達するまで本薬を漸増した後、OBI¹⁹⁾ との併用で、各規定用量を QD で食後に経口投与することとされた。OBI と 6 サイクル併用投与後、再発又は難治性の CLL 患者では、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り本薬の単独投与を継続することとされ、また、未治療の CLL 患者では本薬投与開始から 1 年間単独投与することとされた²⁰⁾。

表 8 本薬の用法・用量

パート	スケジュール	コホート	第 1 週目	第 2 週目	第 3 週目	第 4 週目	第 5 週目以降
用量設定パート	A* ¹	1	20 mg	50 mg	100 mg		
		2			100 mg	200 mg	
		3				200 mg	400 mg
	B* ²	3	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
安全性拡大パート* ²			20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg

*¹：スケジュール A では、本薬の規定用量を 1 週間連日投与した後、OBI の併用を開始することとされ、併用開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された、*²：スケジュール B 及び安全性拡大パートでは、OBI の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定され、本薬は第 1 サイクル 22 日目から投与開始された

¹⁸⁾ CLL 及び SLL の各部分集団の CR+CRi 率 (%) は、コホート 1 でそれぞれ 88.9 (8/9 例) 及び 100 (1/1 例)、コホート 2 でそれぞれ 57.1 (4/7 例) 及び 66.7 (2/3 例) であった。

¹⁹⁾ 第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 2～6 サイクルの第 1 日目に、1,000 mg を静脈内投与

²⁰⁾ 1 年時点で骨髄の MRD 陽性又は最良効果が PR の患者では、本薬の継続投与が許容された。

本試験に登録された 82 例（未治療例 32 例、再発又は難治例 50 例）のうち、再発又は難治例の 4 例²¹⁾を除く 78 例（未治療例 32 例、再発又は難治例 46 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった再発又は難治性の CLL 患者 1 例を除く 77 例（未治療例 32 例、再発又は難治例 45 例）が安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、用量設定パートに登録された 35 例²²⁾が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間²³⁾において、DLT は認められず、MTD には達しなかった。

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）の死亡は認められなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-2-2：CAPTIVATE 試験＜2016 年 9 月～2024 年 3 月＞）

本試験は、①MRD コホート及び②固定期間コホートから構成され、海外 39 施設で実施された。

① MRD コホート

未治療の CLL/SLL 患者²⁴⁾（目標症例数：150 例）を対象に、本薬/IBR 投与後の IBR 単独投与中止に係る有効性、安全性等を検討することを目的とした試験が実施された。本コホートは、無作為化前パート（非盲検非対照試験）、無作為化パート（確定 MRD 陰性集団は二重盲検無作為化比較試験、MRD 陰性未確定集団は非盲検無作為化比較試験）及び疾患進行後のフォローアップパート²⁵⁾から構成された。

用法・用量は、無作為化前パートでは、1 サイクルを 28 日間として、IBR¹⁴⁾との併用で、第 4 サイクル目（第 13 週目）から本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 13、14、15、16 及び 17 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、維持投与期として第 18 週目から本薬 400 mg を QD で食後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 15 サイクル（本薬としては 12 サイクル）投与を継続することとされた。その後、16 サイクル目として、IBR（420 mg QD）との併用で本薬 400 mg を QD で食後に経口投与を 1 サイクル実施した後、MRD の状態の評価²⁶⁾が行われ、（i）確定 MRD 陰性集団と（ii）MRD 陰性未確定集団に分けられ、無作為化パートへ移行した。無作為化パートの確定 MRD 陰性集団では、IBR 単独投与群又はプラセボ群に無作為化され、MRD 陽性の再発、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。また、無作為化パートの MRD 陰性未確定集団では、本薬/IBR 投与群又は IBR 単独投与群に無作為化され、いずれの投与群においても、IBR 投与は疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、また、本薬

²¹⁾ 本薬の開発初期で先行して実施されていた臨床試験において、TLS による死亡例が認められたことから、FDA から実施中であった本薬の臨床試験全般に対して Clinical Hold が行われ、本試験も一時的に中断された。その後、本試験においては治験実施計画書改訂第 2 版において TLS リスクの最小化策が設定され、20██ 年██ 月██ 日より再開された。20██ 年██ 月の Clinical Hold の前に登録された当該 4 例は、試験再開前に投与中止に至り、中止以降のデータ収集はなされなかったこと及び観察期間が短かった（1.1 カ月（中央値））ことから、安全性及び有効性の解析対象から除外された。

²²⁾ ①再発又は難治性の CLL 患者におけるスケジュール A 投与 16 例、②再発又は難治性の CLL 患者におけるスケジュール B 投与 7 例、③未治療の CLL 患者におけるスケジュール A 投与 6 例及び④未治療の CLL 患者におけるスケジュール B 投与 6 例が対象とされた。

²³⁾ DLT 評価期間は、スケジュール A については、第 1 サイクル 1 日目から 21 日目までとされ、スケジュール B については、第 1 サイクル 22 日目から第 2 サイクル 28 日目までとされた。

²⁴⁾ MRD コホートは、ECOG PS が 0～1 の 70 歳未満の患者が対象とされた。

²⁵⁾ PD が認められ、すべての治験薬投与中止に至った患者を対象に追跡調査が実施された。

²⁶⁾ MRD 陰性は、末梢血又は骨髓穿刺液のフローサイトメトリーによる評価で、CLL 細胞数が白血球数 10,000 個あたり 1 個未満（ $<10^{-4}$ ）と定義された。

投与は無作為化前パートと合わせて最長 2 年間、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本コホートに登録された 164 例全例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、無作為化前パートに登録された最初の 14 例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた本薬の用量漸増期（5 週間）とその後の 1 週間において、DLT は認められなかった。

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 2/164 例（1.2%）に認められ、死因は、肺塞栓症及び心突然死各 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 固定期間コホート

未治療の CLL/SLL 患者²⁷⁾（目標症例数：17p 欠失のない患者 125 例以上²⁸⁾）を対象に、本薬/IBR 投与の有効性、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、1 サイクルを 28 日間として、IBR¹⁴⁾ との併用で、第 4 サイクル目（第 13 週目）から本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 13、14、15、16 及び 17 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、維持投与期として第 18 週目から本薬 400 mg を QD で食後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 15 サイクル（本薬は 12 サイクル）投与（固定期間）を継続することとされた。当該固定期間投与終了後に疾患進行が確認された場合には、IBR の単独経口投与を疾患進行又は許容できない毒性が出現するまで継続することが許容された。また、固定期間投与終了後に、持続的な有効性²⁹⁾ が認められた後に疾患進行が確認された場合には、本薬/IBR 投与を最大 15 サイクル繰り返すことが許容された。

本コホートに登録された 159 例全例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 17p 欠失のない患者集団における IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による CR+CRi 率 [95%CI]（%）³⁰⁾ は 55.9 [47.5, 64.2]（76/136 例）であった。

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、1/159 例（0.6%）に認められ、死因は突然死 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-1-2、5.3.5.1-1-3：CLL14 試験＜2014 年 12 月～実施中 [データカットオフ日³¹⁾：2018 年 8 月 17 日、2021 年 11 月 8 日、2022 年 11 月 14 日]＞）

本試験は、Safety Run-in パート及び無作為化パートから構成され、海外 130 施設で実施された。

²⁷⁾ 固定期間コホートは、ECOG PS が 0～2 の 70 歳以下の患者が対象とされた。

²⁸⁾ 未治療の CLL 患者（17p 欠失を有する患者は除く）を対象に、BR 投与と FCR 投与を比較した海外第Ⅲ相試験（CLL10 試験）において、BR 群の CR 率が 31%、FCR 群の CR 率が 40%であったこと（Lancet Oncol 2016; 17: 928-42）を参考に、本薬/IBR 投与の期待 CR 率を 50%、閾値 CR 率を 37%と仮定し、有意水準（片側）0.025 とした場合に、症例数を 125 例とすると検出力が 83%と算出された。

²⁹⁾ 固定期間投与終了から PD までの期間が 2 年を超えた場合と定義された。

³⁰⁾ 固定期間コホートの主要解析は、すべての患者が少なくとも 30 サイクル（固定期間投与 15 サイクルに加えて、投与後フォローアップ 15 サイクル）のフォローアップを完了した時点で実施することとされた。

³¹⁾ 2018 年 8 月 17 日は主要解析時点であり、2021 年 11 月 8 日及び 2022 年 11 月 14 日はそれぞれ 5 及び 6 年フォローアップの時点

① Safety Run-in パート

未治療の CLL 患者³²⁾ (目標症例数: 12 例³³⁾) を対象に、本薬/OBI 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、1 サイクルを 28 日間として、OBI¹³⁾ との併用で、第 1 サイクル 4 週目より本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 4、5、6、7 及び 8 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、維持投与期として第 9 週目から本薬 400 mg を QD で第 6 サイクルまで食後に経口投与した後、第 7 サイクル目から本薬 400 mg を QD で食後に単独経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

本パートに登録された 13 例³⁴⁾ 全例が安全性の解析対象とされた。

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 28 日以内) の死亡は認められなかった。

② 無作為化パート

未治療の CLL 患者³²⁾ (目標症例数: 420 例³⁵⁾) を対象に、本薬/OBI 投与の有効性及び安全性を CLB/OBI と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された³⁶⁾。

用法・用量は、本薬/OBI 群では、1 サイクルを 28 日間として、OBI¹³⁾ との併用で、第 1 サイクル 4 週目より本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第 4、5、6、7 及び 8 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与、維持投与期として第 9 週目から本薬 400 mg を QD で第 6 サイクルまで食後に経口投与した後、第 7 サイクル目から本薬 400 mg を QD で食後に単独経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

CLB/OBI 群では、1 サイクルを 28 日間として、OBI¹³⁾ との併用で、CLB 0.5 mg/kg を Q2W (各サイクル第 1 及び 15 日目) で第 6 サイクルまで経口投与した後、第 7 サイクル目から CLB 0.5 mg/kg を Q2W (各サイクル第 1 及び 15 日目) で単独経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

本パートに登録され、無作為化³⁷⁾ された 432 例 (本薬/OBI 群 216 例、CLB/OBI 群 216 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 6 例 (本薬/OBI 群 4 例、CLB/OBI 群 2 例) を除く 426 例 (本薬/OBI 群 212 例、CLB/OBI 群 214 例) が安全性の解析対象とされた。

³²⁾ CIRS スコアが 6 超、又は CrCL が 70 mL/min 未満の患者が対象とされた。

³³⁾ 少なくとも 1 例は、TLS 高リスクの患者を含めることとされた。TLS のリスク別の定義は、以下のとおり設定された。
低リスク: すべてのリンパ節病変が 5 cm 未満かつリンパ球数が 25,000/mm³ 未満、中リスク: 最大リンパ節病変が 5 cm 以上かつ 10 cm 未満、又はリンパ球数が 25,000/mm³ 以上、高リスク: いずれかのリンパ節病変が 10 cm 以上、又は最大リンパ節病変が 5 cm 以上かつ 10 cm 未満でリンパ球数が 25,000/mm³ 以上

³⁴⁾ TLS 高リスク患者 5 例及び中リスク患者 8 例が組入れられた。

³⁵⁾ 無作為化パート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 0.65 (併存疾患を有する未治療の CLL 患者を対象に CLB/OBI の有効性等を検討した海外第Ⅲ相試験 (CLL11 試験) で CLB/OBI 群の PFS の中央値が 26.7 カ月であったことを参考に、PFS の中央値は、CLB/OBI 群で 27 カ月と仮定し、本薬/OBI 群は 41.5 カ月) と仮定し、有意水準 (両側) 0.05 の下で検出力が 80% を満たす必要イベント数として 170 件と算出され、年間の脱落率を 10% と仮定し、目標症例数が 420 例と算出された。

³⁶⁾ Safety Run-in パートの第 3 サイクル終了時に、試験中止基準に該当する有害事象 (治験薬と関連がある死亡、又は治験実施計画書に規定された TLS 予防管理を施行したにもかかわらず、本薬の増量中に発現した Clinical TLS に関連する Grade 4 の有害事象) が認められなかった場合に、無作為化パートを開始することと規定された。

