

venetoclax（JAN）
ベネトクラクス
抗悪性腫瘍剤・BCL-2阻害剤

429

【基本電子添文】ベネクレクスタ錠2025年3月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕 《ベネクレクスタ錠10・50・100mg 2019.09.20承認》
ベネクレクスタ *Venclexta* 錠10・50・100mg（アヅヴィ）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中10mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】 ①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再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ③急性骨髄性白血病
効能関連注意：急性骨髄性白血病 ①強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない ②臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績③a⑥参照）

【用法・用量】 ベネトクラクスとして ①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）：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。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ②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、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。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ③急性骨髄性白血病 ④アザシチジン併用の場合：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。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ⑤シタラビン少量療法併用の場合：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。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量
用法関連注意 ①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 ③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 ④本剤により副作用が発現した場合には、次表の基準を参考に、休薬、減量、中止する。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（警告②、重要な基本的注意①②、重大な副作用a⑥参照）
《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再開。再開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再開
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再開。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開。再開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再開
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再開。再開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再開
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再開。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再開
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再開。再開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再開

※：NCI-CTCAE v4.0に基づく

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

④中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（禁忌②、相互作用①②、薬物動態⑦b⑧⑨参照）

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

②再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ③イブルチニブに対して本剤を24ヵ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（臨床成績②a⑥参照） ④本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止する。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（警告②、重要な基本的注意①③、重大な副作用a⑥参照）

《副作用発現時の休薬等の目安》

副作用※	処置
Grade 4の血液毒性（好中球減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開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再開
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再開。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開。再開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再開
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再開。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再開
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再開。再開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再開

※：NCI-CTCAE v4.0に基づく

《用量レベル》

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

用量漸増期後に100mg未満への減量が必要な場合、中止を考慮する

◎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、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（禁忌②，相互作用①②，薬物動態⑦⑧⑨参照）

《CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準》

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

③急性骨髄性白血病 ④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（臨床成績③④⑤参照）

⑤本剤により副作用が発現した場合には、次表の基準を参考に、休薬、中止する（重要な基本的注意①，重大な副作用⑥参照）

《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再開 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再開するが、21日間投与後、7日間休薬

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再開 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再開するが、21日間投与後、7日間休薬
---------------	---

*：NCI-CTCAE v4.0に基づく

◎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、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（相互作用②，薬物動態⑦⑧⑨参照）

《CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準》

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

【警告】 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。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 ②腫瘍崩壊症候群が現れることがあり、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。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。また、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。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（用法関連注意①②③④⑤，重要な基本的注意②～④，重大な副作用⑥参照）

【禁忌】 ①効能共通：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②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：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，ボサコナゾール，コピシスタット含有製剤，エンシトレルビル，ロナファルニブ）を投与中の患者（用法関連注意①④⑤⑥⑦⑧⑨，相互作用①，薬物動態⑦⑧⑨参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通：骨髄抑制が現れることがあるので、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（用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨，重大な副作用⑥参照） ②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）：腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する（警告②，用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨，重大な副作用⑥参照） ③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投与開始に先立ち補正を行う ④投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ⑤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、次を参考に対応する。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 ⑦低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ

球絶対数 [ALC] $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満)又は中腫瘍量(いずれかのリンパ節が5~10cm未満又はALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上)の場合

