

# トレアキシン点滴静注液100mg/4mLの 10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を 検討する第I/II相臨床試験

(多施設共同オープンラベル試験: 2018001試験)

新用法追加 (10分間点滴静注)



抗悪性腫瘍剤

創薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

トレアキシン<sup>®</sup>点滴静注液100mg/4mL

TREAKISYM<sup>®</sup> Injection Solution 一般名: ベンダムスチン塩酸塩水和物

日本標準商品分類番号 874219

薬価基準収載

## 1. 警告

- 1.1 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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

# トリアキシン点滴静注液100mg/4mLの 10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を 検討する第I/II相臨床試験 (多施設共同オープンラベル試験：2018001試験)<sup>1)</sup>

1) 承認時評価資料：SyB L0501RI(ベンダムスチン塩酸塩注射液)の10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を検討する第I/II相試験(多施設共同オープンラベル試験：2018001試験)

## 試験概要

- 目的** 主要目的
- 1) 未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者を対象として、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>の点滴静脈内投与) 併用時にトリアキシン点滴静注液100mg/4mL (以下本剤) 90mg/m<sup>2</sup>/日を10分間点滴静脈内投与した際の安全性を検討する。
  - 2) 再発又は難治性DLBCL患者を対象として、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>の点滴静脈内投与) 併用時に、本剤120mg/m<sup>2</sup>/日を10分間点滴静脈内投与した際の忍容性を検討する。

- 副次目的
- 1) 未治療のLg-B-NHL患者、MCL患者あるいは再発又は難治性DLBCL患者を対象として、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>の点滴静脈内投与) 併用時に、本剤90mg/m<sup>2</sup>/日又は120mg/m<sup>2</sup>/日を10分間点滴静脈内投与した際の薬物動態を検討する。
  - 2) 未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者を対象として、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>の点滴静脈内投与) 併用時に本剤90mg/m<sup>2</sup>/日を10分間点滴静脈内投与した際の有効性を検討する。

- 試験方法**
- グループ1は未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者を対象にDay 0 (Day 1の前日) にリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、Day 1及びDay 2に本剤90mg/m<sup>2</sup>/日を点滴静脈内投与した。
  - グループ2は再発又は難治性DLBCL患者を対象に、Day 1にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、Day 2及びDay 3に本剤120mg/m<sup>2</sup>/日を点滴静脈内投与した。



**対象症例数** 36例 (グループ1: 30例、グループ2: 6例) [薬物動態評価12例 (グループ1: 6例、グループ2: 6例) を含む]

- 評価項目**
- 1) 安全性・忍容性 (有害事象、臨床検査値の推移、DLTの発現例数:グループ2のみ)
  - 2) 薬物動態 (グループ1のうち6例及びグループ2の全例)
  - 3) 有効性 (グループ1のみ、CR率、奏効率:PR以上の率、PFS)

**統計解析** 有効性は、FASを主要な解析対象集団、PPSを副次的な解析対象集団とし、安全性についてはSASを解析対象集団として解析を行った。有効性については、抗腫瘍効果はRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007) による最良総合効果の完全寛解 (CR) 率及び奏効率 (抗腫瘍効果:PR以上の率) を算出し、それぞれの二項確率に基づく正確な95%CIを算出した。PFSについては、Kaplan-Meier法を用いて集計し、Greenwoodsの公式による50%点及びその95%CIを算出した。

Lg-B-NHL: low-grade B-cell non Hodgkin lymphoma (低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫)、MCL: mantle cell lymphoma (マンテル細胞リンパ腫)、DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、DLT: dose-limiting toxicity (用量制限毒性)、FAS: full analysis set (最大の解析対象集団)、PPS: per protocol set (治験実施計画書適合集団)、SAS: safety analysis set (安全性解析対象集団)、CR: complete response (完全寛解)、PR: partial response (部分寛解)、PFS: progression-free survival (無増悪生存期間)、CI: confidence interval (信頼区間)