³⁷⁾ Binet 病期分類 (A、B 又は C) 及び登録地域 (米国・カナダ・中央アメリカ、オーストラリア・ニュージーランド、西欧、中欧・東欧、又はラテンアメリカ) が層別因子とされた。

本試験の主要評価項目は、IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS³⁸⁾ とされた。治験実施計画書第 1 版 (2014 年 7 月 23 日付け) においては、128 件 (75%) 及び 170 件の PFS イベントが観察された時点でそれぞれ PFS の中間解析及び最終解析を実施する規定とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には Gamma family 型 ($\gamma = -16$) の消費関数を用いることとされていた。しかしながら、Safety Run-in パートの結果等から、本薬/OBI 群の PFS がより長くなることが想定されたため、治験実施計画書改訂第 6 版 (2017 年 3 月 29 日付け) において、最低 110 件の PFS イベントが観察された場合には 2018 年 2 月 28 日に中間解析を実施することに変更され、Gamma family 型 ($\gamma = -9.21$) の消費関数を用いることに変更された。さらに、より早期の中間解析の実施が可能となるよう、治験実施計画書改訂第 7 版 (2018 年 2 月 12 日付け) において、最後の患者の本薬の最終投与から 1 年後以降に、PFS イベントが少なくとも 85 件 (50%) 認められた時点で、任意で中間解析を追加実施することに変更され、当該中間解析では Gamma family 型 ($\gamma = -21.12$) の消費関数を用いることとされた。

上記の任意で実施する予定であった中間解析 (PFS イベント 85 件) は実施されず、最後の患者の本薬最終投与から 1 年後の 2018 年 8 月 17 日時点で 107 件の PFS イベントが観察されていたことから、当該時点において中間解析が実施された。

本試験の有効性について、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 1 のとおりであり、CLB/OBI 群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証された。

表 9 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2018 年 8 月 17 日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	CLB/OBI 群
例数	216	216
死亡又は増悪数 (%)	30 (13.9)	77 (35.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [31.1, NE]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.35 [0.23, 0.53] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	<0.0001	

*1: Binet 病期分類 (A、B 又は C)、登録地域 (米国・カナダ・中央アメリカ、オーストラリア・ニュージーランド、西欧、中欧・東欧、又はラテンアメリカ) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に応じた 99.82%CI は 0.35 [0.18, 0.67]、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.0018³⁹⁾

³⁸⁾ 疾患進行が認められる前に行われた試験治療の中止及び後治療の開始にかかわらず、無作為化された日から、PD 若しくは再発の初回発現又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い時点までの期間と定義された。なお、ベースライン時以降に疾患評価が行われなかった場合は、無作為化日で打ち切りとされた。

³⁹⁾ 治験責任医師が評価したイベント数の 90% が IRC によるイベント数であるとの仮定に基づき、情報分数 100% は 189 件のイベントに相当することとされ、観察された情報分数を 107/189 とした上で算出された。

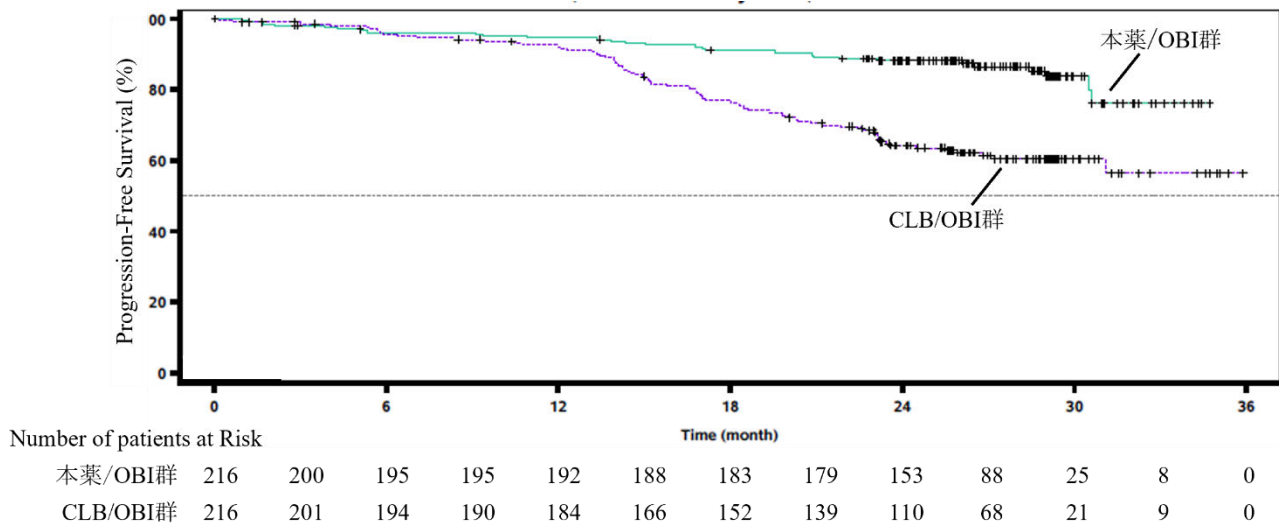


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、治験責任医師判定、2018年8月17日データカットオフ）

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28日以内）の死亡は、本薬/OBI群3/212例（1.4%）、CLB/OBI群3/214例（1.4%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬/OBI群：1例）以外の死因は、本薬/OBI群で敗血症2例、CLB/OBI群で敗血症/上部消化管出血、肺炎及び敗血症性ショック各1例であり、うち、本薬/OBI群の敗血症1例、CLB/OBI群の敗血症性ショック1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2、5.3.5.1-2-2、5.3.5.1-2-3：GLOW試験＜2018年4月～実施中〔データカットオフ日⁴⁰⁾：2021年2月26日、2021年2月26日、2021年2月26日〕＞）

未治療のCLL/SLL患者⁴¹⁾（目標症例数：約200例⁴²⁾）を対象に、本薬/IBR投与の有効性及び安全性をCLB/OBI投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外67施設で実施された。

用法・用量は、本薬/IBR群では、1サイクルを28日間として、IBR¹⁴⁾との併用で、第4サイクル目（第13週目）から本薬の投与を開始し、用量漸増期として、第13、14、15、16及び17週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400mgをQDで食後に経口投与した後、維持投与期として第18週目から本薬400mgをQDで食後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、合計で最大15サイクル（本薬としては12サイクル）投与を継続することとされた。CLB/OBI群では、1サイクルを28日間として、OBI¹³⁾との併用で、CLB 0.5 mg/kgをQ2W（各サイクル第1及び15日目）で経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大6サイクル投与を継続することとされた⁴³⁾。

⁴⁰⁾ 2021年2月26日は主要解析時点であり、2021年2月26日及び2021年2月26日はそれぞれ18及び36カ月フォローアップの時点

⁴¹⁾ 65歳以上、又は18～64歳でCIRSスコアが6超、若しくはCrCLが70 mL/min未満の患者が対象とされた。17p欠失又はTP53変異を有する患者は除外された。

⁴²⁾ 主要評価項目とされた中央判定によるPFSのハザード比を0.5（併存疾患を有する未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL11試験）におけるCLB/OBI群のPFSの中央値が26.7カ月であったことを参考に、PFSの中央値は、CLB/OBI群で27カ月と仮定し、本薬/IBR群は54カ月）と仮定し、有意水準（両側）0.05の下で検出力が80%を満たす必要イベント数として71件と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が200例と算出された。

⁴³⁾ いずれの投与群においても、IRC判定でPDが認められた場合でも、治療を必要とする活動性の病変を有する患者は、後続治療期としてIBR単独投与することが許容された。

本試験に登録され、無作為化⁴⁴⁾された211例（本薬/IBR群106例、CLB/OBI群105例）がITT集団とされ、全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変IWCLL基準¹⁷⁾に基づくIRC判定によるPFS⁴⁵⁾とされ、71件のPFSイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた⁴⁶⁾。

有効性について、主要評価項目とされた改変IWCLL基準に基づくIRC判定によるPFSの結果⁴⁷⁾及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表10及び図2のとおりであり、CLB/OBI群に対する本薬/IBR群の優越性が検証された。

表10 PFSの結果（ITT集団、IRC判定、2021年2月26日データカットオフ）

	本薬/IBR群	CLB/OBI群
例数	106	105
死亡又は増悪数（%）	22（20.8）	67（63.8）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［31.2, NE］	21.0［16.6, 24.7］
ハザード比［95%CI］ ^{*1}	0.216［0.131, 0.357］	
p値（両側） ^{*2}	<0.0001	

*1：IGHV変異（変異有、変異無、不明）、11q欠失の有無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一の層別因子）、有意水準両側0.05

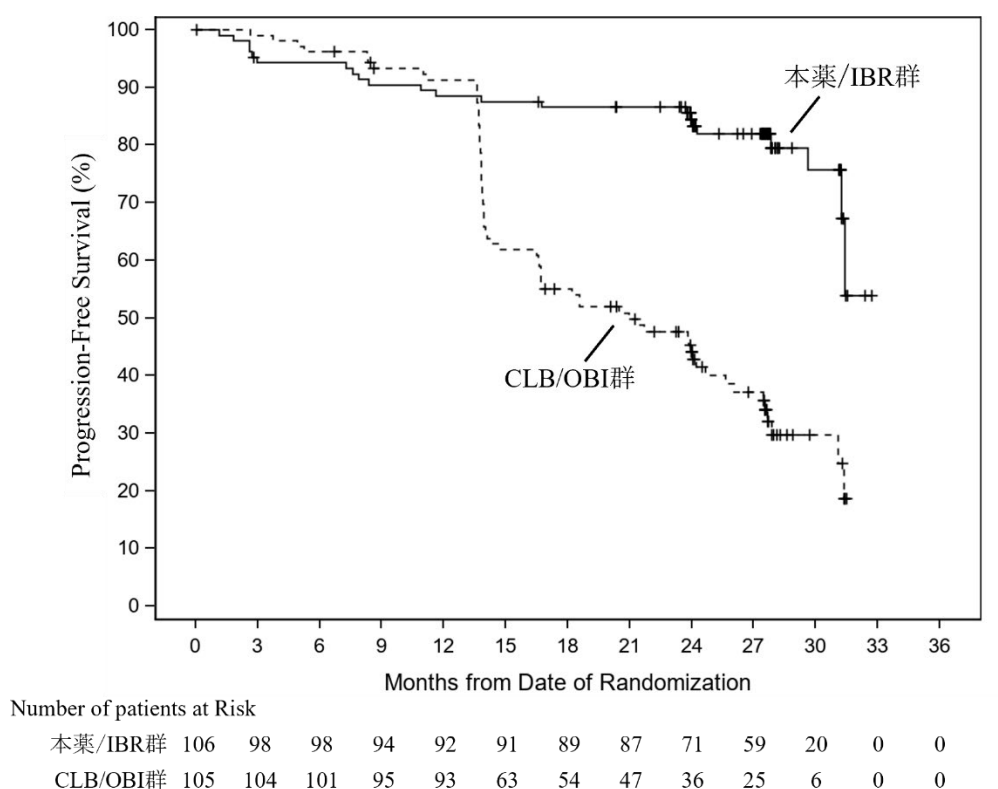


図2 PFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、IRC判定、2021年2月26日データカットオフ）

⁴⁴⁾ IGHV変異（変異有、変異無、不明）及び11q欠失の有無が層別因子とされた。

⁴⁵⁾ 疾患進行が認められる前に行われた試験治療の中止及び後治療の開始にかかわらず、無作為化された日から、IWCLL基準に基づくPD又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義された。なお、COVID-19による死亡はPFSイベントとされた。

⁴⁶⁾ 治験責任医師判定によるPFSイベントはリアルタイムでモニタリングされていたものの、IRC判定によるPFSイベントは治験責任医師判定と比較して遅れて集計されたため、実際に実施された主要解析のデータカットオフ時点でのPFSイベント数は、治験責任医師判定が78件であった一方、IRC判定が89件となった。