(1)水分補給※¹: 本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日を摂取 (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時※²: 投与前、投与6~8時間後、投与24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時: 投与前 ④高腫瘍量(いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上)の場合 (1)水分補給※¹: 本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日摂取に加え、補液投与(可能であれば150~200mL/時)を行う (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時※²: 投与前及び投与4, 8, 12, 24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時: 投与前、投与6~8時間後、投与24時間後。※¹: 経口摂取困難な場合は補液投与を行う。※²: クレアチニンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合を参照する ④投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行う ⑤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 ③再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫: 腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する(警告②、用法関連注意②③、重大な副作用④参照) ④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 ⑤本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ⑥本剤投与開始前に、X線(CT検査)等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、次を参考に対応する。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 ⑦低腫瘍量(全ての病変が5cm以下、又は全ての病変が10cm以下かつリンパ球絶対数 [ALC] $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下)、かつクレアチニンクリアランスが60mL/min以上の場合 (1)水分補給※¹: 本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日を摂取 (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時: 投与前、投与6~8時間後、投与24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時: 投与前 ④高腫瘍量(いずれかの病変が10cm超、又はいずれかの病変が5cm超かつALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超)、又はクレアチニンクリアランスが60mL/min未満の場合 (1)水分補給※¹: 本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日摂取に加え、補液投与(可能であれば150~200mL/時)を行う (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時: 投与前及び投与4, 8, 12, 24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時: 投与前、投与6~8時間後、投与24時間後。※¹: 経口摂取困難な場合は補液投与を行う ④本剤投与開始後、用量漸増期に1週間以上休薬した後又は維持投与期に2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行う ⑤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 ④急性骨髄性白血病: 腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する(警告②、重大な副作用④参照) ④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 ⑥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)を行う、電解質異常のある場合は投与開始に先立ち補正を行う ③投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ④投与開始前及び用量漸増期には、次を参考に対応する。また、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。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 ⑦水分補給(経口摂取困難な場合は補液投与を行う): 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 ④血液検査頻度 (1)用量漸増期: 投与前、投与6~8時間後 (2)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): 前記に加え、投与24時間後 ⑤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 【特定背景関連注意】 ①肝機能障害患者 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。血中濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある(薬物動態⑥参照) ②生殖能を有する者 ④妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後30日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する(特定背景関連注意③参照) ⑤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。動物実験(イヌ)において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない ③妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。胚・胎児発生試験(マウス)において、1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている(特定背景関連注意②④参照) ④授乳婦: 授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている ⑤小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、P-糖蛋白(P-gp)の基質であり、P-gpを阻害する(薬物動態④参照)

①併用禁忌

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)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期) 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) ・ボリコナゾール(ブイフェンド) ・ボサコナゾール(ノクサフィル) ・コピシスタット含有製剤(スタリビルド) ・エンシトレルビル(ゾ	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

コーバ) ・ロナファルニブ（ゾキンヴィ） （禁忌②、用法関連注意①④②③、相互作用②、薬物動態⑦⑧⑨参照）	
---	--

②併用注意

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、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〕 強いCYP3A阻害剤 ・クラリスロマイシン ・イトラコゾール ・ボリコナゾール ・ボサコナゾール等 （用法関連注意①④②③③、相互作用①、薬物動態⑦⑧⑨参照）	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
中程度のCYP3A阻害剤 ・エリスロマイシン ・ジルチアゼム ・フルコナゾール等 （用法関連注意①④②③③、薬物動態⑦⑨参照）		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意する	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 ・カルパマゼピン ・リファンピシン ・エファビレンツ等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 （薬物動態⑦③⑨参照）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない
ワルファリン （薬物動態⑦③参照）	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意する	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある
P-gp阻害剤 ・シクロスポリン ・タクロリムス ・リファンピシン等 （薬物動態⑦③参照）	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、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	これらの薬剤がP-gp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
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ・ジゴキシン ・エベロリムス ・シロリムス等 （薬物動態⑦⑩参照）	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
アジスロマイシン （薬物動態⑦④参照）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ④**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（警告②、用法関連注意①③②⑥、重要な基本的注意②③④参照） ⑥**骨髄抑制**：好中球減少（41.8%）、貧血（14.9%）、血小板減少（25.1%）、発熱性好中球減少症（14.4%）等が現れることがある（用法関連注意①③②⑥③⑥、重要な基本的注意①参照） ③**感染症**（29.4%）：肺炎（10.5%）、敗血症（5.8%）等が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	10%未満
循環器		心房粗動
消化器	下痢（23.8%）、悪心（23.3%）、嘔吐（10.8%）	便秘、口内炎、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（10.0%）	無力症
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、胆囊炎/胆石症
代謝及び栄養障害	食欲減退（10.0%）	体重減少、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛
神経系障害		浮動性めまい/失神、頭痛
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
血管障害		出血、低血圧