## 6. 用法及び用量 (電子化された添付文書より一部抜粋)

### 〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

#### ○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### ○単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 〈マンテル細胞リンパ腫〉

#### ○未治療の場合

リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### ○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

#### ○リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### ○リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) 併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 14. 適用上の注意 (電子化された添付文書より一部抜粋)

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

## 患者背景 (FAS)

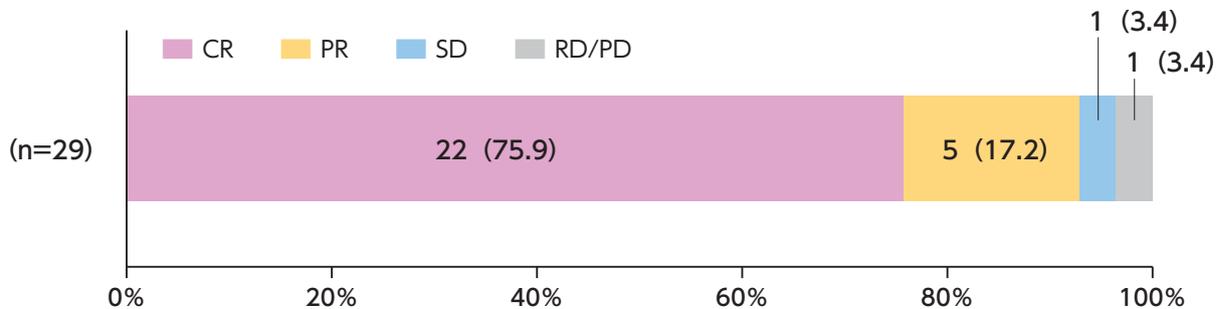
		グループ1	グループ2
		症例数 (%)	
	対象例数	29*	6
性別	男性	12 (41.4)	3 (50.0)
	女性	17 (58.6)	3 (50.0)
年齢 (歳)	～49	2 (6.9)	0
	50～59	6 (20.7)	0
	60～69	14 (48.3)	1 (16.7)
	70～79	7 (24.1)	5 (83.3)
	65歳未満	10 (34.5)	0
	65歳以上	19 (65.5)	6 (100)
診断名 (WHO分類第4版)	MALT lymphoma	1 (3.4)	
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1 (3.4)	—
	Follicular lymphoma	27 (93.1)	
	Diffuse large B-cell lymphoma	—	6 (100)
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I 期	2 (6.9)	0
	II 期	6 (20.7)	1 (16.7)
	III 期	6 (20.7)	4 (66.7)
	IV 期	15 (51.7)	1 (16.7)
PS (ECOG基準)	0	25 (86.2)	4 (66.7)
	1	4 (13.8)	2 (33.3)
全身症状 (B症状) (Ann Arbor分類)	症状なし	16 (55.2)	4 (66.7)
	症状あり	13 (44.8)	2 (33.3)
腫瘍径	5cm未満	10 (34.5)	
	5cm以上	19 (65.5)	—
LDH	正常上限以下	21 (72.4)	5 (83.3)
	高値 (正常上限超)	8 (27.6)	1 (16.7)
節性病変数	5病変未満	19 (65.5)	6 (100)
	5病変以上	10 (34.5)	0
節外性病変数	2病変未満	24 (82.8)	6 (100)
	2病変以上	5 (17.2)	0
骨髄浸潤	陽性	10 (34.5)	0
	陰性	19 (65.5)	6 (100)
FLIPI risk category	Low (score 0～1)	7 (24.1)	
	Intermediate (score 2)	9 (31.0)	—
	High (Poor) (score 3～5)	13 (44.8)	
IPI risk category	Low (score 0～1)	11 (37.9)	1 (16.7)
	Low-Intermediate (score 2)	10 (34.5)	4 (66.7)
	High-Intermediate (score 3)	6 (20.7)	1 (16.7)
	High (score 4～5)	2 (6.9)	0
前治療レジメン数	1レジメン		1 (16.7)
	2レジメン	—	4 (66.7)
	3レジメン以上		1 (16.7)
前治療における反応	あり	—	6 (100)
自家造血幹細胞移植	なし	—	6 (100)