⁴⁷⁾ CLLとSLLの各部分集団（本薬/IBR群：CLL96例、SLL10例、CLB/OBI群：CLL101例、SLL4例）のPFSのハザード比［95%CI］は、CLL集団で0.210［0.124, 0.357］、SLL集団で0.300［0.058, 1.538］であった。

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、本薬/IBR 群 7/106 例（6.6%）に認められた（CLB/OBI 群は 0 例）。死因は、本薬/IBR 群で突然死 2 例、心不全/肺炎/洞結節機能不全、肺炎、悪性新生物、心停止及び虚血性脳卒中各 1 例であり、うち、本薬/IBR 群の心不全/肺炎/洞結節機能不全 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、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/OBI 及び本薬/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、それぞれ未治療の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL14 試験）の無作為化パート及び未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GLOW 試験）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/OBI 及び本薬/IBR 投与の有効性及び安全性については、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（353 試験）を評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/OBI 及び本薬/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、CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の対照群の設定根拠についてそれぞれ以下のように説明している。

CLL14 試験の計画された当時（2014 年）、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（NHL）（v.2.2014））において、11q 欠失、17p 欠失の有無にかかわらず、CLL14 試験の対象患者に対して CLB/OBI 投与が推奨されていたこと等から、CLL14 試験の対照群として CLB/OBI 投与を設定した。

また、GLOW 試験の計画当時（2018 年）、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.2.2018））において、未治療の CLL/SLL 患者のうち、17p 欠失/*TP53* 変異がなく、①重大な併存疾患を有する脆弱な患者、②65 歳以上又は③重大な併存疾患を有する若年の患者に対する治療選択肢として CLB/OBI 投与が推奨されていたこと等から、GLOW 試験の対照群として CLB/OBI 投与を設定した。

なお、CLB/OBI 投与における CLB の投与サイクル数の設定（CLL14 試験：最大 12 サイクル、GLOW 試験：最大 6 サイクル）について、CLL14 試験の計画当時（2014 年）、CLB の 12 サイクル投与とフルダラビンと比較した GCLLSG CLL5 試験（Blood 2009; 114: 3382-91）等の複数の臨床試験で、未治療の CLL 患者に対して CLB を最大 12 サイクル投与した結果が報告されており、当該投与期間で広く使用されていたことから、CLL14 試験では CLB を最大 12 サイクル投与する設定とした。一方、GLOW 試験の計画当時（2018 年）の海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.2.2018））に引用されていた GCLLSG CLL11 試験⁴⁸⁾（N Engl J Med 2014; 370: 1101-10）では、併存疾患を有する CLL 患者に対して CLB/OBI を 6 サイクル投与した際の有効性が示されていたことから、GLOW 試験では CLB/OBI を 6 サイクル投与する設定とした⁴⁹⁾。

⁴⁸⁾ RIT/CLB 投与を対照とした CLB/OBI 投与の PFS の延長が検証された臨床試験であり、併存疾患を有する未治療の CLL 患者に対して海外で承認された OBI 併用時の CLB 投与サイクル数の根拠となった試験

⁴⁹⁾ CLL14 試験の計画当時、GCLLSG CLL11 試験は実施中であった。

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、CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

CLL/SLL 患者に対する治療は生存期間の延長を目的として行われるものの、PFS の延長により病勢進行の期間の延長や次治療実施までの期間の延長が期待でき（Adv Ther 2022; 39: 3292-307）、臨床的意義があることから、CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の主要評価項目として PFS を設定した。なお、SLL 患者も対象とされた GLOW 試験において用いられた IWCLL 基準について、SLL 患者に対しては悪性リンパ腫のガイドラインに基づく効果判定を行うべき旨の記載が IWCLL 基準にあるものの、下記の点等を踏まえ、SLL 患者に対しても、IWCLL 基準を用いて効果判定を行った。

- IWCLL 基準と、悪性リンパ腫の効果判定に用いられる Lugano 分類治療効果判定基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-67）との間の差異として、IWCLL 基準では画像評価に加えて血液検査所見も効果判定に用いられることを考慮すると、IWCLL 基準に基づく判定は造血機能も考慮したより保守的な判定であると考えたこと

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/OBI 及び本薬/IBR 投与の有効性を考察するにあたっては OS の結果も重要と考えることから、本薬/OBI 及び本薬/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 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

申請者は、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/OBI 投与

CLL14 試験の無作為化パートの主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、CLB/OBI 群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証された（7.1.2.3 参照）。

副次評価項目として設定された IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果は表 11 のとおりであった。

表 11 PFS の中間解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2018 年 8 月 17 日データカットオフ）

	本薬/OBI 群	CLB/OBI 群
例数	216	216
死亡又は増悪数（%）	29（13.4）	79（36.6）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [NE, NE]	NE [31.1, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.33 [0.22, 0.51]	

*：Binet 病期分類（A、B 又は C）、登録地域（米国・カナダ・中央アメリカ・オーストラリア・ニュージーランド、西欧、中欧・東欧、又はラテンアメリカ）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 6 年のフォローアップ時点の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 3 のとおりであった。

表 12 OS の結果 (ITT 集団、2022 年 11 月 14 日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	CLB/OBI 群
例数	216	216
死亡数 (%)	48 (22.2)	70 (32.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.69 [0.48, 1.01]	

* : Binet 病期分類 (A、B 又は C)、登録地域 (米国・カナダ・中央アメリカ、オーストラリア・ニュージーランド、西欧、中欧・東欧、又はラテンアメリカ) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

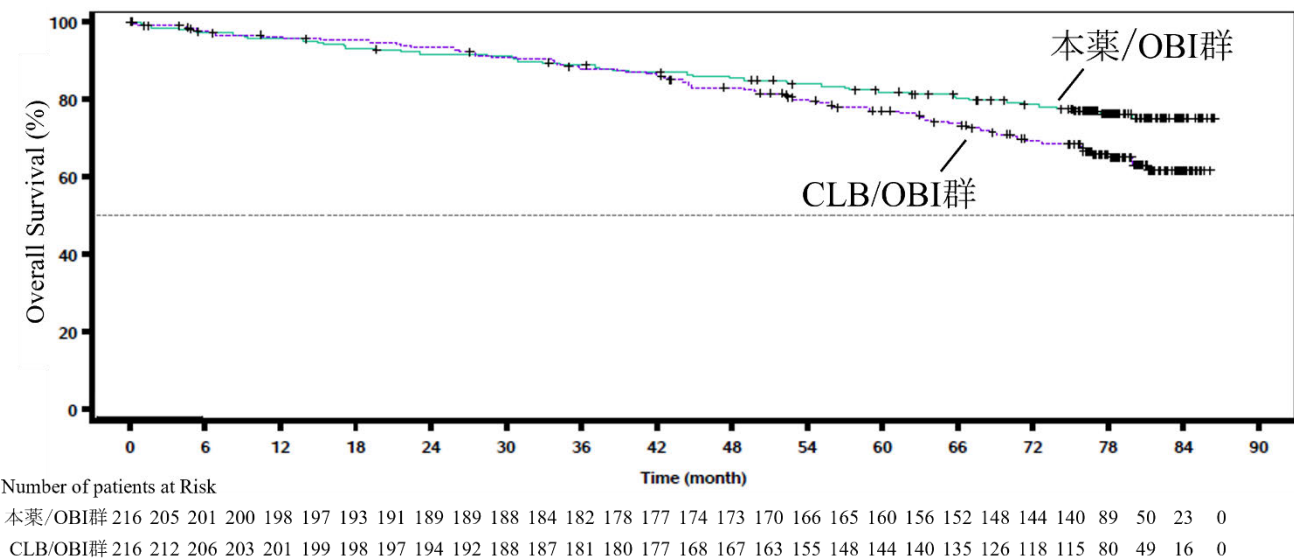


図 3 OS の結果 (ITT 集団、2022 年 11 月 14 日データカットオフ)

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

353 試験のコホート 1 において、主要評価項目とされた改変 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による CR + CRi 率 [95%CI] (%) は 90.0 [55.5, 99.7] (9/10 例) であり、CR + CRi 率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率 (10%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

② 本薬/IBR 投与

GLOW 試験の主要評価項目とされた改変 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS について、CLB/OBI 群に対する本薬/IBR 群の優越性が検証された (7.1.2.4 参照)。

また、OS の 36 カ月フォローアップ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 4 のとおりであった。OS の Kaplan-Meier 曲線において無作為化から約 24 カ月時点までは CLB/OBI 群と比較して本薬/IBR 群で下回る傾向が認められたものの、当該期間に発現した死亡⁵⁰⁾ について、本薬との因果関係が否定できない本薬/IBR 群の死亡は 1 例であった。GLOW 試験は高齢又は併存疾患を有する患者を対象としており、試験開始早期に認められた死亡は、個々の患者の併存疾患の影響による偶発的な可能性も考えられる。

⁵⁰⁾ 無作為化から 24 カ月時点までの死亡は本薬/IBR 群及び CLB/OBI 群でそれぞれ 10/106 例 (9.4%) 及び 9/105 例 (8.6%) に認められた。本薬/IBR 群の 10 例の死亡の内訳は、突然死 3 例、心停止、肺感染、心不全/肺炎/洞結節機能不全、悪性新生物、虚血性脳卒中、敗血症性ショック及び疾患進行各 1 例であり、うち、敗血症性ショックは本薬との因果関係が否定されなかった。また、10 例のうち、5 例の死亡は本薬の投与開始前に認められた。CLB/OBI 群の 9 例の死亡の内訳は、肺炎 3 例、胆汁うっ滞、急性脳出血、COVID-19、COVID-19 肺炎、心臓発作、誤嚥による呼吸不全各 1 例であり、うち、肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 13 OS の 36 カ月フォローアップ時点の結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/IBR 群	CLB/OBI 群
例数	106	105
死亡数 (%)	20 (18.9)	40 (38.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.462 [0.269, 0.791]	

* : IGHV 変異 (変異有、変異無、不明)、11q 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

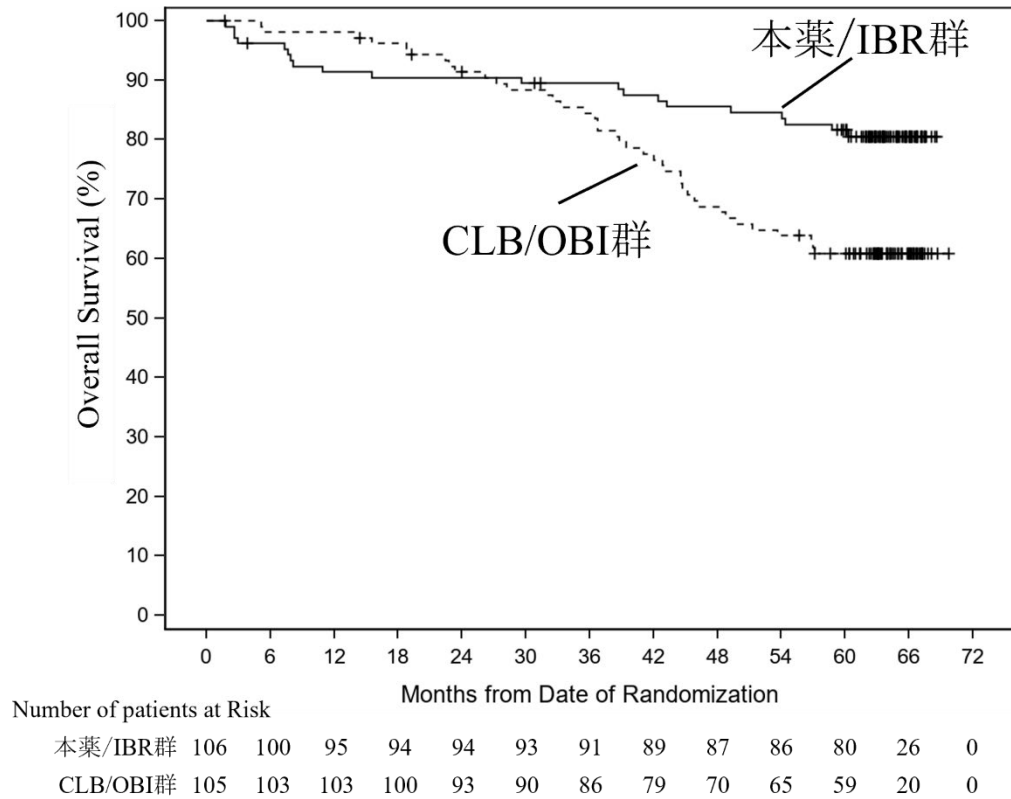


図 4 OS の 36 カ月フォローアップ時点の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

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。

353 試験のコホート 2 において、主要評価項目とされた改変 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による CR + CRi 率 [95%CI] (%) は 60.0 [26.2, 87.8] (6/10 例) であり、CR + CRi 率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率 (10%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

