

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

添付文書改訂のお知らせ

2021 年 3 月 - 6 月

劇薬、処方箋医薬品

抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤

ベネトクラクス錠

ベネクレクスタ[®]錠 10mg

ベネクレクスタ[®]錠 50mg

ベネクレクスタ[®]錠 100mg

abbvie
製造販売元 **アッヴィ合同会社**

この度、承認事項の一部変更として、「急性骨髄性白血病」の効能又は効果、用法及び用量が新たに承認され、関連する事項について添付文書（「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」等）を改訂致しました。今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに、日数を要する場合がございますので、ご了承くださいますようお願い申し上げます。

- ・ 製品に関するお問合せ先：アッヴィ合同会社 くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874 9～17 時 30 分
（土、日、祝日、その他の当社休業日を除く）
- ・ 製品情報は、アッヴィホームページ（<https://www.abbvie.co.jp>）

にてご覧いただけます。

【改訂内容】（該当部のみ抜粋）

改訂後（下線部：変更点）	改訂前
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） ＜効能共通＞ 2.1 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）＞ 2.2 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者 〔7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照〕	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者 〔7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照〕
4. 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） ○急性骨髄性白血病	4. 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）
5. 効能又は効果に関連する注意 ＜急性骨髄性白血病＞ 5.1 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 5.2 「17. 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。 〔17.1.3、17.1.4 参照〕	（該当記載なし）
6. 用法及び用量 ＜再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）＞ 通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mg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、400mg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100mg、2日目に200mg、3日目に400mg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、400mg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100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mg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、600mg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。	6. 用法及び用量 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20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mg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、400mg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。

改訂後（下線部：変更点）	改訂前（取消線部：削除）															
7. 用法及び用量に関連する注意 〈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）〉 7.1（略）～7.4（略） 〈急性骨髄性白血病〉 7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17. 1. 3、17. 1. 4 参照] 7.6 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。[8. 1、11. 1. 2 参照] 副作用発現時の休薬等の目安 <table><tr><th>副作用*</th><th>処置</th></tr><tr><td>Grade 4 の好中球減少</td><td>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。</td></tr><tr><td>Grade 4 の血小板減少</td><td>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。</td></tr></table> *：NCI-CTCAE v4.0に基づく 7.7 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。[10. 2、16. 7. 2、16. 7. 7、16. 7. 8 参照] CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準 <table><tr><th>併用薬剤</th><th>用量漸増期</th><th>維持投与期</th></tr><tr><td>中程度の CYP3A 阻害剤</td><td colspan="2">本剤を半量以下に減量すること</td></tr><tr><td>強い CYP3A 阻害剤</td><td colspan="2">本剤を1日目は10mg、2日本剤を50mgに減量する 目は20mg、3日目以降はこと 50mgに減量すること</td></tr></table>	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。	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10mg、2日本剤を50mgに減量する 目は20mg、3日目以降はこと 50mgに減量すること		7. 用法及び用量に関連する注意 7.1（略）～7.4（略） 7.5 10mg 錠、50mg 錠及び100mg 錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていないため、50mg を投与する際には10mg 錠を使用しないこと。また、100mg 以上の用量レベルを投与する際には、10mg 錠及び50mg 錠を使用しないこと。
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。															
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10mg、2日本剤を50mgに減量する 目は20mg、3日目以降はこと 50mgに減量すること															
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[7. 3、7. 6、11. 1. 2 参照] 〈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）〉 8.2（略） 〈急性骨髄性白血病〉 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。[1. 2、11. 1. 1 参照] ・白血球数が $25 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。 ・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。 ・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。 ・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表3を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。	8. 重要な基本的注意 8.1（略） 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[11. 1. 2 参照]															

改訂後（下線部：変更点）			改訂前（取消線部：削除）		
表3：腫瘍崩壊症候群の予防措置					
水分補給 ^{注1)}	本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて 1.5～2L/日を摂取する。				
血液検査頻度	用量漸増期	投与前、投与6～8時間後			
	用量漸増期最終日 (アザシチジン併用の場合 400mg 到達時。シタラビン少量 療法併用の場合 600mg 到達時)	上記に加え、投与24時間後			
注1)：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。					
・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。					
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (略)			9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (略)		
9.4 生殖能を有する者 (略)			9.4 生殖能を有する者 (略)		
9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。(略)			9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。(略)		
10. 相互作用			10. 相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＜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）の用量漸増期＞ 強いCYP3A 阻害剤 リトナビル 〔ノービア〕 クラリスロマイシン 〔クラリス〕 イトラコナゾール 〔イトリゾール〕 ポリコナゾール 〔ブイフェンド〕 ボサコナゾール 〔ノクサフィル〕 コビシスタット含有製剤 〔スタリビルド〕 〔2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照〕	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	用量漸増期における強いCYP3A 阻害剤 リトナビル 〔ノービア〕 クラリスロマイシン 〔クラリス〕 イトラコナゾール 〔イトリゾール〕 ポリコナゾール 〔ブイフェンド〕 ボサコナゾール 〔ノクサフィル〕 コビシスタット含有製剤 〔スタリビルド〕 〔2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照〕	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
10.2 併用注意（併用に注意すること）			10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＜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）の維持投与期、急性骨髄性白血病＞ 強いCYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ポリコナゾール ボサコナゾール 等 〔7.4、7.7、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照〕	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	維持投与期における強いCYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ポリコナゾール ボサコナゾール 等 〔7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照〕	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

