

2022 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4, 5 回目勉強会要旨

開催日時:2022 年 8 月 28 (日)、2022 年 9 月 19 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ベネクレスタ[®]錠 10mg,50mg,100mg (ベネトクラクス)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2021 年 3 月作成(第 4 版)、審査報告書:令和元年 8 月 5 日(審査報告(1)令和元年 6 月 21 日、審査報告(2)令和元年 8 月 2 日)、令和 3 年 2 月 3 日(審査報告(1) 令和 2 年 12 月 24 日、審査報告(2) 令和 3 年 2 月 3 日)、申請資料概要(初回承認申請時)

論文名:Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial

Blood 2020 Jun 11;135(24):2137-2145

検討理由:

- ・臨床試験における本薬の上乗せ効果の程度を確認する
- ・本薬の使用に適切な患者層について理解する
- ・急性骨髄性白血病の標準治療について理解し、本薬の臨床的位置づけを確認する
- ・相互作用や併用時の用量調節について確認する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ベネトクラクス

製品名(医薬品名): ベネクレスタ[®]錠

参照資料: ①IF:2021 年 3 月作成(第 4 版) ②審査報告書:令和元年 8 月 5 日(審査報告(1)令和元年 6 月 21 日、審査報告(2)令和元年 8 月 2 日) ③申請資料概要(初回承認申請時)

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	③ 臨床概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 P.6 「絶対的バイオアベイラビリティの評価」より、絶対的 BA 試験は実施されていない
Ae(%)	—	iv データなし <参考> ① p82 7. 排泄 外国人健康成人女性被験者 4 例に[¹⁴ C]ベネトクラクス 200 mg を食後単回経口投与し、血液、尿及び糞検体を投与後 9 日まで採取した[尿及び糞検体における総放射能の回収率平均値:100%(範囲:94.9~105%)]. 投与後 9 日以内に投与した放射能の 99.9%超が糞中から回収され、尿中からの回収率は 0.1%未満であった。 →Ae(<0.1%/F)<30%と推定される。
CLtot(mL/min)	—	iv データなし
Vd(L)	—	iv データなし

fuP	0.01 未満	①P.80 5. 分布 (6)血漿蛋白結合率(in vitro) ベネトクラクスのヒト血漿蛋白非結合型分率は 0.01 未満であった。
B/P	0.57	①P.80 5. 分布 (6)血漿蛋白結合率(in vitro) 平均血液/血漿中濃度比は 0.57 であった。

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(推定:Ae<0.1%/F)	<30%	肝代謝型
Vd	IV データがないため、特徴づけできない		不明
EH	IV データがないため、特徴づけできない		不明
ER	IVデータがないため、特徴づけできない		不明
fuP	0.01	<0.2	蛋白結合依存型

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	$fuB \cdot CL_{intH} / Fa$	CLpof	CL_{intH} / Fa
AUCpo	$Fa \cdot D / fuB \cdot CL_{intH}$	AUCpof	$Fa \cdot D / CL_{intH}$
CBssave(po)	$(Fa \cdot D / \tau) / fuB \cdot CL_{intH}$	CBssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CL_{intH}$
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

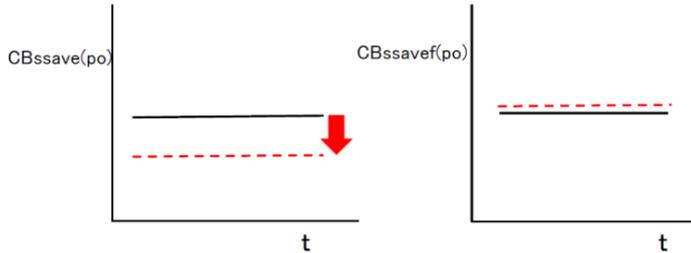
パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave(po)	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			

	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssave(po)f	↔	↑	↑	↑

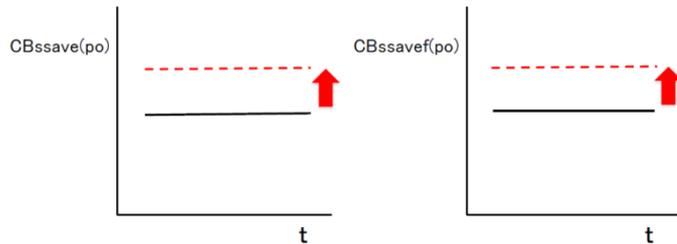
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① fuB の上昇(繰り返し経口投与の場合)



② ClintH の低下(繰り返し経口投与の場合)



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

① P.72 1) 単回投与時の血中ベネトクラクス濃度(外国人データ)

再発又は難治性の CLL/SLL 患者に本剤を単回経口投与したとき (M12-175 試験)

再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者に本剤を単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量 (mg)	例数	T_{max} (h) ^a	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ ^b (h)
20	3	6.0 (6.0 - 6.0)	0.07±0.02	1.9, 2.1 ^c	16.1, 17.7 ^c
50	50	6.0 (2.0 - 18.2)	0.26±0.12	5.2±3.0 ^d	19.0±6.4 ^d
100	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200	2	7.0 (6.0, 8.0)	1.15 (0.73, 1.57)	49.5 (23.1, 76.0)	30.9, 50.9

a : 中央値 (範囲)

b : 調和平均値±疑似標準偏差

c : n=2

d : n=47

申請資料概要(初回承認申請:慢性リンパ性白血病) 臨床薬理試験 P.11 2.7.2.1 背景及び概観 概要

ベネトクラクス単回経口投与時の $t_{1/2}$ の調和平均値は、17-41 時間であったことから(M12-175 試験)~

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $t_{1/2} = 19\text{hr}$ (用量 50mg、n=50 を選択) $n = 1.26$

蓄積係数 = $1/[1-(1/2)^n] = 1.72$

➤ 実データとの比較

① p.72 2) 反復投与時の血中ベネトクラクス濃度(国内データ、CLL/SLL 患者)

②p.25 6.2.1.1 国内第 I / II 相試験(CTD5.3.5.2.1:M13-834 試験)、6.2.2.1 海外第 I 相試験(CTD5.3.5.2-5:M12-175 試験 ArmA)

- ・反復投与試験は同一用量の繰り返し投与で試験が実施されていない
 - ・食事(高脂肪食、低脂肪食)の影響を受ける
- 上記の理由から、データの比較検討ができなかった。

<参考>

申請資料概要(初回承認申請:慢性リンパ性白血病) 臨床薬理試験 P.14、15

2.7.2.2.1 ヒト初回投与試験(M12-175 試験)