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、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の有効性は示されたと判断した。

- CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく PFS について、本薬/OBI 及び本薬/IBR 群のいずれも対照群に対する優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えること
- CLL14 試験の無作為化パートにおいて本薬/OBI 群は CLB/OBI 群と比較して OS が短縮する傾向は認められず、また、GLOW 試験において本薬/IBR 群は CLB/OBI 群と比較して無作為化から約 24 カ月以降の OS は短縮する傾向は認められなかったこと。なお、GLOW 試験の本薬/IBR 群の OS の Kaplan-Meier 曲線が無作為化から約 24 カ月時点までは CLB/OBI 群と比較して本薬/IBR 群で下回る

傾向が認められた要因について、明確に結論付けることは困難ではあるが、特に投与初期の死亡が影響している可能性は考え得る。本薬/IBR 群の死亡 10 例中 5 例は本薬投与開始前の IBR 単独投与（3 サイクル）時に認められているが、IBR は既に未治療の CLL/SLL に対して安全性等が確認された既承認薬であることを踏まえると、個々の患者の併存疾患の影響の可能性を考察する申請者の説明に一定の理解は可能である。ただし、当該結果は医療現場へ情報提供することが適切と考える。

- 日本人患者における有効性について、353 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/OBI 及び本薬/IBR 投与の有効性を評価することには限界があるものの、353 試験において一定の CR+CRi 率が認められたことに加え、未治療の CLL/SLL 患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.1.3 参照）等も考慮すると、日本人の未治療の CLL/SLL 患者においても本薬/OBI 及び本薬/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、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与時に注意を要する有害事象は、本薬、OBI 又は IBR の既知の事象⁵¹⁾であり、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、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/OBI 及び本薬/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、CLL14 試験⁵²⁾、GLOW 試験及び 353 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/OBI 投与

CLL14 試験及び 353 試験のコホート 1 における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

⁵¹⁾ 本薬：TLS、感染症、骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍（令和 3 年 2 月 3 日付け審査報告書 ベネクレクスタ錠 10 mg 他）、OBI：infusion reaction、骨髄抑制、感染症、HBV の再活性化、心臓障害、TLS、消化管穿孔、進行性多巣性白質脳症及び間質性肺疾患（令和 4 年 11 月 7 日付け審査報告書 ガザイバ点滴静注 1000 mg）、IBR：出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、Stevens-Johnson 症候群、肝不全、肝機能障害及び間質性肺疾患（令和 5 年 1 月 19 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg）

⁵²⁾ 本項においては特に記載のない限り、CLL14 試験は無作為化パートの結果を記載する。

表 14 安全性の概要 (CLL14 試験及び 353 試験) *1

	例数 (%)		
	CLL14 試験		353 試験 (コホート 1)
	本薬/OBI 群 212 例	CLB/OBI 群 214 例	本薬/OBI 群 10 例
全有害事象	202 (95.3)	213 (99.5)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	178 (84.0)	168 (78.5)	8 (80.0)
死亡に至った有害事象	27 (12.7)	19 (8.9)	0
重篤な有害事象	133 (62.7)	101 (47.2)	3 (30.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象*2	36 (17.0)	35 (16.4)	1 (10.0)
本薬又は CLB	28 (13.2)	32 (15.0)	1 (10.0)
OBI	16 (7.5)	17 (7.9)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*2	155 (73.1)	141 (65.9)	9 (90.0)
本薬又は CLB	123 (58.0)	111 (51.9)	6 (60.0)
OBI	116 (54.7)	110 (51.4)	8 (80.0)
治験薬の減量に至った有害事象*2	46 (21.7)	18 (8.4)	7 (70.0)
本薬又は CLB	45 (21.2)	17 (7.9)	7 (70.0)
OBI	1 (0.5)	2 (0.9)	0

*1: CLL14 試験は 2022 年 11 月 14 日データカットオフ、353 試験は 2024 年 4 月 11 日データカットオフ、*2: いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量

CLL14 試験及び 353 試験のコホート 1 において、本薬/OBI 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 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 本薬/OBI 群で一定以上の発現が認められた有害事象*
(CLL14 試験、無作為化パート、2022 年 11 月 14 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.25.1)	例数 (%)	
	本薬/OBI 群 212 例	CLB/OBI 群 214 例
全有害事象		
好中球減少症	122 (57.5)	121 (56.5)
注入に伴う反応	96 (45.3)	118 (55.1)
下痢	58 (27.4)	32 (15.0)
血小板減少症	51 (24.1)	50 (23.4)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	112 (52.8)	102 (47.7)
血小板減少症	30 (14.2)	32 (15.0)
死亡に至った有害事象		
敗血症	6 (2.8)	1 (0.5)
肺炎	2 (0.9)	1 (0.5)
死亡	2 (0.9)	1 (0.5)
重篤な有害事象		
肺炎	15 (7.1)	11 (5.1)
発熱性好中球減少症	11 (5.2)	8 (3.7)
注入に伴う反応	10 (4.7)	13 (6.1)
敗血症	8 (3.8)	3 (1.4)
発熱	7 (3.3)	7 (3.3)
治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	99 (46.7)	83 (38.8)
注入に伴う反応	50 (23.6)	60 (28.0)
治験薬の減量に至った有害事象		
好中球減少症	29 (13.7)	13 (6.1)

*: 全有害事象は発現割合が 20%以上の事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 10%以上の事象、死亡に至った有害事象は複数例に認められた事象、重篤な有害事象は発現割合が 3%以上の事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は発現割合が 5%以上の事象を記載した、なお、1%以上のすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった

表 16 一定以上の発現が認められた有害事象* (353 試験、コホート 1、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	10 例
全有害事象	
注入に伴う反応	6 (60.0)
好中球数減少	5 (50.0)
悪心	4 (40.0)
血小板数減少	3 (30.0)
好中球減少症	3 (30.0)
貧血	3 (30.0)
白血球減少症	3 (30.0)
リンパ球減少症	3 (30.0)
便秘	3 (30.0)
下痢	3 (30.0)
発熱	3 (30.0)
COVID-19	3 (30.0)
Grade 3 以上の有害事象	
好中球数減少	5 (50.0)
血小板数減少	3 (30.0)
好中球減少症	3 (30.0)
白血球減少症	3 (30.0)
リンパ球減少症	3 (30.0)
重篤な有害事象	
発熱性好中球減少症	1 (10.0)
黄斑円孔	1 (10.0)
尿管結石症	1 (10.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	
好中球数減少	5 (50.0)
好中球減少症	3 (30.0)
COVID-19	3 (30.0)
治験薬の減量に至った有害事象	
好中球数減少	5 (50.0)
好中球減少症	2 (20.0)
血小板数減少	2 (20.0)

*：全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 30%以上の事象、重篤な有害事象は発現割合が 10%以上の事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は発現割合が 20%以上の事象を記載した、なお、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった

② 本薬/IBR 投与

GLOW 試験及び 353 試験のコホート 2 における安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要 (GLOW 試験及び 353 試験) *1

	例数 (%)		
	GLOW 試験		353 試験 (コホート 2)
	本薬/IBR 群 106 例	CLB/OBI 群 105 例	本薬/IBR 群 10 例
全有害事象	105 (99.1)	99 (94.3)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	80 (75.5)	73 (69.5)	7 (70.0)
死亡に至った有害事象	7 (6.6)	2 (1.9)	0
重篤な有害事象	49 (46.2)	30 (28.6)	2 (20.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象*2	22 (20.8)	8 (7.6)	1 (10.0)
本薬又は CLB	12 (11.3)	6 (5.7)	1 (10.0)
IBR 又は OBI	21 (19.8)	4 (3.8)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*2	71 (67.0)	82 (78.1)	7 (70.0)
本薬又は CLB	45 (42.5)	45 (42.9)	7 (70.0)
IBR 又は OBI	64 (60.4)	77 (73.3)	6 (60.0)
治験薬の減量に至った有害事象*2	28 (26.4)	22 (21.0)	5 (50.0)
本薬又は CLB	18 (17.0)	22 (21.0)	3 (30.0)
IBR 又は OBI	19 (17.9)	0	4 (40.0)

*1: GLOW 試験は 20 年 月 日データカットオフ、353 試験は 20 年 月 日データカットオフ、*2: いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量

CLL14 試験及び 353 試験コホート 2 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 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 本薬/IBR 群で一定以上の発現が認められた有害事象* (GLOW 試験、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬/IBR 群	CLB/OBI 群
	106 例	105 例
全有害事象		
下痢	54 (50.9)	13 (12.4)
好中球減少症	36 (34.0)	56 (53.3)
悪心	28 (26.4)	27 (25.7)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	30 (28.3)	47 (44.8)
下痢	11 (10.4)	1 (1.0)
死亡に至った有害事象		
肺炎	2 (1.9)	1 (1.0)
突然死	2 (1.9)	0
重篤な有害事象		
心房細動	7 (6.6)	0
肺炎	6 (5.7)	6 (5.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象		
心不全	2 (1.9)	0
突然死	2 (1.9)	0
治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	18 (17.0)	32 (30.5)
下痢	12 (11.3)	2 (1.9)
好中球数減少	6 (5.7)	3 (2.9)
心房細動	6 (5.7)	0
治験薬の減量に至った有害事象		
下痢	11 (10.4)	1 (1.0)
好中球減少症	8 (7.5)	12 (11.4)

*: 全有害事象は発現割合が 20%以上の事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 10%以上の事象、死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は複数例に認められた事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの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 19 一定以上の発現が認められた有害事象* (353 試験、コホート 2、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	10 例
全有害事象	
発疹	5 (50.0)
好中球数減少	4 (40.0)
悪心	4 (40.0)
下痢	4 (40.0)
白血球数減少	3 (30.0)
好中球減少症	3 (30.0)
口内炎	3 (30.0)
Grade 3 以上の有害事象	
好中球減少症	2 (20.0)
好中球数減少	2 (20.0)
白血球数減少	2 (20.0)
重篤な有害事象	
心房細動	1 (10.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0)
COVID-19	1 (10.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	
好中球減少症	2 (20.0)
COVID-19	2 (20.0)

*：全有害事象は発現割合が 30%以上の事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 20%以上の事象、重篤な有害事象は発現割合が 10%以上の事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は 20%以上の事象を記載した、なお、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象、複数例に認められたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった

また、申請者は、CLL14 試験、GLOW 試験及び 353 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与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。

① 本薬/OBI 投与

外国人患者（CLL14 試験の本薬/OBI 群）と比較して、日本人患者（353 試験のコホート 1）で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象は、表 20 のとおりであった。なお、日本人集団で複数例に認められ、かつ外国人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 212 例
全有害事象*1		
好中球数減少	5 (50.0)	10 (4.7)
悪心	4 (40.0)	39 (18.4)
白血球減少症	3 (30.0)	12 (5.7)
血小板数減少	3 (30.0)	10 (4.7)
COVID-19	3 (30.0)	4 (1.9)
リンパ球減少症	3 (30.0)	2 (0.9)
Grade 3 以上の有害事象*1		
好中球数減少	5 (50.0)	9 (4.2)
白血球減少症	3 (30.0)	5 (2.4)
血小板数減少	3 (30.0)	4 (1.9)
リンパ球減少症	3 (30.0)	1 (0.5)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	5 (50.0)	8 (3.8)
COVID-19	3 (30.0)	0
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*2		
好中球数減少	5 (50.0)	3 (1.4)
血小板数減少	2 (20.0)	1 (0.5)