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある 【保存等】 室温保存。有効期間：〔錠10・50mg〕2年、〔錠100mg〕3年 【承認条件】 ①効能共通：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②急性骨髄性白血病：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】（#：承認用法・用量は、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）に対し「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日間投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与」。急性骨髄性白血病に対しアザシチジンとの併用の場合は「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回投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与」、又はシタラビン少量療法併用の場合は「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回投与、その後の維持投与期は、600mgを1日1回投与」） ①血中濃度 ④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単回投与（外国人データ）：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）患者に20～200mgを食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _∞ (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
20 [#] [3例]	6.0 (6.0-6.0)	0.07 ± 0.02	1.9, 2.1※1	16.1, 17.7※1
50 [#] [50例]	6.0 (2.0-18.2)	0.26 ± 0.12	5.2 ± 3.0※2	19.0 ± 6.4※2
100 [#] [1例]	8.0	1.19	35.8	22.5
200 [#] [2例]	6.0, 8.0	0.73, 1.57	23.1, 76.0	30.9, 50.9

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。t_{1/2}：調和平均値 ± 疑似標準偏差。※1：2例。※2：47例

④反復投与（日本人）：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）患者に、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し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与時の平均血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

時間	用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₂₋₄ (μg・h/mL)
第7週1日目	400 [6例]	7.0 (6.0-8.0)	2.67 ± 1.20	39.0 ± 17.4
第10週1日目※	400 [6例]	5.0 (4.0-8.0)	1.49 ± 0.32	23.0 ± 8.53

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。※：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

⑥再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 反復投与（イブルチニブ併用）：日本人の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者に、イブルチニブ560mgとの併用下で本剤を、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し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与時、第6週1日目（11例）の薬物動態パラメータは、T_{max}〔中央値（範囲）〕8.0 (6.0-8.0) 時間、C_{max} 5.87 ± 2.68 μg/mL、AUC₂₋₄ 94.4 ± 44.1 μg・h/mL（平均値 ± 標準偏差） ⑨急性骨髄性白血病 反復投与（外国人データ）：強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者に、シタラビン少量療法を1～10日目に投与するとともに本剤を、用量漸増期は2日目に50mg、3日目に100mg、4日目に200mg、5日目に400mg、6日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与し、その後の維持投与期に600mgを1日1回、食後に経口投与時の平均血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

時間	用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₂₋₄ (μg・h/mL)
10日目※1	600 [7例]	4.0 (4.0-6.0)	2.04 ± 1.45	33.3 ± 27.5
18日目	600 [7例]	7.0 (3.5-8.0)	2.92 ± 2.15	51.8 ± 36.9※2

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。※1：シタラビン少量療法併用。※2：6例

②吸収 食事の影響（外国人データ）：健康被験者24例に100mg[#]を低脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時投与と比較