M12-175 試験はベネトクラクス 1 日 1 回投与時の薬物動態プロファイルを評価する第 I 相試験であり、再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者を対象とした(以下、省略)

- ・ベネトクラクス 20,50,100 及び 200mg を単回投与したとき、 $t_{1/2}$ の調和平均値の範囲は、16.9~40.9 時間であった。
- ・高用量(100 及び 200mg)投与時に $t_{1/2}$ が長くなる傾向が認められたが、少数の被験者(100mg:1 名、200mg:2 名)から得られた結果であった。
- ・反復投与後の定常状態におけるベネトクラクスの AUC₀₋₂₄ は 150-800mg の用量範囲において用量比例性を示した。100-800mg を 1 日 1 回投与したとき、用量補正 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の蓄積比の中央値の範囲は、それぞれ 0.8-1.6 及び 0.8-1.5 であった。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × $t_{1/2}$ (=19hr)=76-95hr(約 3-4 日)

➤ 実データとの比較

③ 臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験 P.26

2.7.2.2.1 ヒト初回投与試験(M12-175 試験)

2.7.2.2.1.1 M12-175 試験:ベネトクラクスの薬物動態

CLL/SLL 患者(Arm A)及び NHL 患者(Arm B)における定常状態のベネトクラクスの薬物動態

ベネトクラクス 150-1200mg の投与を受けた CLL/SLL+NHL 患者におけるベネトクラクスの定常状態の到達時間を検討するため、投与前血漿中濃度(6 又は 7 週、8 週、12 週、16 週及び 24 週の来院日における、直近の治験薬投与時点から 24±2 時間後の血漿中濃度)について反復測定分散分析を実施した。その結果、ベネトクラクスの血漿中濃度は 6 又は 7 週(定常状態到達時期を検討した際の最初の来院時)までに定常状態に達することが示された。

最初の来院時の測定が 6 週であったためであり、1 週間程度で定常状態には到達していると考えられる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

③ 2.7.2 臨床薬理試験 p.44~

2.7.2.2.5 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験(M15-342)

妊娠する可能性のない健康状態が良好な成人女性被験者(N=24)を対象に、ベネトクラクス 50 mgを単回経口投与

表 2.7.2.2-20. ベネトクラクスの薬物動態パラメータ（幾何平均値，%CV）－M15-342 試験

Pharmacokinetic Parameters (units)	Normal Hepatic Function (N = 6)	Mild Hepatic Impairment (N = 6)	Moderate Hepatic Impairment (N = 6)	Severe Hepatic Impairment (N = 5)
C_{max} (µg/mL)	0.266 (0.272, 23)	0.293 (0.318, 50)	0.212 (0.230, 43)	0.238 (0.253, 36)
T_{max}^a (h)	4.0 (4.0 - 8.0)	7.0 (4.0 - 8.0)	6.0 (6.0 - 8.0)	4.0 (4.0 - 8.0)
$t_{1/2}^b$ (h)	17.0 (4.36)	19.4 (6.60)	18.2 (11.2)	34.7 (34.6)
AUC_t (µg·h/mL)	2.93 (3.10, 37)	3.96 (4.20, 43)	3.11 (3.63, 62)	5.96 (6.76, 50)
AUC_{inf} (µg·h/mL)	3.02 (3.18, 37)	4.05 (4.29, 43)	3.25 (3.80, 62)	7.20 (8.43, 56)
CL/F (L/h)	16.6 (17.4, 34)	12.4 (12.9, 30)	15.4 (17.9, 63)	6.94 (8.43, 76)
$V_{d\beta}/F$ (L)	422 (427, 15)	358 (375, 34)	458 (507, 45)	411 (462, 61)
Unbound fraction ^c	0.00000772	0.00000852	0.00000748	0.0000126

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time; AUC_t = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL/F = apparent oral clearance; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration, peak time; $V_{d\beta}/F$ = apparent volume of distribution

- a. Median (minimum - maximum).
- b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).
- c. Arithmetic mean.

③ 2.7.2 臨床薬理試験 p.84

2.7.2.3.6.2 肝機能障害の影響

肝機能障害を有する被験者のベネトクラクスの薬物動態を評価するための特別な試験(M15-342 試験)を実施した。(以下、省略) 重度肝機能障害被験者では(以下、省略)、AUC に関しては肝機能正常被験者と比べて 2.3-2.7 倍高かった。したがって、重度肝機能障害被験者にベネトクラクスを投与する際には、その用量を 50%減量することが妥当であると考えられた。

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CL/F	$fuB \cdot CL_{intH}/Fa$	12.4/16.6 =0.75	15.4/16.6 =0.93	6.94/16.6 =0.42	↓
AUC_{po}	$Fa \cdot D/fuB \cdot CL_{intH}$	4.05/3.02 =1.34	3.25/3.02 =1.08	7.20/3.02 =2.38	↑
fuB		0.00000852/ 0.00000772 =1.1	0.00000748/ 0.00000772 =0.97	0.0000126/ 0.00000772 =1.63	↑

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔、(↑)	⇔、(↑)	↑
CL_{intH}	↓	↓	↓↓
fuB/CL_{intH}	$fuB \uparrow / CL_{intH} \downarrow$ ($fuB \uparrow / CL_{intH} \downarrow \downarrow$)	$fuB \uparrow / CL_{intH} \downarrow$ ($fuB \uparrow / CL_{intH} \downarrow$)	$fuB \uparrow / CL_{intH} \downarrow \downarrow$

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

<参考>

③ 1.6.2 海外における添付文書

・米国の添付文書

2.7 重度の肝機能障害患者に対する用量調節

重度の肝機能障害患者では、本剤の 1 日投与量を 50%減量すること (Child-Pugh 分類 C)。これらの患者では、副作用がないかどうかをより注意深くモニタリングすること。

・欧州の添付文書

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者における用量調節は推奨されない。中等度の肝機能障害患者には投与開始時及び用量漸増期間中は毒性の徴候についてより注意深くモニタリングすること (4.8 項参照)。

重度の肝機能障害患者では、投与期間を通じて 50%以上の減量が推奨される (5.2 項参照)。毒性の徴候についてより注意深くモニタリングすること (4.8 項参照)。

<考察>

軽度・中等度の肝機能障害時、非結合形 AUC の変化率は 1.47 倍、1.05 倍増加することが推測され、CL_{intH} の低下が推定される。更に、重度肝機能障害時は非結合形 AUC の変化率が約 4 倍増加しており、CL_{intH} は 75%の低下が推定される。しかし、企業の記載 (申請資料概要) では総濃度 AUC についての考察に留まっている。