*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：複数例に認められ、かつ発現割合が 10%以上高かった事象

② 本薬/IBR 投与

外国人患者（GLOW 試験の本薬/IBR 群）と比較して、日本人患者（353 試験のコホート 2）で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象は、表 21 のとおりであった。なお、日本人集団で複数例に認められ、かつ外国人集団と比較して発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 21 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 106 例
全有害事象*1		
発疹	5 (50.0)	18 (17.0)
好中球数減少	4 (40.0)	11 (10.4)
口内炎	3 (30.0)	2 (1.9)
白血球数減少	3 (30.0)	0
COVID-19	2 (20.0)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	2 (20.0)	9 (8.5)
白血球数減少	2 (20.0)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
COVID-19	2 (20.0)	0

*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：複数例に認められ、かつ発現割合が 10%以上高かった事象

本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与において、骨髄抑制（好中球数減少、リンパ球減少症、血小板数減少、白血球減少症、白血球数減少）及び COVID-19 の有害事象の発現割合が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。検討された日本人患者数は限られており、上記の差異が認められた要因について考察することには限界があるものの、いずれの有害事象も本薬で既知の事象であった。なお、COVID-19 については、国内試験（2022 年 11 月～2023 年 7 月に患者登録）の大部分の患者は COVID-19

のパンデミックフェーズ⁵³⁾に本薬が投与された一方、海外試験は大部分の患者が COVID-19 のパンデミック前に治験薬の投与が完了していたこと⁵⁴⁾から、試験実施時期の違いにより発現割合に差が認められたと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL14 試験、GLOW 試験及び 353 試験で認められた上記の有害事象は、本薬、OBI 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、検討された日本人患者数は限られていることから厳密な評価には限界があるものの、日本人患者において外国人患者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、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の CLL 患者において本薬/OBI 及び本薬/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、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」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.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、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.1 本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン⁵⁵⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁵⁶⁾において、未治療の CLL/SLL に対する本薬/OBI 又は本薬/IBR 投与の記載内容は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

⁵³⁾ 世界保健機構（WHO）により、2020 年 3 月 11 日に COVID-19 はパンデミックと宣言され、2023 年 5 月 5 日にパンデミックフェーズの終結が宣言された。

⁵⁴⁾ CLL14 試験は、20 年 月までに患者の登録が完了し、パンデミック前に実施した主要解析時点（2018 年 8 月 17 日）で全ての患者で治験薬の投与が終了していた。一方、GLOW 試験は 20 年 月～20 年 月に患者が登録され、最後の患者の最終投与は 20 年 月であった。

⁵⁵⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.3.2025）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2024; 35: 762-8）及び米国 NCI-PDQ CLL Treatment（2025 年 2 月 18 日版）を確認した。

⁵⁶⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編、2024）、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）及び Williams Hematology, 10th edition（McGraw-Hill Education, 2021, USA）を確認した。

- NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.3.2025) : 17p 欠失又は *TP53* 変異の有無にかかわらず、未治療の CLL/SLL 患者に対して、本薬/OBI 投与が推奨される (17p 欠失及び *TP53* 変異を有しない患者に対しては Category 1⁵⁷⁾、17p 欠失又は *TP53* 変異を有する患者に対しては Category 2A⁵⁸⁾)。また、未治療の CLL/SLL 患者に対するその他の推奨治療の一つとして、17p 欠失又は *TP53* 変異の有無にかかわらず、本薬/IBR 投与が挙げられる (Category 2A⁵⁸⁾)。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2024; 35: 762-8) : 未治療の CLL 患者に対しては分子標的治療を第一選択とすべきであり、さらに分子標的治療として、副作用軽減及び再発時の再投与の可能性を考慮し、BTK 阻害薬の継続治療よりも、本薬/OBI 又は本薬/IBR 投与の「固定期間治療」⁵⁹⁾ が望ましい。
 - 17p 欠失及び *TP53* 変異を有しない患者 : 本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与が推奨される (本薬/OBI 投与はエビデンスレベル I A⁶⁰⁾、また、本薬/IBR 投与は fit 又は若年患者ではエビデンスレベル I A⁶⁰⁾、及び unfit 又は高齢患者ではエビデンスレベル I B⁶¹⁾)
 - 17p 欠失又は *TP53* 変異を有する患者 : 本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与が治療選択肢の一つとして挙げられる (エビデンスレベル IIIA⁶²⁾)
- NCI-PDQ CLL treatment (2025 年 2 月 18 日版) : 未治療の CLL 患者に対する治療として、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は治療選択肢の一つである。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 15th edition : 未治療 CLL 患者に対する治療は、優れた忍容性と高い有効性から標的治療が推奨される。また、「固定期間治療」を望む又は心血管系の併存疾患の既往歴を有する患者には、本薬/OBI 投与が推奨される。

申請者は、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

併存疾患を有する未治療の CLL 患者を対象とした CLL14 試験の無作為化パート、及び高齢又は併存疾患を有する未治療の CLL/SLL 患者を対象とした GLOW 試験において、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的有用性が示されたこと等 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、本薬/OBI 及び本薬/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。

また、①未治療の CLL/SLL 患者における本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与と他の抗悪性腫瘍剤との使い分け、並びに②本薬/OBI 投与と本薬/IBR 投与との使い分けについては、それぞれ以下のように考える。

⁵⁷⁾ 高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。
⁵⁸⁾ 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。
⁵⁹⁾ ESMO ガイドラインでは「time-limited therapy」、NCCN ガイドラインでは「time-limited treatment」と表現されている。
⁶⁰⁾ 少なくとも一つのよく計画された大規模無作為化試験又は適切に実施された無作為化試験のメタアナリシスに基づいており、高レベルの有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。
⁶¹⁾ 少なくとも一つのよく計画された大規模無作為化試験又は適切に実施された無作為化試験のメタアナリシスに基づいており、高又は中レベルの有効性のエビデンスがあるものの、臨床的有用性は限定的であり、一般的に推奨される。
⁶²⁾ 前向きコホート研究に基づき、高レベルの有効性のエビデンスが存在し、臨床的有用性を伴うことから、強く推奨される。

① 他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

本邦において、未治療の CLL/SLL に対する薬物療法として、FCR 投与、BR 投与、BTK 阻害剤等が承認されているものの、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））では、未治療の CLL 患者に対して FCR 及び BR 投与を行うことは推奨されていない（カテゴリー1⁶³⁾）。また、海外の診療ガイドライン（ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2024; 35: 762-8））では、未治療の CLL 患者に対して、分子標的療法を第一選択とすべきである旨が記載されており、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.3.2025））では、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は、FCR 及び BR 投与よりも推奨度が高い治療とされている。以上を踏まえると、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は、これらの FCR 及び BR 投与よりも優先して使用されるものと考ええる。

また、BTK 阻害剤による治療について、本邦において、IBR 単独、Zan 単独、Aca 単独及び Aca と OBI との併用投与が治療選択肢となるが、いずれも疾患進行や許容できない毒性の出現まで BTK 阻害剤の投与を継続することを考慮すると、継続投与に伴う毒性が懸念される未治療の CLL/SLL 患者に対しては、「固定期間治療」である本薬/OBI 又は本薬/IBR 投与が選択されるものと考ええる。

② 本薬/OBI 投与と本薬/IBR 投与との使い分けについて

本薬/OBI 投与と本薬/IBR 投与を直接比較した臨床試験は行われていないことから、患者背景等を考慮した上で、個々の患者のベネフィット・リスクに応じて医師により適切に判断されるものと考ええる。なお、OBI 又は IBR の安全性プロファイルを踏まえ、本薬/OBI 投与は、心疾患や出血リスクを有する等、BTK 阻害剤の毒性が懸念される場合に選択され、本薬/IBR 投与は、infusion reaction 等の OBI 投与に伴うリスクが懸念される場合に選択されるものと考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の対照薬である CLB/OBI 投与は本邦で未承認であることから、日本人の CLL/SLL 患者に対する CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験の結果解釈には限界があるが、下記の点等を考慮すると、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は CLL14 試験及び GLOW 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- CLB/OBI 投与は、CLL14 試験及び GLOW 試験の計画当時、海外において未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されていたこと
- 65 歳以上、又は併存疾患を有する 65 歳未満の未治療の CLL/SLL の日本人患者を対象とした 353 試験のコホート 1 及び 2 において、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の一定の有効性及び安全性が認められたこと

また、本薬/OBI 投与と本薬/IBR 投与との使い分けについて、申請者の説明を了承した。一方、他の治療選択肢との使い分けについては、未治療の CLL/SLL 患者を対象に、本薬/OBI 又は本薬/IBR 投与と本邦既承認の抗悪性腫瘍剤（FCR、BR、IBR、Zan 単独、Aca 単独及び Aca と OBI との併用投与等）と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/OBI 又は本薬/IBR 投与と他の治療選択肢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

⁶³⁾ 高レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

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.4.2 本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

未治療の CLL/SLL 患者を対象とした CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験において本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的有用性が認められたことから、本薬の効能・効果を「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定した。

また、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の投与対象となる未治療の CLL/SLL 患者の①fit 又は unfit⁶⁴⁾、並びに②17p 欠失又は TP53 変異の有無について、それぞれ以下のように考える。

① fit 又は unfit について

CLL14 試験の計画当時、NCCN ガイドライン（NHL）（v.2.2014）において、未治療の CLL/SLL の治療体系は、FCR 投与等の適応の可否で異なっており、「CIRS スコアが 6 超又は CrCL が 70 mL/min 未満」の unfit の患者は、併存疾患や加齢に伴う臓器機能の低下により、当時の標準治療である FCR 投与等の適応とされず、アンメットニーズの高い集団であったことから、当該患者が CLL14 試験の対象とされた。

また、GLOW 試験の計画当時、NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.2.2018）において 17p 欠失及び TP53 変異のない unfit の患者に対して、CLB/OBI 投与が標準治療の一つとして位置付けられていたことから、「65 歳以上又は 65 歳未満で CIRS スコアが 6 超若しくは CrCL が 70 mL/min 未満」の unfit の患者が GLOW 試験の対象とされた。

CLL14 試験の無作為化パート及び GLOW 試験において、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的有用性が認められたことを考慮すると、両試験の対象患者である unfit の患者に対して本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は推奨されると考える。

さらに、本薬/OBI 投与について、海外第 I b 相試験（28331 試験）では CLL14 試験で除外された fit の患者も組み入れられ、fit の患者集団と全体集団との間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった⁶⁵⁾ こと、未治療の CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（GAIA-CLL13 試験）の fit の患者の部分集団において、本薬/OBI 投与が FCR 又は BR 投与と比較して PFS の延長傾向が認められた旨が報告されていること（Lancet Oncol 2024; 25: 744-59）、NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.3.2025）では fit 又は unfitにかかわらず未治療の CLL/SLL 患者に対して本薬/OBI 投与が治療選択肢の一つとして推奨されていることを考慮すると、CLL14 試験で除外された fit の患者についても本薬/OBI 投与の対象になると考える。

また、本薬/IBR 投与について、GLOW 試験で除外された fit の未治療の CLL 患者において、FCR 投与に対して本薬/IBR 投与で PFS の延長が海外第 III 相試験（FLAIR 試験）（N Engl J Med 2024; 390: 326-

⁶⁴⁾ 「CIRS 等の高齢者機能評価を用い、標準治療が実施可能な“fit”群、標準治療が推奨されない“unfit”群に分類される」旨が造血器悪性腫瘍ガイドライン等に記載されている。