し、C_{max}及びAUC_∞はいずれも3.4倍に増加。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時投与と比較してC_{max}は5.3倍、AUC_∞は5.1倍に増加 ③分布（*in vitro*）：ヒト血漿蛋白非結合型分率は0.01未満で、ヒト血液/血漿中濃度比は0.57 ④代謝（外国人データ）：主にCYP3Aにより代謝される（*in vitro*）。健康被験者4例に¹⁴C-標識体200mg[#]を食後に単回経口投与後48時間後までの血漿中には主に未変化体及びM27（酸化体）が検出（血漿中総放射能の72.6及び12.0%）（相互作用参照） ⑤排泄（外国人データ）：健康被験者4例に¹⁴C-標識体200mg[#]を食後に単回経口投与後9日までに投与量の99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は0.1%未満。糞中において未変化体の占める割合は20.8% ⑥特定の背景を有する患者 肝機能障害患者（外国人データ）：50mg[#]を食後に単回経口投与時、肝機能正常被験者（6例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、6例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、6例）ではAUC_∞はそれぞれ1.3及び1.4倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C、5例）ではAUC_∞は2.7倍に増加（特定背景関連注意①参照） ⑦薬物相互作用（①～⑧は外国人データ） ①ケトコナゾール：非ホジキンリンパ腫患者11例にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤、経口剤：国内未承認）400mgを1日1回7日間投与時に本剤50mg[#]を食後に併用投与時、本剤のC_{max}は2.3倍、AUC_∞は6.4倍に増加 ②リトナビル：健康被験者6例にリトナビル（P-gp及び強いCYP3A阻害薬）100mgを単回投与時に本剤10mg[#]を食後に併用投与時、本剤のC_{max}は2.3倍、AUC_∞は8.1倍に増加（禁忌②、用法関連注意①④②③③、相互作用①②参照） ③リファンピシン ⑦単回投与：健康被験者11例にリファンピシン（P-gp阻害剤）600mgを単回投与時に本剤200mg[#]を食後に併用投与時、本剤のC_{max}は2.1倍、AUC_∞は1.8倍に増加 ④反復投与：健康被験者10例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回13日間投与時に本剤200mg[#]を食後に併用投与時、本剤のC_{max}は42%、AUC_∞は71%減少（相互作用②参照） ⑤アジスロマイシン：健康被験者12例に初日にアジスロマイシン500mg、その後アジスロマイシン250mgを4日間投与時に本剤100mg[#]を食後に併用投与時、本剤のC_{max}は25%、AUC_∞は35%減少（相互作用②参照） ⑥ワルファリン：健康被験者3例に本剤400mg[#]とワルファリン5mgを食後に単回併用投与時、ワルファリン単独投与時（8例）と比較してR-ワルファリンのC_{max}及びAUC_∞はいずれも1.2倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max}は1.2倍、AUC_∞は1.3倍に増加（相互作用②参照） ⑦ジゴキシン：健康被験者10例に本剤100mg[#]とジゴキシン0.5mgを食後に単回併用投与時、ジゴキシンのC_{max}は1.4倍、AUC_∞は1.1倍に増加（相互作用②参照） ⑧ボサコナゾール：急性骨髄性白血病患者に本剤50mg及び100mgとボサコナゾール300mgを併用時、本剤400mg単独投与時と比較して本剤のC_{max}はそれぞれ61%及び86%増加し、AUC₂₋₄は90%及び144%増加（禁忌②、用法関連注意①④②③③、相互作用①②参照） ⑨イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）：イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と本剤400mg[#]を併用投与時、本剤の

AUC_∞はそれぞれ5.8、4.9及び2.7倍増加すると推定。エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）と本剤400mg[#]を併用投与時、本剤のAUC_∞は61%減少すると推定（禁忌②、用法関連注意①d②c③c、相互作用①②参照）①その他：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）及びブレドニゾン（弱いCYP3A誘導剤、国内未承認）と本剤400mg[#]を併用投与時、本剤のAUC_∞に明確な影響を及ぼさないと推定。本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質で、BCRP及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1を阻害（*in vitro*）【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験①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）a海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）⑦1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者389例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第Ⅲ相試験。V+R群では本剤の用量漸増期^{※1}完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。リツキシマブ^{※2}は28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとして投与。BR群ではベンダムスチンを1回量70mg/m²で2日間投与。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R群はBR群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017年5月8日）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+R群、BR群の順）に、0月（194、195）、3月（190、177）、6月（185、163）、9月（179、141）、12月（176、127）、15月（173、102）、18月（157、81）、21月（115、57）、24月（76、35）、27月（33、12）、30月（14、3）、33月（5、1）、36月（3、－）。^{※1}：本剤の漸増方法（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。^{※2}：リツキシマブは初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を28日ごとに投与。V+R群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始