軽度・中等度の肝機能障害時には、直ちに減量は不要であるものの、本剤は fuB の変動の影響を受ける可能性があることから、非結合形血漿中濃度上昇の可能性を考慮しつつ、副作用のモニタリングが必要である。重度肝機能障害時には 50%以上の減量または治療上のベネフィットがリスクを上回る場合のみ投与を検討することが適切と考えられる。投与する場合は注意深い副作用のモニタリングが推奨される。

なお、米国や欧州の添付文書には、重度の肝機能障害患者では AUC の変化率から、50%以上の減量の推奨が記載されている。一方で、これらの具体的な推奨用量は、申請資料概要に記載されている内容であるものの、日本の添付文書には試験結果のデータのみ、具体的な推奨用量としての記載はされていない。(該当箇所: 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 肝機能障害患者)

<腎機能低下患者における薬物動態>

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害がベネトクラクスの PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

② p.29～ 6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害時に用量調節は不要とする理由:

・海外第 I 相試験 (M13-363 試験: マスバランス試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えられる

・M13-363 試験及び海外第 III 相試験 (MURANO 試験: CLL 患者) の合併解析において、腎機能が正常な患者 (85 例)

並びに軽度及び中程度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異が認められない

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<参考>

③ 1.6.2 海外における添付文書

・米国の添付文書

8.6 腎機能障害患者

TLS のリスクが上昇するため、腎機能低下患者(CrCl 80 mL/分未満, Cockcroft-Gault により算出)は, VENCLEXTA による治療の開始時に TLS のリスクを低減するため, さらに徹底した予防措置とモニタリングを要する。

軽度, 中等度又は重度の腎機能障害患者(CrCl 15 mL/分以上)には用量調節は推奨されない。

・欧州の添付文書

軽度又は中等度の腎機能障害患者(CrCl が 30 mL/分以上, 90 mL/分未満)には用量調節の必要はない(5.2 項参照)。腎機能低下患者(CrCl が 80 mL/分未満)には, 投与開始時及び用量漸増期間中の TLS のリスクを低減するために, さらに徹底した予防措置とモニタリングが必要となることがある(上記の「腫瘍崩壊症候群の予防措置」参照)。重度の腎機能障害患者(CrCl が 30 mL/分未満)又は透析を受けている患者における安全性は確立されておらず, これらの患者に対する推奨用量は設定されていない。重度の腎機能障害患者には, 治療上のベネフィットがリスクを上回る場合のみベネトクラスを投与し, TLS のリスクの上昇による毒性の徴候について患者を注意深くモニタリングすること。

<考察>

腎機能障害を有する患者を対象とした臨床薬物動態試験は実施されておらず、評価不能。

ベネトクラスの排泄には、腎の寄与は小さい可能性が推定されているものの、腎機能低下時の安全性は軽度・中等度低下時のみ確立されていること、対象患者は CLL 患者であり、AML 患者においては不明である。

また、腎機能低下時には CLintH 低下の可能性があるので留意する必要がある。

腎機能低下時には、TLS のリスク低減のための徹底した予防措置を行うことに加え、注意深い副作用のモニタリングが必要である。腎機能重度低下又は透析を受けている患者への投与は、治療上のベネフィットがリスクを上回る場合のみ投与を検討することが適切である。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : ベネトクラス

製品名 (医薬品名) : ベネクレクタ®錠

論文名 : Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial

Blood. 2020;135(24):2137-2145

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction 1. 研究目的の記載があるか。 75 歳以上、または、合併症により強力な化学療法が不可能な前治療歴の無い AML 患者における、ベネトクラス+LDAC 併用療法の安全性と有効性を評価	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p. 2138 下の文章 This study compared~

<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の主要評価項目が記載されていたほうが良い。 ・プロトコルや患者背景が異なっている第Ⅱ相試験のベネトクラクス+LDAC 併用療法と以前報告された LDAC 単独療法を直接比較するような引用の仕方は過大評価につながる恐れがあるのではないか。 <p>また、本試験の対象を 75 歳以上としていることは、60 歳以上を対象としている第Ⅱ相試験（年齢中央値 (range) 74(63-90)）やその他の文献を引用しているが、60 歳未満の合併症により強力な化学療法が不可能な患者に対する患者も第Ⅲ相試験で対象にしていることに関する背景の記載に乏しい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・筆者は低用量シタラビン単独療法が治療対象の高齢者へ有益な可能性と期待しているが、上乘せるベネトクラクスの副作用について注目する必要があるのではないか。
--

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study ・ 多国籍(北米、南米、ヨーロッパ、アジア、アフリカ、オーストラリア など 76 施設) <p>割り付け比 2:1(venetoclax+LDAC : placebo+LDAC)</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2138 Methods Study design 1 行目～</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>【主な組み入れ基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者 ＜強力な寛解導入療法に非適応患者＞ ➢ 75 歳以上 ➢ 18 歳～74 歳、かつ、強化な化学療法が適応とならない患者 (以下から少なくとも 1 項目該当) ・ ECOG PS2～3 (75 歳以上 : 0～2、18～74 歳 : 0～3) ・ 治療を必要とするうっ血性心不全、駆出率 ≤ 50%、慢性安定狭心症歴 ・ CO 肺拡散能 ≤ 65% 又は、一秒量 ≤ 65% ・ CLcr30 以上 45 mL/min 未満 ・ 総ビリルビン基準範囲の上限 1.5～3.0 倍以下の中等度肝機能障害患者 ・ 医師が従来の強化化学療法と相容れないと判断したその他の併存疾患 ➢ 二次性 AML (骨髄異形成症候群 (MDS) に対する HMAs による治療歴の有無を問わない) ➢ 余命 12 週間以上 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ ヒドロキシカルバミドを除く AML に対する前治療を受けた患者 ➢ シタラビン使用歴 ➢ 骨髄線維症を含む先行骨髄増殖性腫瘍 (MPN)、本態性血小板血症、真性多血症、慢性骨髄性白血病 (CML)、BCR-ABL1 転座 AML ➢ 急性前骨髄球性白血病 (APL) ➢ AML による中枢神経浸潤を有する患者 ➢ HBV・HCV・HIV 陽性 (HBV・HCV : 非活動性のキャリア又は低ウイルス量、相互作用が懸念されない薬剤使用中の場合は組み入れ可) ➢ 治験薬開始前 7日以内に強力または中程度の CYP3A 誘導薬の投与を受けた患者 ➢ 試験薬投与前 3 日以内の柑橘系摂取 (グレープフルーツ、スターフルーツ等) ➢ NYHA 分類 > II ➢ 白血球数 $25 \times 10^9/L$ 以上 ➢ この研究への参加に悪影響を与える可能性があるとして研究者が意見する継続的な酸素を必要とする慢性呼吸器疾患、または腎臓、神経学的、精神医学的、内分泌学的、代謝的、免疫学的、肝臓、心血管疾患、他の病状または LDAC の賦形剤を含む既知の過敏症 <p>再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) について</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2138 Methods Patients 1 行目～ Supplemental Appendix</p>
<p>再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) について</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2138 Methods</p>