⁶⁵⁾ Fit の患者（CrCL \geq 70 mL/min かつ PS が 0~1）集団及び全体集団における①CR、②PR を達成した患者は、それぞれ①16/22 例（72.7%）及び 25/32 例（78.1%）、②6/22 例（27.3%）及び 7/32 例（21.9%）であった。また、fit の患者集団及び全体集団における①全有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象、④Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、それぞれ①22/22 例（100%）及び 32/32 例（100%）、②0 例及び 0 例、③6/22 例（27.3%）及び 11/32 例（34.4%）、④16/22 例（72.7%）及び 25/32 例（78.1%）であった。

37) で示されていること、NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.3.2025) では fit 又は unfit にかかわらず未治療の CLL/SLL 患者に対して本薬/IBR 投与が治療選択肢の一つとして推奨されていることを考慮すると、GLOW 試験で除外された fit の患者についても本薬/IBR 投与の対象となると考える。

② 17p 欠失又は TP53 変異の有無について

本薬/OBI 投与について、CLL14 試験では、17p 欠失又は TP53 変異の有無にかかわらず患者が組み入れられ、無作為化パートにおける 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は表 22 のとおりであり、17p 欠失又は TP53 変異の有無別で本薬/OBI 投与の有効性に明らかな差異は認められなかった。

表 22 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の PFS の結果
(CLL14 試験、ITT 集団、治験責任医師判定、2022 年 11 月 14 日データカットオフ)

	17p 欠失又は TP53 変異あり		17p 欠失及び TP53 変異なし	
	本薬/OBI 群	CLB/OBI 群	本薬/OBI 群	CLB/OBI 群
例数 ^{*1}	25	24	184	184
死亡又は増悪数 (%)	18 (72.0)	21 (87.5)	81 (44.0)	132 (71.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	51.9 [29.0, 70.2]	20.8 [15.2, 40.9]	76.6 [71.3, NE]	38.9 [34.7, 42.0]
ハザード比 [95%CI] ^{*2}	0.56 [0.30, 1.06]		0.38 [0.29, 0.51]	

*1: 17p 欠失又は TP53 変異が評価されていない患者 (15 例) は解析から除外、*2: Cox 比例ハザードモデル

安全性について、17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要は、表 23 のとおりであり、17p 欠失又は TP53 変異の有無別で本薬/OBI 投与の安全性に明らかな差異は認められなかった。

表 23 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要
(CLL14 試験、無作為化パート、2022 年 11 月 14 日データカットオフ)

	17p 欠失又は TP53 変異あり		17p 欠失及び TP53 変異なし	
	本薬/OBI 群 25 例	CLB/OBI 群 24 例	本薬/OBI 群 182 例	CLB/OBI 群 183 例
全有害事象	22 (88.0)	24 (100)	175 (96.2)	182 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	22 (88.0)	18 (75.0)	152 (83.5)	143 (78.1)
死亡に至った有害事象	3 (12.0)	4 (16.7)	22 (12.1)	14 (7.7)
重篤な有害事象	17 (68.0)	10 (41.7)	112 (61.5)	86 (47.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*1}	2 (8.0)	0	3 (1.6)	13 (7.1)
治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}	19 (76.0)	15 (62.5)	132 (72.5)	121 (66.1)
治験薬の減量に至った有害事象 ^{*2}	3 (12.0)	4 (16.7)	42 (23.1)	13 (7.1)

ITT 集団から治験薬が投与されなかった患者 (3 例) は解析から除外、*1: すべての治験薬の投与中止、*2: いずれかの治験薬の休薬又は減量

また、本薬/IBR 投与について、GLOW 試験の計画当時、NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.2.2018) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26: v78-84) において、17p 欠失又は TP53 変異を有する患者に対して、GLOW 試験の対照群に設定された CLB/OBI 投与は推奨されていなかったため、GLOW 試験の対象から 17p 欠失又は TP53 変異を有する患者は除外された。一方、本薬/IBR 投与の有効性等を探索的に検討した海外第Ⅱ相試験 (CAPTIVATE 試験) の固定期間コホートでは、17p 欠失又は TP53 変異の有無を問わない 70 歳以下の未治療の CLL/SLL 患者が対象とされ、17p 欠失又は TP53 変異の有無別の奏効率 [95%CI] (%) の結果は、17p 欠失又は TP53 変異ありの集団で 96.3 [89.2, 100] (26/27 例)、17p 欠失及び TP53 変異なしの集団で 96.1 [92.8, 99.5] (124/129 例) であった。また、安全性について、17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要
(CAPTIVATE 試験、固定期間コホート、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	17p 欠失又は TP53 変異あり 27 例	17p 欠失及び TP53 変異なし 129 例
全有害事象	27 (100)	128 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	19 (70.4)	79 (61.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.8)
重篤な有害事象	8 (29.6)	28 (21.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象*1	0	2 (1.6)
治験薬の休薬に至った有害事象*2	12 (44.4)	55 (42.6)
治験薬の減量に至った有害事象*2	5 (18.5)	27 (20.9)

*1：すべての治験薬の投与中止、*2：いずれかの治験薬の休薬又は減量

以上の結果から、17p 欠失又は TP53 変異の有無にかかわらず、未治療の CLL/SLL 患者に対して、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17p 欠失又は TP53 変異の有無について、本薬/OBI 投与は、CLL14 試験において 17p 欠失又は TP53 変異の有無を問わず組み入れられ、集団間で有効性及び安全性が明確に異なる傾向ではなかったこと (表 22 及び表 23) から、17p 欠失又は TP53 変異の有無にかかわらず、本薬/OBI 投与の対象とすることは可能と判断した。また、本薬/IBR 投与は、GLOW 試験では当時の診療ガイドラインにおける推奨治療を踏まえ 17p 欠失又は TP53 変異を有する患者は除外されたものの、下記の点を考慮すると、17p 欠失又は TP53 変異の有無にかかわらず、本薬/IBR 投与の対象とすることは可能と判断した。

- 現時点の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン v.3.2025) においては当該患者に対する推奨治療は BTK 阻害剤又は Bcl-2 阻害剤を含む治療が推奨されていること
- 探索的なデータではあるものの、申請者が説明するように当該患者における一定の有効性が認められ、安全性プロファイルも明確な差異は認められなかったこと (表 24)

また、CLL14 試験及び GLOW 試験において対象とされなかった fit の未治療の CLL/SLL 患者を投与対象に含めることについて、fit 患者に対する治療選択肢として FCR 投与及び BR 投与があるが、本薬/OBI 投与又は本薬/IBR 投与と当該治療を比較した臨床試験成績は提出されていないことから有効性の差異は不明であるものの、診療ガイドラインにおいては fit 又は unfit 問わず FCR 投与及び BR 投与よりも分子標的治療薬の優先度が高い旨が記載されていること (7.R.4.1 参照)、申請者が提示するように fit の患者に対して本薬/OBI 投与及び本薬/IBR 投与の有効性に係る一定のデータが得られていることを考慮すると、fit の患者も本薬/OBI 投与及び本薬/IBR 投与の対象とすることは可能と判断した。ただし、CLL14 試験及び GLOW 試験では unfit の患者が対象とされていたことを踏まえ、本薬の投与にあたっては、臨床試験の対象患者を十分に理解した上で適応患者の選択を行う必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項で以下の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 未治療の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、本薬/OBI 投与が検討された CLL14 試験において SLL 患者は組入れ対象とされていなかった。SLL は CLL と同一の細胞に由来する同一の疾患とされており、国内外の診療ガイドライン等でも、CLL は SLL と併記され両疾患は同一の疾患として治療することが推奨されていること等を考慮すると SLL 患者も本薬/OBI 投与の対象とすることは可能と考えるが、CLL14 試験の組入れ対象患者に関する情報は添付文書において情報提供することが適切と判断した。

以上より、本薬の効能・効果を申請どおり、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することは可能と判断した。

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>

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>

- 再発又は難治性の CLL/SLL では RIT の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始から RIT と併用投与すること
- 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、「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、CLL/SLL 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、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した（本一変申請で追加する内容に下線部）。

<用法・用量>

<未治療の CLL/SLL>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

<再発又は難治性の CLL/SLL>

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＞

〈CLL/SLL〉

- 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、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。
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。 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（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

- 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

〈未治療の CLL/SLL〉

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- OBI と併用する場合、通常、成人には、OBI を 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、

8 日目及び 15 日目に 1000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。なお、1 サイクル目の 22 日目から、本薬の投与を開始すること。

- IBR と併用する場合、28 日間を 1 サイクルとし、IBR を 3 サイクル投与した後に、本薬の投与を開始すること。
- 本薬を 12 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の CLL/SLL〉

- RIT の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始から RIT と併用投与すること。
- RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.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。

CLL14（本薬/OBI 投与）試験及び GLOW 試験（本薬/IBR 投与）における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、1 サイクルを 28 日間として、5 週間の用量漸増投与（本薬 20、50、100、200 及び 400 mg QD 経口投与を 1 週間ごとに漸増）を行った後、本薬 400 mg を QD で、合計最大 12 サイクル投与すると設定した。

- 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
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象に、本薬の単独投与を検討した海外第 I 相試験（M12-175 試験）において、本薬投与開始から CR 又は CRi 到達までの期間（中央値）は 6 カ月（範囲：3～19 カ月）であり、CR 又は CRi を達成した 14/17 例が投与開始後 12 カ月までに達成したことから、本薬を 12 サイクル投与することで本薬の治療効果が十分に得られると考えたこと

また、未治療の CLL/SLL に係る本薬/OBI 投与又は本薬/IBR 投与時の OBI 及び IBR の用法・用量について、CLL14 試験及び GLOW 試験では、各国又は地域における各薬剤の添付文書の規定等に基づき、OBI は第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目及び第 2～6 サイクルの第 1 日目に、1,000 mg を静脈内投与（初回投与は、2 日間かけて 100 及び 900 mg の分割投与が可）、IBR は 420 mg を QD で経口投与すると設定した。さらに、OBI 又は IBR との併用方法について、下記の点を踏まえ、CLL14 試験では OBI を第 1 サイクル 1 日目から投与し、本薬は第 1 サイクルの 22 日目から、GLOW 試験では IBR を 3 サイクル投与した後、本薬は第 4 サイクルの 1 日目からそれぞれ投与する設定とした。

- 本薬/OBI 投与について、本薬/OBI 投与の安全性等を検討した海外第 I b 相試験（28331 試験）の用量設定パートにおいて、2 つの併用開始スケジュール（スケジュール A：本薬を漸増投与し規定用量に到達の 1 週間投与後から OBI を併用する、スケジュール B：OBI 投与後 22 日目から本薬の漸増投与を開始する）を検討した結果、いずれも忍容性が認められたものの、当該結果や本薬の他の安全性情報等を踏まえ、OBI を先行して投与することで本薬による TLS のリスクを潜在的に低下させる可能性が考えられたことから、その後の臨床試験における検討（当該試験の安全性拡大期以降）はスケジュール B の併用方法を設定したこと

- 本薬/IBR 投与について、未治療及び再発又は難治性の CLL 患者に対する IBR 単独投与の臨床データから、IBR 投与開始の 2～4 カ月以内に TLS 高リスクに分類された患者で TLS リスクが中間又は低リスクに低下することが示唆されたことを踏まえ、IBR を先行して投与することで本薬による TLS リスクを低下させる可能性が考えられたこと。なお、本薬/IBR 投与の安全性等を検討した CAPTIVATE 試験の MRD コホートにおいて、IBR を 3 サイクル投与した後に本薬を投与開始することで、忍容性が認められた。

上記の設定で CLL14 試験及び GLOW 試験が実施され、また、同一の設定で 353 試験のコホート 1 及びコホート 2 が実施された結果、本薬/OBI 及び本薬/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。また、未治療の CLL/SLI に係る本薬/OBI 投与又は本薬/IBR 投与時の OBI 及び IBR の用法・用量は CLL14 試験及び GLOW 試験の設定のとおりとすることが適切と考える。