	イベント発現 例数/症例数	無増悪生存期間 中央値（月） （95%信頼区間）	ハザード比 ^{※1} （95%信頼区間） p値 ^{※2}
V+R群	32/194	未到達	0.17（0.11-0.25） p<0.0001
BR群	114/195	17.0（15.5-21.6）	

^{※1}：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。^{※2}：層別log-rank検定（有意水準：両側0.0047）
①V+R群194例のうち、160例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（53.6%）、下痢43例（22.2%）、悪心29例（14.9%）等 ⑥国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験 Arm D）
⑦再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者6例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験。本剤は20mgより投与を開始し400mg1日1回まで漸増を行った後、400mg1日1回投与を病態の悪化等が認められるまで継続。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を28日ごとに投

与。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である奏効率は66.7%（4/6例）（95%CI：22.3-95.7%）④本剤を投与した6例のうち、6例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例（66.7%）、悪心4例（66.7%）、白血球減少症3例（50.0%）、リンパ球減少症3例（50.0%）等 ②再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ③海外第Ⅲ相試験〔SYMPATICO（PCYC-1143-CA）試験〕無作為化パート⑦再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者267例を対象とし、本剤及びイブルチニブの併用療法（V+I）をプラセボ及びイブルチニブの併用療法（P+I）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験。V+I群では本剤の用量漸増期[※]完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。イブルチニブは用量漸増期から併用し、1日1回560mgで病態の悪化等が認められるまで継続投与。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間（PFS）において、V+I群はP+I群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2023年5月22日）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+I群、P+I群の順）に、0月（134、133）、6月（107、96）、12月（91、79）、18月（80、70）、24月（69、54）、30月（63、46）、36月（56、37）、42月（53、36）、48月（34、18）、54月（15、8）、60月（1、1）、66月（0、0）。[※]：本剤の漸増方法（用量漸増期）：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

	イベント発現 例数/症例数	無増悪生存期間 中央値（月） （95%信頼区間）	ハザード比 ^{※1} （95%信頼区間） p値 ^{※2}
V+I群	73/134	31.9（22.8-47.0）	0.645（0.474-0.878） p=0.0052
P+I群	94/133	22.1（16.5-29.5）	

^{※1}：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。^{※2}：層別log-rank検定（有意水準：片側0.025）
④本剤を投与されたV+I群134例のうち、113例（84.3%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、下痢50例（37.3%）、好中球減少症43例（32.1%）、悪心27例（20.1%）、疲労22例（16.4%）、血小板減少症17例（12.7%）、貧血16例（11.9%）等（用法関連注意②a参照）
⑥国内第Ⅱ相試験（M20-075試験）⑦再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者13例を対象とし、本剤とイブルチニブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験。本剤の用量漸増期[※]完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。イブルチニブは用量漸増期から併用し、1日1回560mgで病態の悪化等が認められるまで継続投与。主要評価項目である独立評価委員会（IRC）による完全奏効（CR）率は83.3%（10/12例）（95%信頼区間：51.6-97.9%）（データカットオフ日：2022年2月9日）。[※]：本剤の漸増方法（用量漸増期）：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 ④本剤を投与された13例のうち、12例（92.3%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、下痢4例（30.8%）、好中球減少症4例（30.8%）、悪心3例（23.1%）、血小板減少症3例（23.1%）、白

血球減少症3例（23.1％）（用法関連注意②③参照） ③急性骨髄性白血病 ④国際共同第Ⅲ相試験〔Viale-A（M15-656）試験〕 ⑤強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者433例（無作為割付例；日本人患者37例を含む）を対象とし、本剤及びアザシチジンの併用療法（V+AZA）をプラセボ及びアザシチジンの併用療法（P+AZA）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2及び3日目にそれぞれ本剤100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与後、本剤400mg又はプラセボを1日1回継続投与。アザシチジンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～7日目に75mg/m²を1日1回静注又は皮下注。主要評価項目の1つである全生存期間（OS）において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2020年1月4日）。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解〔CR〕＋血球数回復が不完全な完全寛解〔CRi〕）率において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意に高値（データカットオフ日：2018年10月1日）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+AZA群、P+AZA群の順）に、0月（286、145）、3月（219、109）、6月（198、92）、9月（168、74）、12月（143、59）、15月（117、38）、18月（101、30）、21月（54、14）、24月（23、5）、27月（5、1）、30月（3、-）、33月（-、-）