<p>の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対話型応答技術により、ベネトクラクス+LDAC 投与群とプラセボ+LDAC 投与群に 2 : 1 で無作為割り付け ● AML の状態(二次性 vs. de novo)、年齢(18 歳以上 75 歳未満 vs 75 歳以上)、地域で層別化 ● 腫瘍溶解症候群(TLS)評価および予防のために入院し、高尿酸血症治療薬投与、ハイドレーション実施 ● 1 サイクル 28 日間、ベネトクラクス目標量まで漸増 4 日間 ● ベネトクラクス 1 日 1 回 食後 30 分以内に内服 1 日目 100mg、2 日目 200mg、3 日目 400mg、4 日目 600mg、以降 600mg で継続 2 サイクル目からは目標用量で開始 ● LDAC 20mg/m² 1 日 1 回 s.c. (1~10 日目) ● 病態の悪化等が認められるまで継続投与 ● 併用薬による venetoclax 投与量調整 : Supplemental Appendix p47 Table2 <ul style="list-style-type: none"> ・ CYP3A (中) 阻害薬または P-gp 阻害剤 50%減 (50mg→100mg→200mg→300mg) ・ CYP3A (強) 阻害薬 維持量 50mg (10mg→20mg→50mg→50mg) <p>※阻害薬中止後、2-3 日後に対応する阻害薬併用無の投与量にもどす。漸増なし。 ※複数の阻害剤の併用：最も強い阻害剤に合わせる</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有効性評価については独立レビュー委員会を設置 		<p>Patient randomization 1 行目～</p> <p>p. 2138 Methods Treatment 1 行目～</p> <p>Supplemental Appendix</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>【主要評価項目】 全生存期間(OS)</p> <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 完全寛解 (CR) ➢ CR+CR で部分的な血液学的回復 (CRh) ➢ CR+CR で不完全な血液学的回復 (CRi) ➢ 2 サイクル目までに CR/CRi および CR/CRh に達した患者割合 ➢ 輸血不要率 ➢ 無イベント生存期間 (EFS) ➢ 微小残存病変 (MRD) (率) ➢ NPM1、IDH1/2、FLT3、または TP53 に変異を有する患者のサブセットにおける奏効率および OS ➢ 患者報告による疲労、全般的健康状態、QOL 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2138 Methods Study design 8 行目～ The primary objective～</p> <p>・ 主要評価項目として OS が客観的指標で適切と考えるが、高齢者や合併症のある患者では QOL 改善も考慮する必要はあるのではないかと ・ 本文では副次評価項目が複数羅列されているだけで重要な副次評価項目が不明</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>PS</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p>□ Y □ N ■ NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 目標 210 例 (133 例のイベント発生を想定) ● 有意水準(α) 両側 0.05 ● 検出力($1-\beta$) 90% ● HR 0.545 OS (中央値) プラセボ+LDAC 群 : 6 ヶ月 ベネトクラクス+LDAC 群 : 11 ヶ月 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2139 Methods Statistical analyses 1 行目～</p> <p>Supplemental Appendix</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p>□ Y ■ N □ NA</p>	<p>・ 各群の予測 OS 中央値の記載があるが、過去の試験から設定したのかなど根拠となる記載なし ・ 過去の試験の OS の結果から HR を設定したと推測はされる HR0.545 と設定としては高い印象</p>

<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中間解析： イベント数(死亡)133 件のうち 75%が発生した時点で実施 (死亡 100 例目) Appendix (PDF で 176 頁) Statistical Analysis Plan p.9 Table 1. Planned Stopping Boundaries at the IA and FA of OS Endpoint 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>・ OS のハードエンドポイントを扱っており、意味のある差といえるのではないかとの意見あり。</p> <p>p. 2139 Methods Statistical analyses 5 行目～ An interim analysis was～</p> <p>本文には中間解析が計画されていること Type1 エラーのコントロールをしていることの記載あり。</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ群には同一の外観の錠剤をベネトクラクスと同じ様式で投与 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2138 Methods Treatment 11 行目～ For patients randomized to～</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>OS を含む生存時間解析： Kaplan-Meier 法, log-rank 検定 (AML の状態,年齢で層別) HR は Cox 比例ハザードモデルで推定 2 値のエンドポイント (CR, CR+CRi, CR+CRh など)：層別 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel test)</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>Supplemental Appendix Supplemental Appendix p.11 STATISTICAL ANALYSIS OF ENDPOINTS</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供： AbbVie データのデザイン、収集、解析、解釈に関与</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2143 Acknowledgments Authorship</p>

Method の限界点

- ・ 製薬会社がデータのデザインや収集等に関与。
- ・ 組み入れ基準で ECOG の PS に評価者のバラツキが出る可能性があるとの意見もあり。
- ・ 余命が 12 週間以上の判断基準が不明。
- ・ 安全性評価に影響が考えられる TLS 予防に関する詳細な薬剤名や輸液の投与速度は、地域または機関のガイドラインに基づくだけの記載。
- ・ Ara-C 曝露歴のある場合は除外されていることに注意。

<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 211 人の患者がランダム化割付の対象 ● 実際に治療を受けたのは 210 人 ● プラセボ： 68 人 ● 実薬： 143 人(1 人が治療を受けない) 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2139 Results 1 行目～</p> <p>フローチャート supplemental Appendix p. 13(PDF のページ) CONSORT Diagram</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>試験中止理由： venetoclax plus LDAC vs placebo plus LDAC 治療の失敗 (12% vs 19%), 疾患の進行 (11% vs 16%), 死亡 (12% for both), 同意の撤回(6% vs 10%), 疾患の進行に関連しない AEs (9% for both), 疾患の進行に関連する AEs (4% for both), 医師の判断 (5% vs 12%), 形態学的再発 (13% vs 4%), その他 (4% vs 3%)。</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 2139 Results</p> <p>右 3 行目～ Primary reasons for discontinuation of study drug were～</p> <p>Supplemental Appendix p13 CONSORT Diagram</p>