さらに、本薬の投与期間について、上記のとおり CLL14 試験及び GLOW 試験のいずれにおいても本薬の最長投与期間は 12 サイクルと設定しており、ESMO ガイドラインにおいても未治療の CLL 患者に対する治療選択肢として、BTK 阻害剤による薬物治療の継続投与よりも「固定期間治療」としての本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与が望ましい旨が記載されている (Ann Oncol 2024; 35: 762-8)。しかしながら、下記の点を踏まえると、ハイリスクの患者や深い奏効が得られていない患者においては、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则认为ることから、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。

- 28331 試験において、12 サイクル (1 年間) を超えて本薬が単独投与された患者 12 例について、1 年投与時点での CR+CRi 率は 6/12 例であったが、試験期間終了時までさらに 3 例 (計 9/12 例) で CR 又は CRi が得られ、該当 3 例は全例がハイリスク因子を有する患者であったことから⁶⁶⁾、本薬を継続投与することでベネフィットが期待できる患者がいると考えられた。なお、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⁶⁷⁾。
- CAPTIVATE 試験において、12 サイクルを超えて本薬が投与された MRD 陰性未確定集団の本薬/IBR 継続群の 32 例において、本薬を継続することで CR+CRi 率は増加が認められ⁶⁸⁾、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⁶⁹⁾。
- 未治療の CLL 患者を対象に、本薬を 12 サイクルを超えて投与する臨床試験が海外で複数実施されている (FLAIR 試験 (N Engl J Med 2024; 390: 326-37)、NCT03580928 試験 (Lancet Oncol 2021; 22: 1391-402) 等) もの、本薬を 12 サイクルを超えて投与した際の安全性の懸念は報告されていないこと

⁶⁶⁾ 3 例全例が、IGHV 変異を有しない若しくは 11q 欠失、17p 欠失又は TP53 変異のいずれか 1 つ以上を有していた。

⁶⁷⁾ 本薬投与 48 週及び投与 49 週以降の有害事象の発現状況を比較したところ、2 例以上発現が多かった有害事象は下気道感染 (それぞれ 0 例及び 2/12 例 (16.7%)) のみであり、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び第 2 原発性悪性疾患については、49 週以降で 2 例以上発現が多かった有害事象は認められなかった。

⁶⁸⁾ CR+CRi 率は、15 サイクル終了時点 (本薬は 12 サイクル投与) で 51.6% (16/31 例)、試験終了時点で 77.4% (24/31 例) であった。

⁶⁹⁾ 投与 64 週及び投与 65 週以降の有害事象の発現状況を 48 週間毎に比較したところ、65 週以降で 5% 以上かつ 2 例以上発現が多かった有害事象として、心房細動、上気道感染、帯状疱疹、肺炎、皮膚擦過傷、高尿酸血症、頸部痛、爪破損、皮膚脆弱性及び高血圧が認められたが、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び第 2 原発性悪性疾患については、65 週以降で 5% 以上かつ 2 例以上発現が多かった有害事象は認められなかった。

なお、未治療の CLL/SLL 患者において、本薬の臨床試験成績に基づき、併用する抗悪性腫瘍剤を熟知した上で使用することが適切と考えることから、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。

本薬の用法・用量について、申請者の説明を概ね了承した。ただし、未治療の CLL/SLL 患者に対して、CLL14 試験及び GLOW 試験成績に基づき、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与されることが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において申請者の提示する注意喚起を整備して設定した上で、本薬の用法・用量において他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与する旨を明記することが適切であると判断した。

また、OBI 及び IBR の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承し、OBI については本邦において CLL/SLL に対して Aca 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の用法・用量が承認されていない⁷⁰⁾ことから、未治療の CLL/SLL に対して本薬/OBI 投与する際の OBI の用法・用量は、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、CLL14 試験における設定等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において設定することが適切と考える。加えて、OBI 又は IBR と併用する際の本薬の投与開始時期については、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

さらに、本薬の最長投与期間について、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与にあたっては本薬の最長投与期間を 12 サイクルと設定された CLL14 試験及び GLOW 試験において本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与の臨床的有用性が示されており、ESMO ガイドラインでは副作用低減及び再発時の再投与の可能性から、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は投与期間が固定されていることに利点がある旨が記載されていること等を考慮すると、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与にあたって本薬の推奨される最長投与期間は 12 サイクルと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項において、本薬を 12 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

<未治療の CLL/SLL>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

<再発又は難治性の CLL/SLL>

⁷⁰⁾ CLL/SLL に係る OBI の承認用法・用量は以下のとおり。

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目に 1000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

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>

〈未治療のCLL/SLL〉

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- OBIと併用する場合、通常、成人には、OBIを1サイクル目の1日目に100 mg、2日目に900 mg、8日目及び15日目に1000 mg、2サイクル目以降は1日目に1000 mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。なお、1サイクル目の22日目から、本薬の投与を開始すること。
- IBRと併用する場合、28日間を1サイクルとし、IBRを3サイクル投与した後に、本薬の投与を開始すること。
- 本薬を12サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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。

CLL14試験、GLOW試験及び353試験において、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められた。当該試験における用量調節基準は表25のとおりであり、本薬の既承認効能・効果である再発又は難治性のCLLにおける用量調節基準と比較して一部差異があるものの、再発又は難治性のCLL/SLL患者と比較して、未治療のCLL/SLL患者において本薬の新たな安全性リスクは認められなかったこと⁷¹⁾、一部臨床試験の方が保守的な設定⁷²⁾となっている基準については、臨床試験において当該規定で用量調節を要した患者は限定的であり、かつ、認められた事象は既に本薬の副作用として注意喚起されている事象であったことから、既存の用量調節基準と揃えることで適切に管理可能と判断し、同一の基準を設定した。なお、CYP3A阻害剤併用時の用量調節基準についても、再発又は難治性のCLL/SLLに係る基準と同一の内容を未治療のCLL/SLLにおいても設定することとした。

表25 現行の添付文書と臨床試験との間での用量調節基準の異同

項目	現行（再発又は難治性のCLL/SLL）の用量調節基準（添付文書）	CLL14試験及び353試験（コホート1）	GLOW試験及び353試験（コホート2）
Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小	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	設定なし	Hbが8 g/dL未満（Grade 3以上）

⁷¹⁾ 再発又は難治性のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）と、未治療のCLL患者を対象としたCLL14試験及びGLOW試験において、本薬群で発現頻度が高い血液およびリンパ系障害（好中球減少症、血小板減少症、貧血等）、胃腸障害（下痢、悪心等）及び感染症（肺炎等）について、重症度や重篤性に明確に異なる傾向は認められなかった。また、MURANO試験と比較して、CLL14試験及びGLOW試験では注入に伴う反応及び心房細動の全Grade、Grade 3以上及び重篤な有害事象の発現頻度が高かったが、当該事象はOBI又はIBRの影響によるものと考えられた。

⁷²⁾ ①CLL14試験及び353試験コホート1で設定された、TLSを発現時に7日を超えて休薬した場合は1段階低い用量レベルで再開する規定について、臨床試験で当該基準に合致して用量調節が行われた患者は認められなかった。②CLL14試験及び353試験コホート1で設定された、Grade 2の非血液毒性が認められた場合にGrade 1以下に回復するまで本薬を休薬する規定について、CLL14試験では34/212例（16.0%）、353試験コホート1では3/10例に認められたものの、CLL14試験で2%以上の発現頻度で認められた有害事象は下痢5例（2.4%）、353試験コホート1で2例以上の発現頻度で認められた有害事象はCOVID-19 2例（20.0%）であった。

板減少及びリンパ球減少を除く)	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。		9 g/dL 超に回復した場合は、休薬前と同じ用量で本薬の投与を再開できる。 再開した後に再び発現した場合、本薬を休薬し、回復後に休薬前よりも減量して再開できる。
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。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬を 7 日間以上休薬する。 好中球数が Grade 2 以下及び/又は血小板数が Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して再開する。 	感染又は発熱を伴う 1,000 / μ L 未満 (Grade 3 以上) の好中球数 好中球数が 500 / μ L 未満 (Grade 4) 好中球数が 1000 / μ L 超 (Grade 2 以下) 以上に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で本薬の投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後に休薬前よりも減量して再開できる。
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。	Grade 4 の血小板減少症及び/又は症候性出血 出血が回復するまで本薬を休薬する。 輸血なしで血小板数が Grade 2 以下に回復し、5 日間持続する場合は、休薬前と同じ用量で本薬投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、本薬を休薬する。 輸血なしで血小板数が Grade 2 以下に回復し、5 日間持続する場合は、本薬を 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。	血小板数が 25,000 / μ L 未満 (Grade 4) 本薬を休薬する。血小板数が 50,000 / μ L 超 (Grade 2 以下) に回復した場合は、休薬前と同じ用量で本薬の投与を再開できる。 再開した後に再び発現した場合、本薬を休薬し、回復後は 1 段階減量して再開できる。
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。 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 TLS 本薬の投与を中断する。 用量漸増期間中のいずれの時点においても、本薬の休薬が 7 日以下の場合、休薬前と同じ用量レベル又は 1 段階低い用量レベルで本薬の投与を再開することができる。7 日を超えて休薬した場合は、初回用量レベルの 20 mg を除き、1 段階低い用量レベルで再開しなければならない。	<GLOW 試験> 本薬の投与を中断する。 24~48 時間以内に回復した場合、休薬前と同じ用量で投与を再開する。 血液学的変化が発現し、回復するまでに 48 時間を超えた場合、減量用量で再開する。 Clinical TLS が発現した場合、回復後に減量用量で再開する。 <353 試験> 本薬の投与を中断する。 用量漸増期間中のいずれの時点においても、本薬の休薬が 7 日以下の場合、休薬前と同じ用量レベル又は 1 段階低い用量レベルで本薬の投与を再開することができる。7 日を超えて休薬した場合は、初回用量レベルの 20 mg を除き、1 段階低い用量レベルで再開しなければならない。

非血液毒性（TLS を除く）	<p>Grade 3 又は 4</p> <p>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。</p>	<p>Grade 3 又は 4</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与を最長 28 日間延期する。 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本薬の投与を再開する。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、回復後は本薬の投与を 1 段階減量して再開する。 <p>Grade 2</p> <p>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで、本薬の投与を最長 28 日間延期する。 回復後、本薬を同じ用量で再開する。</p>	<p>Grade 3 又は 4</p> <p>Grade 1 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本薬の投与を再開できる。再開した後に再び発現した場合、本薬を休薬し、回復後は減量して再開できる。</p>
----------------	---	---	--

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による副作用発現時の用量調節基準について、現行の添付文書内容と同様の設定で臨床試験が実施され、未治療の CLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。Grade 2 の非血液毒性として発現して用量調節された主な事象は本薬の副作用として注意喚起されている事象であり、また、添付文書においては副作用等により異常が認められた場合には適切な処置をする旨の注意喚起がなされること、本薬の製造販売後調査において初回承認時から新たな安全性の懸念は認められてないこと（7.R.7 参照）等を考慮すると、未治療の CLL 患者に対する本薬の用量調節基準として現行の添付文書における用量調節基準と同一とすることは許容可能と判断した。

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、RMP⁷³⁾ が公表されている。

機構は、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与で認められた事象は、本薬、OBI 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等、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP 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はなく、現時点では、CLL/SLI 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する旨を説明している。

- CLL14 試験、GLOW 試験及び 353 試験において認められた有害事象は、本薬、OBI 又は IBR において既知の有害事象であったこと（7.R.3.1 参照）
- 日本人患者においても、本薬の休薬等の適切な対応により、本薬/OBI 及び本薬/IBR 投与は忍容可

⁷³⁾ 「令和 7 年 3 月 27 日付け RMP ベネクレクタ錠 10 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg」

能と考えられること（7.R.3.1 参照）

- 本薬について、既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査⁷⁴⁾において、日本人患者に対する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、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。