改訂後（下線部：変更点）	改訂前（下線部：変更点、取消線部：削除）	
11. 副作用	11. 副作用	
11.1 重大な副作用	11.1 重大な副作用	
11.1.1 腫瘍崩壊症候群（2.7%）	11.1.1 腫瘍崩壊症候群（3.0%）	
異常が認められた場合は、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。[1.2、7.3、 <u>8.2</u> 、 <u>8.3</u> 参照]	異常が認められた場合は、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。[1.2、7.3、 8.1 参照]	
11.1.2 骨髄抑制	11.1.2 骨髄抑制	
好中球減少（44.2%）、貧血（15.7%）、血小板減少（ <u>27.7%</u> ）、発熱性好中球減少症（ <u>17.6%</u> ）等があらわれることがある。[7.3、7.6、 <u>8.1</u> 参照]	好中球減少（57.5%）、貧血（7.0%）、血小板減少（ <u>8.0%</u> ）、発熱性好中球減少症（ <u>3.5%</u> ）等があらわれることがある。[7.3、 8.2 参照]	
11.1.3 感染症（29.3%）	11.1.3 感染症（23.0%）	
肺炎（11.0%）、敗血症（ <u>4.5%</u> ）等があらわれることがある。	肺炎（ <u>3.0%</u> ）、敗血症（ <u>0.5%</u> ）等があらわれることがある。	
11.2 その他の副作用	11.2 その他の副作用	
	10%以上	10%未満
消化器	悪心（24.0%） 下痢（20.8%） <u>嘔吐（11.2%）</u>	便秘 <u>口内炎</u> <u>腹痛</u>
一般・全身障害及び投与部位の状態	＝	疲労 <u>無力症</u>
肝胆道系障害	＝	<u>血中ビリルビン増加</u> <u>胆嚢炎/胆石症</u>
代謝及び栄養障害	<u>食欲減退（10.1%）</u>	<u>体重減少</u> <u>低カリウム血症</u>
筋骨格系及び結合組織障害	＝	<u>関節痛</u>
神経系障害	＝	<u>浮動性めまい/失神</u> <u>頭痛</u>
腎及び尿路障害	＝	<u>血中クレアチニン増加</u>
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	＝	<u>呼吸困難</u>
血管障害	＝	<u>出血</u> <u>低血圧</u>

【参考】

改訂後	改訂前（取消線部：削除）
22. 包装 〈ベネクレクタ錠 10mg〉 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7] 〈ベネクレクタ錠 50mg〉 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7] 〈ベネクレクタ錠 100mg〉 7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]	22. 包装 〈ベネクレクタ錠 10mg〉 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7]、 14 錠 [2 錠 (PTP) × 7] 〈ベネクレクタ錠 50mg〉 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7] 〈ベネクレクタ錠 100mg〉 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7]、 7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]、14 錠 [2 錠 (PTP) × 7]、28 錠 [4 錠 (PTP) × 7]

【改訂理由】急性骨髄性白血病の効能追加（承認事項の一部変更承認）に伴う改訂

1) 「禁忌」の項

効能により禁忌が異なる為、＜効能共通＞と＜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）＞を追記しました。

2) 「効能又は効果」、「用法及び用量」の項

新たに承認された事項を記載しました。

3) 「効能又は効果に関連する注意」の項

5.1 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定しました。

5.2 17. 臨床成績の項に記載しました急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (Viale-A[M15-656]試験及び Viale-C[M16-043]試験) における対象患者等を熟知し、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っていただくよう追記しました。

4)「用法及び用量に関連する注意」の項

7.5 急性骨髄性白血病患者において本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択を行っていただくよう追記しました。

7.6 急性骨髄性白血病患者における副作用発現時の休薬等の目安について追記しました。

7.7 急性骨髄性白血病患者における CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準について追記しました。
また、これまで記載されていた10mg錠、50mg錠及び100mg錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていない旨の注意喚起に関しては、各製剤間の生物学的同等性が示されたため、削除しました。

5)「重要な基本的注意」の項

8.1 効能共通して骨髄抑制に対する観察が必要であることから設定しました。

8.3 急性骨髄性白血病における腫瘍崩壊症候群の発現を予防するために必要な措置について追記しました。

6)「特定の背景を有する患者に関する注意」の項

不妊の原因は多岐にわたり、どのような毒性所見が不妊に影響を与えるのか不明であるため「不妊など」を削除し、「生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること」という記載にしました。

7)「相互作用」の項

効能により、併用禁忌・併用注意が異なるため、併用禁忌では＜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）の用量漸増期＞と追記し、併用注意では＜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）の維持投与期、急性骨髄性白血病＞と追記し、明確化しました。

8)「副作用」の項

急性骨髄性白血病の臨床試験で報告された副作用を既存の集計と合算し、発現頻度を更新しました。

【改訂理由】通知によらない改訂（自主改訂）

1)「包装」の項

包装変更に伴い、包装の記載を変更しました。

**本製品の最新添付文書情報は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> からご覧下さい。**

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21