		脱落： venetoclax+LDAC 4名 placebo+LDAC 3名 追跡不能： venetoclax+LDAC 2名 placebo+LDAC 0名
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 <ul style="list-style-type: none"> ● 登録期間：2017年5月～2018年11月 ● Data cutoff：2019.2.15 ● 追跡 cutoff: 2019.8.15 ● 追跡期間 実薬群：12.0ヶ月(0.1-17.6ヶ月) プラセボ群：12.0ヶ月(0.2-17.0ヶ月) 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	募集期間 p. 2138 Methods Study design 1行目～ 追跡期間 p. 2140 Results Efficacy 1行目～
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 年齢：約6割は ≥ 75 歳、PS3の組入れは少ない (Totalで15例) 先行する血液疾患がある患者 (P+LDAC群：25%、本薬++LDAC群：33%) 過去のHMA治療歴あり：20%、細胞遺伝学的リスク不良：約30%	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p. 2140 Table 1. Patient demographics and clinical characteristics ・予後因子として挙げられているいくつかの項目 (PS2,3や細胞遺伝学的リスク不良など)の各群での若干の差異が結果に影響しているのか不明 ・本文では二次AMLの割合が実薬群で多く(41%対34%)、それを除いては全体で同様の頻度を有していたとしているが、少数であるがPS3に該当する患者はプラセボ群のほうが多い(13%対4%)
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。 ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	有効性：ITT p.2141 Figure 1.より 安全性：FAS (試験薬を1回以上投与された集団) p.2139 右 Safety profile 1行目～ Appendix (PDFで177頁) Definition for Analysis Setsにも記載あり
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。 【主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● 全生存期間(OS)中央値 実薬群：7.2ヶ月(95%CI 5.6-10.1) プラセボ群：4.1ヶ月(95%CI 3.1-8.8) HR：0.75(95%CI 0.52-1.07 p=0.11) 【副次的評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● 詳細はTable4参照 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目： p. 2140 Results Efficacy 6行目～ Median OS for patients～ p. 2141 Fig. 1A 副次的評価項目 p. 2141 2つ目の文章 CR/CRi was achieved～ p. 2142 Table. 4 主要評価項目は有意差なしで

<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>あったことから、副次評価項目の結果は参考値</p> <p>p. 2140 Results Efficacy 6 行目～ Median OS for patients～</p> <p>Fig. 1A には記載されていない</p> <p>Appendix Statistical Analysis Plan p.30 Handling of Multiplicity より 主要評価項目が有意差なしであったことから、プロトコール上、副次評価項目には P 値の記載をしないことになっている</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象の発現はほぼ必発 実薬群：141/142(99%) プラセボ群：67/68(99%) ● 詳細な有害事象と頻度は表 2 参照 ● TLS 患者 8 人(6%)がおり、すべてベネトクラクス群であった。これらの 8 例のうち、2 例は TLS に関連する重篤な AE として報告。 	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>Table 2.</p> <p>有害事象は本薬群で多い（好中球数減少、FN、嘔吐、下痢など）</p>

Result の限界点

- ・ 主要評価項目（OS）の統計学的有意差得られず。
- ・ 事前に計画された OS 分析の時点では、より多くの患者が主要分析の研究締切日(2019 年 2 月 15 日)までに OS 中央値に達していなかったため、venetoclax 群の患者の打ち切りが多かったとされており、追加の 6 か月で有意差が出ている状態。TLS や好中球減少症などの有害事象も多く忍容性が得られた患者でのみ有効。
- ・ 統計的有意差の有無だけでなく、HR は事前に計画された OS 解析の時点で 0.75 (95%CI, 0.52-1.07)、追加追跡後でも 0.70 (95% CI, 0.50-0.99)と目標とした HR 0.545 に全く達していないことに注目すべきではないかとの意見もあり。
- ・ venetoclax 群とプラセボ群間での OS は統計的に有意差がないが、副次評価項目は venetoclax 群で統計的に有意なものが存在するため、寿命を全うするまでの期間においては服用する価値があるかもしれないとの意見もあり。
- ・ 一方で、venetoclax 投与群の方が、血液学的有害事象や TLS の発現頻度が高い。Grade3 以上の有害事象の出現あり、使用の際には注意が必要。
- ・ OS に対する venetoclax の独立した効果を判定し、OS に影響を与えた可能性のあるベースライン予後因子を特定して、予後因子を調整することで、venetoclax 群の調整 HR0.67 を求めていることに違和感。
- ・ placebo+LDAC の OS が当初の想定より短い（6 ヶ月→4.1 ヶ月）
- ・ 主要評価と追加 F/U 期間を加えた Kaplan-Meier 曲線を並べて示しており（Figure 1A と B）適切とは言えない。
- ・ 副次評価項目の一部が、あたかも有意差があったように Table 4 に記載されている。
- ・ post hoc analysis が、あたかも真の求めていた結果のように記載されている。

Discussion

<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>主要評価項目の OS に、有意差がでなかった。</p> <p>・ 事前に設定した差を確保していない。そのことについては記載がない</p> <p>OS の中央値で比較するのであれば点推定値のみでなく信頼区間で比較すべきではないか？</p> <p>・ ベースラインの調整を行った上での検定でも、想定した HR が得られていない。にもかかわ</p>
-------------------------------------	---	--

		らず、一部の副次評価項目の P 値で venetoclax 群の優位性を述べている。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p. 2143 Discussion 左下の文章 This study enrolled～</p> <p>下記の AML 予後不良因子を含む患者集団が組入れられたことは言及しているが、外的妥当性に関しての言及ではない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 75 歳以上(約 60%) ・ 二次性 AML(38%) ・ HMA 前治療あり(20%) ・ 染色体核型 予後不良 (32%) ・ TP53 遺伝子変異(15%) <p>・ negative study の結果の適用性判断は困難</p>
25. 試験の限界について記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.2142 Discussion 10 行目～ 有意差が付かなかった理由については述べているがそれ以外は記載なし</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有意差がでなかったのは、サンプルサイズの差の設定を大きく見積もり過ぎたからではないか？ ・ あるいは、結果に影響する因子があるのではないか？ (信頼区間の幅が大きい) <p>・ placebo+LDAC 群の OS が、想定よりも短かったことに対する考察がない。</p>
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p. 2143 Discussion 右下の文章 In summary, ～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ phase 1b/2study や他剤の臨床試験結果を引用して結果を導いている ・ 主要評価項目でありハードエンドポイントの OS 以外の要素も含んだ結論である <p>したがって、記載はあるが本試験結果のみからは、結論の記載内容に賛同できない</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 他の臨床試験結果を引用し、venetoclax を LDAC に追加する利益があると述べていることは、過大解釈ではないか ・ 試験結果の影響に無作為化時の不均衡を出しているが、それならば長期評価でも影響は残るのではないか？追加 6 ヶ月は、ブラインド化が保たれていないのではないか。 ・ 副次的評価を含めた結果となっている。 ・ negative study の本試験から venetoclax の臨床的有用性を述べることは困難ではないか。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名): ベネトクラクス