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（353 試験）

7.2.1.1 コホート 1

有害事象は 10/10 例（100%）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 10/10 例（100%）に認められた（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の概要は表 14 参照、本薬/OBI 群で一定以上の発現が認められた全有害事象及び重篤な有害事象は表 16 参照、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった）。

7.2.1.2 コホート 2

有害事象は 10/10 例（100%）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 10/10 例（100%）に認められた（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の概要は表 17 参照、本薬/IBR 群で一定以上の発現が認められた全有害事象及び重篤な有害事象は表 19 参照、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった）。

7.2.2 海外第Ⅰb 相試験（28331 試験）

7.2.2.1 未治療の CLL

有害事象は①スケジュール A で 6/6 例（100%）、②スケジュール B で 26/26 例（100%）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①5/6 例（83.3%）、②26/26 例（100%）に認められた。各スケジュールで発現割合が 40%以上の有害事象は、①腹痛、疲労及び頭痛各 4 例（66.7%）、好中球減少症、血小板減少症、便秘、下痢、消化不良及び悪心各 3 例（50.0%）、②注入に伴う反応 20 例（76.9%）、悪心 19 例（73.1%）、好中球減少症 18 例（69.2%）、下痢 15 例（57.7%）、発熱 13 例（50.0%）、血小板減少症 11 例（42.3%）であった。

重篤な有害事象は①3/6 例（50.0%）、②8/26 例（30.8%）に認められた。各スケジュールで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症 2 例（33.3%）、②発熱性好中球減少症 2 例（7.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は①及び②のいずれでも認められなかった。

⁷⁴⁾ ①再発又は難治性の CLL/SLL 患者に係る使用成績調査（全例調査）（終了）：2020 年 8 月 31 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 患者に係る使用成績調査（全例調査）：2021 年 5 月 13 日までに登録された 663 例のうち、620 例に対して安全性解析が実施された。

7.2.2.2 再発又は難治性の CLL

有害事象は①スケジュール A では 16/16 例 (100%)、②スケジュール B では 29/29 例 (100%) 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①16/16 例 (100%)、②27/29 例 (93.1%) に認められた。各スケジュールで発現割合が 40% 以上の有害事象は①下痢 13 例 (81.3%)、好中球減少症 12 例 (75.0%)、疲労 10 例 (62.5%)、悪心 9 例 (56.3%)、貧血、嘔吐、注入に伴う反応及び咳嗽各 8 例 (50.0%)、発熱及び高リン酸塩血症各 7 例 (43.8%)、②注入に伴う反応 21 例 (72.4%)、下痢 18 例 (62.1%)、好中球減少症 17 例 (58.6%)、悪心、疲労及び咳嗽各 14 例 (48.3%)、発熱 13 例 (44.8%)、上気道感染 12 例 (41.4%) であった。

重篤な有害事象は①10/16 例 (62.5%)、②17/29 例 (58.6%) に認められた。各スケジュールで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①蜂巣炎 3 例 (18.8%)、発熱性好中球減少症、下気道感染、ウイルス性下気道感染、肺炎、発熱及び尿路感染各 2 例 (12.5%)、②発熱性好中球減少症及び肺炎各 3 例 (10.3%)、急性副鼻腔炎、好中球減少症、胸水及びライノウイルス感染各 2 例 (6.9%) であった。うち、①発熱性好中球減少症、肺炎及び尿路感染各 1 例、②好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、①及び②のいずれでも認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CAPTIVATE 試験)

有害事象は MRD コホートで 164/164 例 (100%)、固定期間コホートで 158/159 例 (99.4%) 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 MRD コホートで 159/164 例 (97.0%)、固定期間コホートで 151/159 例 (95.0%) に認められた。各コホートで発現割合が 25% 以上の有害事象は、MRD コホートで下痢 119 例 (72.6%)、悪心 80 例 (48.8%)、関節痛 75 例 (45.7%)、好中球減少症 73 例 (44.5%)、上気道感染 67 例 (40.9%)、頭痛 50 例 (30.5%)、疲労 49 例 (29.9%)、嘔吐 42 例 (25.6%)、高血圧 41 例 (25.0%)、固定期間コホートで下痢 99 例 (62.3%)、悪心 68 例 (42.8%)、好中球減少症 66 例 (41.5%)、関節痛 52 例 (32.7%)、筋痙縮 47 例 (29.6%)、頭痛 40 例 (25.2%) であった。

重篤な有害事象は MRD コホートで 56/164 例 (34.1%)、固定期間コホートで 37/159 例 (23.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、MRD コホートで肺炎 8 例 (4.9%)、心房細動 5 例 (3.0%)、発熱性好中球減少症及び一過性脳虚血発作各 3 例 (1.8%)、好中球減少症、腹部膿瘍、腹痛及び心停止各 2 例 (1.2%)、固定期間コホートで蜂巣炎 4 例 (2.5%)、肺炎 3 例 (1.9%)、心房細動、呼吸困難、低ナトリウム血症及び嘔吐各 2 例 (1.3%) であった。うち、MRD コホートの心房細動 5 例、肺炎 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少症及び心停止各 2 例、一過性脳虚血発作 1 例、固定期間コホートの蜂巣炎、心房細動及び嘔吐各 2 例、肺炎及び低ナトリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は MRD コホートで 16/164 例 (9.8%)、固定期間コホートで 2/159 例 (1.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、固定期間コホートでは認められず、MRD コホートで関節痛 3 例 (1.8%)、心停止 2 例 (1.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CLL14 試験）

7.2.4.1 Safety Run-in パート

有害事象は 13/13 例（100%）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 13/13 例（100%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、注入に伴う反応 10 例（76.9%）、好中球減少症 8 例（61.5%）、下痢、咳嗽及びそう痒症各 6 例（46.2%）、便秘及び高カリウム血症各 5 例（38.5%）、悪心、発熱及び浮動性めまい各 4 例（30.8%）、発熱性好中球減少症、嘔吐、悪寒、疲労及び頭痛各 3 例（23.1%）であった。

重篤な有害事象は 10/13 例（76.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例（23.1%）、発熱 2 例（15.4%）であり、うち、発熱性好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4.2 無作為化パート

有害事象は本薬/OBI 群で 202/212 例（95.3%）、CLB/OBI 群で 213/214 例（99.5%）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/OBI 群で 190/212 例（89.6%）、CLB/OBI 群で 200/214 例（93.5%）に認められた（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の概要は表 14 参照、本薬/OBI 群で一定以上の発現が認められた全有害事象及び重篤な有害事象は表 15 参照、いずれかの群で発現割合が 1%以上であったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった）。

7.2.5 海外第Ⅲ相試験（GLOW 試験）

有害事象は本薬/IBR 群で 105/106 例（99.1%）、CLB/OBI 群で 99/105 例（94.3%）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 群で 89/106 例（84.0%）、CLB/OBI 群で 97/105 例（92.4%）に認められた（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の概要は表 17 参照、本薬/IBR 群で一定以上の発現が認められた全有害事象、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 18 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

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。

8.2 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 5.3.5.2-3）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。

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、本品目の未治療の CLL/SLL 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。本薬は未治療の CLL/SLL 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10月6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12月20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、以下の点等から、未治療のCLL/SLL患者に対する本薬/OBI及び本薬/IBR投与の有効性は示されたと判断した。

- 未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL14試験）の無作為化パートにおいて、主要評価項目とされたIWCLL基準に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、CLB/OBI群に対する本薬/OBI群の優越性が検証されたこと
- 未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GLOW試験）において、主要評価項目とされた改変IWCLL基準に基づくIRC判定によるPFSについて、CLB/OBI群に対する本薬/IBR群の優越性が検証されたこと

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。

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、未治療のCLL/SLL患者に対する本薬/OBI及び本薬/IBR投与時に注意を要する有害事象は、本薬、OBI又はIBRの既知の事象⁵¹⁾であり、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、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/OBI及び本薬/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、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果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。

1.4 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（本一変申請で追加する内容に下線部）。

＜用法・用量＞

〈未治療の CLL/SLL〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

〈再発又は難治性の CLL/SLL〉

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＞

〈CLL/SLL〉

- 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、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。
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。 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(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

- 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

〈未治療の CLL/SLL〉

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- OBI と併用する場合、通常、成人には、OBI を 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目に 1000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。なお、1 サイクル目の 22 日目から、本薬の投与を開始すること。
- IBR と併用する場合、28 日間を 1 サイクルとし、IBR を 3 サイクル投与した後に、本薬の投与を開始すること。
- 本薬を 12 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の CLL/SLL〉

- RIT の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始から RIT と併用投与すること。
- RIT 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。

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、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 26）を変更する必要はないと判断した。

表 26 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、現時点では、未治療の CLL/SLL 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 27 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 27 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">• AML 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. 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、再審査期間は残余期間（令和 9 年 9 月 19 日まで）と設定する。

[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

（取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付けで変更）

[用法・用量]

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

〈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、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付けで変更）

[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] (取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付で変更)

〈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ツル細胞リンパ腫〉
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、コビススタット含有製剤、エンシトレルビル、ロナファルニブ、セリチニブ）を投与中の患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

1. 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
〈急性骨髄性白血病〉
24. 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。
32. 「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、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 3 月 27 日付で変更)

〈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）〉

13. 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

24. 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

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）を 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目に 1000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。なお、1 サイクル目の 22 日目から、本剤の投与を開始すること。
- イブルチニブと併用する場合、28 日間を 1 サイクルとし、イブルチニブを 3 サイクル投与した後に、本剤の投与を開始すること。
- 本剤を 12 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈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）〉

74. 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。
82. 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。

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

95. 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。
106. 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
<u>Grade 4 の血液毒性（好中球減少及びリンパ球減少を除く）</u>	<u>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。</u> <u>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。</u>
<u>Grade 3 又は 4 の好中球減少</u>	<u>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。</u> <u>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。</u>
<u>腫瘍崩壊症候群</u>	<u>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。</u> <u>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。</u>
<u>Grade 3 又は 4 の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）</u>	<u>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。</u> <u>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。</u>

*：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
<u>用量レベル 5</u>	<u>400 mg</u>
<u>用量レベル 4</u>	<u>300 mg</u>
<u>用量レベル 3</u>	<u>200 mg</u>
<u>用量レベル 2</u>	<u>100 mg</u>
<u>用量レベル 1</u>	<u>50 mg</u>
<u>用量レベル 0</u>	<u>20 mg</u>
<u>用量レベル -1</u>	<u>10 mg</u>

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

117. 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〉

128. 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。

139. 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

1410. 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
Aca	acalabrutinib	アカラブルチニブ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2	
BR		ベンダムスチン塩酸塩と RIT との併用
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
CIRS	cumulative illness rating scale	
CLB	chlorambucil	クロラムブシル（本邦未承認）
CLB/OBI		CLB と OBI との併用
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
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 remission	完全奏効
CRi	CR with incomplete blood count recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DFS	disease free survival	無病生存率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
F1	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FCR		フルダラビン、シクロホスファミド水和物及び RIT の併用
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCLLSG	German CLL Study Group	
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
IBR	ibrutinib	イブルチニブ
IGHV	immunoglobulin heavy-chain variable region	免疫グロブリン重鎖可変領域
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (CLL/SLL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	
NCCN ガイドライン (NHL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
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
nPR	nodular partial remission	結節性部分奏効
OBI	obinutuzumab (genetical recombination)	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
OS	overall survival	全生存期間
11q 欠失		11 番染色体長腕欠失
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
PD	progressive disease	疾患進行
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 remission	部分奏効
PRL	partial remission with lymphocytosis	リンパ球増多症を伴う PR
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
rasH2-Tg	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
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
TP53	tumor protein 53	
Zan	zanubrutinib	ザヌブルチニブ
CAPTIVATE 試験		PCYC-1142-CA 試験
CLL14 試験		BO25323 試験
GLOW 試験		CLL3011 試験

略語	英語	日本語
28331 試験		GP28331 試験
353 試験		M20-353 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
本薬		ベネトクラクス
本薬/IBR		本薬と IBR との併用
本薬/OBI		本薬と OBI との併用