《全生存期間》

	イベント発現 例数/症例数※1	中央値（月） （95％信頼区間）	ハザード比※2 （95％信頼区間）
V+AZA群	161/286	14.7（11.9-18.7）	0.662（0.518-0.845）
P+AZA群	109/145	9.6（7.4-12.7）	p<0.001※3

※1：無作為化された433例（V+AZA群287例、P+AZA群146例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く431例が有効性の解析対象とされた。※2：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※3：層別log-rank検定（有意水準：両側0.02）

《複合的完全寛解率》

	症例数※1	CR+CRi例数 （％） 〔95％信頼区間 ※2〕	p値※3
V+AZA群	147	96（65.3） 〔57.0、73.0〕	p<0.001
P+AZA群	79	20（25.3） 〔16.2、36.4〕	

※1：無作為化された228例（V+AZA群148例、P+AZA群80例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く226例が有効性の解析対象とされた。※2：二項分布に基づく正確な信頼区間。※3：Cochran-Mantel-Haenszel検定（有意水準：両側0.01）

④本剤を投与されたV+AZA群283例のうち、241例（85.2％）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主

な副作用は、好中球減少症101例（35.7％）、血小板減少症96例（33.9％）、発熱性好中球減少症79例（27.9％）等（データカットオフ日：2020年1月4日）（効能関連注意②，用法関連注意③④参照） ⑤国際共同第Ⅲ相試験〔Viale-C（M16-043）試験〕 ⑥強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者211例（日本人患者27例を含む）を対象とし、本剤及び低用量シタラビンの併用療法（V+LDAC）をプラセボ及び低用量シタラビンの併用療法（P+LDAC）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2、3及び4日目にそれぞれ本剤100、200、400及び600mg又はプラセボを1日1回経口投与後、本剤600mg又はプラセボを1日1回継続投与。低用量シタラビンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～10日目に20mg/m²を1日1回皮下注。主要評価項目である全生存期間（OS）において、V+LDAC群はP+LDAC群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった（データカットオフ日：2019年2月15日）。なお、治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解〔CR〕＋血球数回復が不完全な完全寛解〔CRi〕）率は、V+LDAC群では47.6％（68/143例）（95％信頼区間：39.1-56.1％）、P+LDAC群では13.2％（9/68例）（95％信頼区間：6.2-23.6％）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+LDAC群、P+LDAC群の順）に、0月（143、68）、3月（102、43）、6月（61、26）、9月（49、18）、12月（24、8）、15月（6、1）、18月（-、-）

	イベント発現 例数/症例数	全生存期間 中央値（月） （95％信頼区間）	ハザード比※1 （95％信頼区間） p値※2
V+LDAC群	86/143	7.2（5.6-10.1）	0.749（0.524-1.071）
P+LDAC群	47/68	4.1（3.1-8.8）	p=0.114

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※2：層別log-rank検定（有意水準：両側0.044）

④本剤を投与されたV+LDAC群142例のうち、106例（74.6％）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症49例（34.5％）、血小板減少症45例（31.7％）、悪心39例（27.5％）等（データカットオフ日：2019年8月15日）（効能関連注意②，用法関連注意③④参照）

【薬効薬理】 ①作用機序：抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる ②抗腫瘍作用：慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用

【性状】 ベネトクラクスは淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である

【備考】 再審査期間中〔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）について2019年9月20日から8年、急性骨髄性白血病について2021年3月23日から10年。再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫について2025年3月27日から10年〕