製品名(医薬品名): ベネクレクスタ®錠

参考資料:

審査報告書: 令和3年2月3日(審査報告(1) 令和2年12月24日、審査報告(2) 令和3年2月3日)、添付文書: 2021年3月改訂(第5版)、医薬品リスク管理計画書(2022年9月2日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者

p.18 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

①本薬/AZA 投与の有効性について

656 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による CR+CRi率及びOSについて、プラセボ/AZA群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証された。結果:表 11~表 13 参照

参考(p.11 脚注 18): 日本及び EU における主要評価項目は、治験責任医師判定によるCR+CRi 率およびOS
米国においては、OSのみ

② 本薬/LDAC 投与の有効性について

043 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ/LDAC群に対する本薬/LDAC群の優越性は検証されなかった。原因としては、以下の二点を列挙。

(i) 予後因子

043 試験において、Cox回帰モデルに基づく変数選択を実施した結果、5つの共変量(投与群、年齢、AML発症様式、PS及び細胞遺伝学的リスク)がOSの結果に影響を及ぼすことを示唆。

当該共変量で調整した解析を実施した結果、OSのハザード比[95%CI] は 0.671[0.467, 0.964]であり、投与群間での予後因子の不均衡が 043 試験の OS の結果に影響した可能性が考えられた。

(ii) OS の解析における被験者の打ち切り

043 試験では、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で、治験薬の投与中であるにもかかわらず打ち切りとして取り扱われた患者の割合が高かった(本薬/LDAC群 26.6%、プラセボ/LDAC 群 10.3%)ことから、主要解析時点から 6カ月後に追加解析(データカットオフ日: 2019年8月15日)を実施すると、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で OS の延長傾向が認められた(表 14 及び図 4)。以上より、治験薬投与開始から主要解析時点までの期間が短かったことによる、OS 解析における被験者の早期打ち切りが OS の結果に影響した可能性が考えられた。

③日本人患者のOS部分集団解析結果について(p.21)

043 試験の主要解析時点及び 6カ月後の追加解析時点での日本人患者の OS の部分集団解析の結果について、全体集団の結果と異なる傾向が認められた。その原因として、日本人患者数が少なかったこと、後治療の影響、細胞遺伝学的リスクの不均衡等が考えられるとしている。しかし、043 試験におけるCR+CRi 率[95%CI] (%)は、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られたことから、日本人患者に対しても本薬/LDAC 投与の有効性は期待できると考える。

機構 p.22~

①強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対する本薬/AZA 投与の有効性は、以下の理由から示されたと判断。

・656 試験において、主要評価項目であるOSに対して、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA群の優越性が検証された。

・656 試験の日本人患者での OSの結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

②強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対する本薬/LDAC投与の有効性について、043 試験で主要評価項目とされたOSにおいて、プラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC群の優越性は検証されなかったことから、当該試験の対象患者に対する本薬/LDAC投与の有効性が示されたと明確に結論付けることは困難。

一方、上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮して、043 試験の対象患者に対する本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと判断している。

・プラセボ/LDAC群と比較して本薬/LDAC 群で、CR+CRi 率は高い傾向が認められた。

・043 試験の日本人患者での CR+CRi 率の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった

・本薬/LDAC 投与時の本薬のPK に明確な国内外差は認められていない

・043 試験と同様の患者を対象とした 656 試験において、主要評価項目の一つとされたOSについて、プラセボ/AZA 投与に対する本薬/AZA投与の優越性が検証されていること

・本薬/AZA投与の有効性に明確な国内外差は認められていない

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

〈急性骨髄性白血病〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(Viale-A[M15-656]試験)

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(Viale-C[M16-043]試験)

意見

・主要評価項目のOSで統計学的有意差が得られていることから、656 試験(AZA併用)の評価に対しては同意できる
・機構は 043 試験(LDAC併用)における有効性を認めるために、656 試験(AZA併用)にて主要評価項目でのOSでの優越性が検証されたことを参照にしている。043 試験では、主要評価項目で有意が認められなかったため副次評価項目において結果に対する検定を実施していない。にもかかわらず、656 試験でそれらの副次評価項目の結果を参考にしていることに注意を要する。

・043 試験における、6 カ月後の追加解析について機構が評価していないのは適切。

・043 試験と 656 試験の組み入れ患者で類似するのは、年齢(75 歳以上が 60%)のみで、予後に影響する因子で比較した場合、2 試験の対象被験者が似ているとは言えない。(043 試験/656 試験:secondary disease 38%/25%, prior HMA treatment 20%/(-), poor cytogenetic risk 32% /38%,TP53 mutations 15%/20%)

したがって、本剤の上乗せ効果をAZA、LDACいずれにも期待するのは困難ではないか。

2. 安全性

p.22 7.R.3.1 本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者

①本薬/AZA 投与の安全性…表 16 を用いて説明。プラセボ/AZA 群と比較して骨髄抑制(発熱性好中球減少症や白血球減少症、血小板減少症など)が多い。

外国人集団と比較して日本人集団で発現率が

・20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症、皮膚乾燥、口内炎及び倦怠感

・発現率が 10%以上高かったGrade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症及び白血球減少症

・発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び白血球減少症

・10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症

②本薬/LDAC 投与の安全性…表 17 を用いて説明。プラセボ群/LDAC群と比較して骨髄抑制(発熱性好中球減少症

や血小板減少症など)、下痢、嘔吐、肺炎が多い。

外国人集団と比較して日本人集団で発現率が

- ・20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症、嘔吐、血小板数減少及び肛門周囲痛
- ・発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症及び血小板数減少
- ・日本人に複数例認められ、外国人患者と比較して日本人集団で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎及び上部消化管出血
- ・外国人集団と比較して日本人集団で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び上部消化管出血(2例(11.1%)、0例)

③未治療のAML患者に対する本薬/AZA及び本薬/LDAC投与と既承認の再発又は難治性のCLL患者に対する本薬/RIT投与との安全性プロファイルの差異…表18を用いて説明。

MURANO試験の本薬/RIT群と比較して、656試験の本薬/AZA群又は043試験の本薬/LDAC群のいずれかで発現率が20%以上、10%以上(Grade3以上)5%以上それぞれで高かった有害事象及び休薬に至った有害事象について以下の通り説明。

●20%以上高かった有害事象

	本薬/AZA 群	本薬/LDAC 群	本薬/RIT 群
血小板減少症	130 例(45.9%)	65 例(45.8%)	26 例(13.4%)
悪心	124 例(43.8%)	61 例(43.0%)	41 例(21.1%)
便秘	118 例(41.7%)	46 例(32.4%)	7 例(3.6%)
発熱性好中球減少症	84 例(29.7%)	41 例(28.9%)	16 例(8.2%)
嘔吐	81 例(28.6%)	44 例(31.0%)	12 例(6.2%)
低カリウム血症	72 例(25.4%)	31 例(21.8%)	9 例(4.6%)

●10%以上高かったGrade3以上の有害事象

	本薬/AZA 群	本薬/LDAC 群	本薬/RIT 群
発熱性好中球減少症	118 例(41.7%)	46 例(32.4%)	7 例(3.6%)
血小板減少症	126 例(44.5%)	65 例(45.8%)	12 例(6.2%)
白血球減少症	58 例(20.5%)	18 例(12.7%)	0 例
貧血	74 例(26.1%)	38 例(26.8%)	21 例(10.8%)
肺炎	56 例(19.8%)	25 例(17.6%)	12 例(6.2%)
白血球数減少	9 例(3.2%)	15 例(10.6%)	0 例
低カリウム血症	30 例(10.6%)	17 例(12.0%)	1 例(0.5%)

●5%以上高かった重篤な有害事象

	本薬/AZA 群	本薬/LDAC 群	本薬/RIT 群
発熱性好中球減少症	84 例(29.7%)	24 例(16.9%)	7 例(3.6%)
肺炎	47 例(16.6%)	20 例(14.1%)	16 例(8.2%)

敗血症	16 例 (5.7%)	8 例 (5.6%)	1 例 (0.5%)
-----	-------------	------------	------------

●10%以上高かった休薬に至った有害事象

	本薬/AZA 群	本薬/LDAC 群	本薬/RIT 群
発熱性好中球減少症	58 例 (20.5%)	11 例 (7.7%)	3 例 (1.5%)
血小板減少症	27 例 (9.5%)	22 例 (15.5%)	9 例 (4.6%)

機構

- ・656 試験及び 043 試験において、対照群と比較して、本薬/AZA群又は本薬/LDAC群で発現率が高かった有害事象については、本薬併用投与により発現する事象として注意が必要
- ・本薬/AZA及び本薬/LDAC投与の安全性の国内外差について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要
- ・既承認の用法・用量である、再発又は難治性のCLL患者を対象とした本薬/RIT 投与との安全性の比較について、MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して、656 試験の本薬/AZA 群又は 043 試験の本薬/LDAC 群で発現率が高かった事象には注意が必要
- ・上記を踏まえ、有害事象は既知のもの、既承認の用法用量に対して明確な差異が認められなかったことから、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、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者において、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与は忍容可能と判断

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

1.1(使用にあたり医療施設や経験をもった医師などについての警告)、7.6 (AMLでの休薬・中止基準)、8.3(AMLでのTLSに対する記載)、11 副作用の改訂、17.1 有効性及び安全性に関する試験

意見

- ・「本薬/RIT 群と比較して、656 試験の本薬/AZA 群又は 043 試験の本薬/LDAC 群で発現率が高かった事象には注意が必要」とあるが、添付文書においてどういったAML患者においてどういった事象で発現率が高かったのか上記該当箇所だけでは不明。17.1 有効性及び安全性に関する試験では各試験の副作用の代表的なものが出ているのみでわかりにくい。
- ・本薬/AZA群及び本薬/LDAC群にて消化器症状(悪心、便秘、嘔吐)の副作用が多いので使用時には注意が必要。
- ・既知の有害事象だが、656 試験の本薬/AZA群又は 043 試験の本薬/LDAC群で発現率がMURANO試験の本薬/RIT群(CLL患者)よりも高い傾向
- ・腫瘍崩壊症候群が予防により出ていない可能性があることに注意

3. その他

p.27 7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者

656 試験及び 043 試験の結果から、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象として本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与は推奨される。一方で、強力な寛解導入療法の適応となる未治療のAML 患者を対象とした、本薬投与の検証的試験の成績は得られていないことから、本薬投与は推奨されない。しかしながら、効能・効果に関連する注意の項において、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旨を注意喚起する ことを前提として、本薬の効能・効果を「急性骨髄性白血病」と設定することは可能。

機構

強力な寛解導入療法の適応となる未治療のAML患者に対する本薬投与について、検証的試験の成績は得られてお

らず、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬投与は推奨されないと考える。しかしながら、①上記の申請者の説明、②強力な寛解導入療法の適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、対象患者を厳密に規定することは困難、などから、添付文書の①臨床成績の項に 656 試験及び 043 試験の対象患者を記載し、②効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「急性骨髄性白血病」と設定することは可能と判断した。

審査報告(2) p.41

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

・本薬の推奨投与対象に関する機構の判断は妥当であるが、AML 患者に対する本薬の使用実績は十分に得られていないこと等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応となる未治療のAML 患者に対して本薬の投与が推奨されない旨については、効能・効果に関連する注意の項等で、より明確に注意喚起すべきである。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

5.効能又は効果に関連する注意(急性骨髄性白血病)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(Viale-A[M15-656]試験)、17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(Viale-C[M16-043]試験)

意見

・投与対象については、添付文書5の項での記載にて、機構・専門委員の意見を反映させているので問題ない。対象患者の詳細の記載という点に関しては、添付文書 17.1.3/4 の記載内容では詳細が不明ではないか。

・656 試験及び 043 試験で除外基準も異なるが(AZA併用ではMDSでAZA治療歴のある患者は除外など)、インタビューフォームにも詳細な記載なく、組入れられた患者背景(PSやAML Typeなど)も記載がないのは情報提供不十分ではないか

p.32 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された AML 患者を対象とした全例調査方式による製造販売後調査の実施を計画。

安全性検討事項…TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との DDI

調査予定症例数…400 例(656 試験及び 043 試験における好中球減少症の発現状況を考慮)

観察期間…52 週間

機構

日本のAML 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施することが必要。安全性検討事項及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えない。予定症例数に関しては、7.R.3.1 参照とすると好中球減少症に加えて、発熱性好中球減少症が発現した症例を一定の割合で集積することも考慮した上で設定する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見(申請者と機構の間で適切に評価が行われたか、また、添付文書において審査内容を反映した記載がされているかなど)

調査予定症例数において、発熱性好中球減少症を集積症例に追加すると必要があるという機構の指摘に同意

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML 患者を対象に、国際共同第Ⅲ相試験(656 試験及び 043 試験)において、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の臨床的有用性が認められたことから、当該併用投与はいずれも当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

機構

・申請者の説明については了承。
・「7.R.2 有効性について」の項における検討結果を踏まえると、本薬/LDAC 投与が当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると判断することは困難である。しかしながら、本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと考えることに加えて、①当該患者に対する治療選択肢は極めて限定的、②特にMDSからAMLへと移行した患者においては、MDS に対してAZA が既に投与されている患者が多いと考えられること等を考慮すると、AZA既治療のAML患者又はAZAに対して不耐容のAML 患者に対して、本薬/LDAC投与の臨床的意義はあると考える。以上より、本薬/LDAC 投与については、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見

・本薬/LADC投与に対して、「AZA既治療もしくは不耐用の患者に対しての選択肢の1つ」として評価しているが、043 試験では「年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者」が対象となっているので、この評価に疑問が残る。AZA投与患者(既治療もしくは不耐用)に対してのAML患者に対する市販後調査が必要と思われる
・043 試験で、脱メチル化剤使用歴を有する被験者は 20%であった。事後のCox回帰分析の結果では、OSに影響を与えたと示唆される因子の一つとして検出されておらず、「AZA既治療もしくは不耐用の患者」に対して有益性を期待できるかどうかの判断は困難ではないか。
・MDSからAMLへと移行した患者(AZA既治療)が本薬/LADC投与と対象と考えられるが、043 試験で脱メチル化剤使用歴が 20%含まれるものの、全集団においても効果は不明確であった。しかし、他に治療法がない場合については機構の見解のとおり選択肢の一つではないかとの意見もあり。しかし、骨髄抑制、消化器症状の副作用が高い傾向にあり、高齢者においてはそれらが原因で致命的な転帰となる可能性もあり注意が必要。

「本薬/AZA 投与と本薬/LDAC 投与の使い分けについて」 p.30

申請者

本薬/AZA 投与と本薬/LDAC 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、現時点において両併用投与の使い分けについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の臨床試験成績に基づき、患者の全身状態や合併症等の背景を総合的に判断して治療を選択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で、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を注意喚起することが適切と判断した。

機構

「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討結果を考慮すると、本薬/LDAC 投与は AZA 既治療のAML患者又は AZAに不耐容のAML患者に対して選択されるものとする。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見(申請者と機構の間で適切に評価が行われたか、また、添付文書において審査内容を反映した記載がされているかなど)

前項と同様の理由から、AZA投与患者(既治療もしくは不耐用)に対してのAML患者に対する市販後調査が必要。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

重要な特定されたリスク

項目(腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制、感染症、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 妥当

重要な潜在的リスク

項目(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)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 妥当

重要な不足情報

項目(なし)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 「重度腎障害時の安全性」を追記しても良いのではないかとの意見あり

● コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

10mg 1錠:872.8 円、50mg 1錠:3956.6 円、100mg 1錠:7585.9 円

導入時1日ごとに漸増

以下は維持期(四日目以降)での薬剤費

①AZA 併用:400 mg/day =30,343.6 円

1サイクル 28 日間、AZA(皮下注もしくはIV)は DAY7 まで併用

②LDAC 併用:600 mg/day =45,515.4 円

1サイクル 28 日間、LDAC(皮下注)は DAY10 まで併用

<総合評価>

【有効性に関する評価】

656 試験(AZA併用)において、主要評価項目である治験責任医師判定によるCR+CRi率及びOSについて、プラセボ/AZA群に対する本薬/AZA群の優越性が検証されている。一方、043 試験(LDAC併用)では主要評価項目のOSについて、プラセボ/LDAC群に対する本薬/LDAC群の優越性は検証されなかった。機構は当該試験の対象患者に対する本薬/LDAC投与の有効性が示されたと明確に結論付けることは困難としながらも、副次評価項目の結果などを考慮し一定の有効性は示されたと判断している。

<臨床的位置づけ>

- 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/AZA 投与については標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

- 本薬/LDAC 投与については、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。しかし、043 試験(LDAC 併用)で OS の優越性が示されていないことを考慮し、対象とする患者の選択には十分慎重に検討するべきと考える。

対象とする患者:

AZA 既治療(MDS から AML へと移行した患者)もしくは AZA 不耐用の患者で、年齢・併存疾患により他に選択肢がない場合

<注意点>

- ・656 試験及び 043 試験の結果を踏まえ、現時点では本剤/LDAC を本剤/AZA より優先的に選択するエビデンスは乏しい
- ・強力な寛解導入療法の適応となる未治療の AML 患者に対する本薬の投与は推奨されない
- ・当該患者への投与に関する市販後調査が必要

【安全性に関する評価】

- 656 試験の本薬/AZA 群又は 043 試験の本薬/LDAC 群で有害事象の発現率が MURANO 試験の本薬/RIT 群(ALL 患者)よりも高い傾向にあることから、AML 患者における本薬投与時の副作用発現にはより注意する必要あり
- 骨髄抑制・FN・消化器症状(悪心・嘔吐・便秘)がリスク上昇、これらが致命的なリスクとなりうることに注意
- 臨床試験で実施された方法と同様の腫瘍崩壊症候群の予防対策を行う

【用法・用量について】

- 中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用では用量調節を行う必要がある
なお、臨床試験では強力または中程度の CYP3A 誘導剤投与、グレープフルーツなど柑橘系摂取の患者は除外されている
- P-gp 阻害剤の併用については臨床試験で設定されていた用量調節基準も参考にする
- 肝機能低下時には遊離形ベネトクラクスの曝露量増加を考慮して用量調節を行う必要がある
- 肝排泄型薬剤と推定されるが、腎機能重度低下時の安全性の情報が不十分であることから、当該患者への適応は注意すべきである