\* FASは29例で、FAS除外症例の定義「主要な選択基準を満たしていないことが登録前に判明していた症例」に準じて1例が除外された。

# 有効性

## グループ1における最良総合効果

Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007) による最良総合効果は、29例中CRが22例、PRが5例、SDが1例、RD/PDが1例でした。完全寛解 (CR) 率は75.9% (95%CI: 56.5~89.7%)、奏効率 (抗腫瘍効果: PR以上の率) は93.1% (95%CI: 77.2~99.2%) でした。

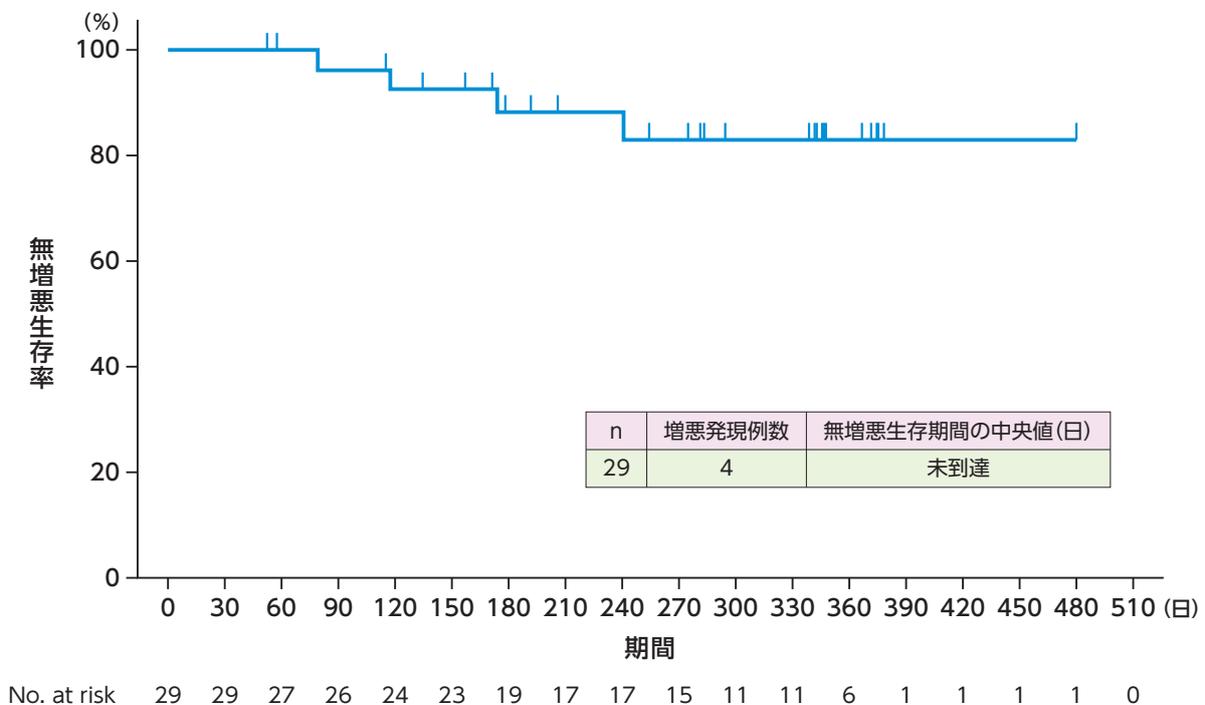


解析対象集団: FAS

SD: stable disease (不変)、RD: relapsed disease (再発)、PD: progressive disease (増悪)

## PFS

PFSの中央値は得られませんでした。無増悪生存例の観察期間の中央値 (最小値~最大値) は275.0日 (52~481日) でした。

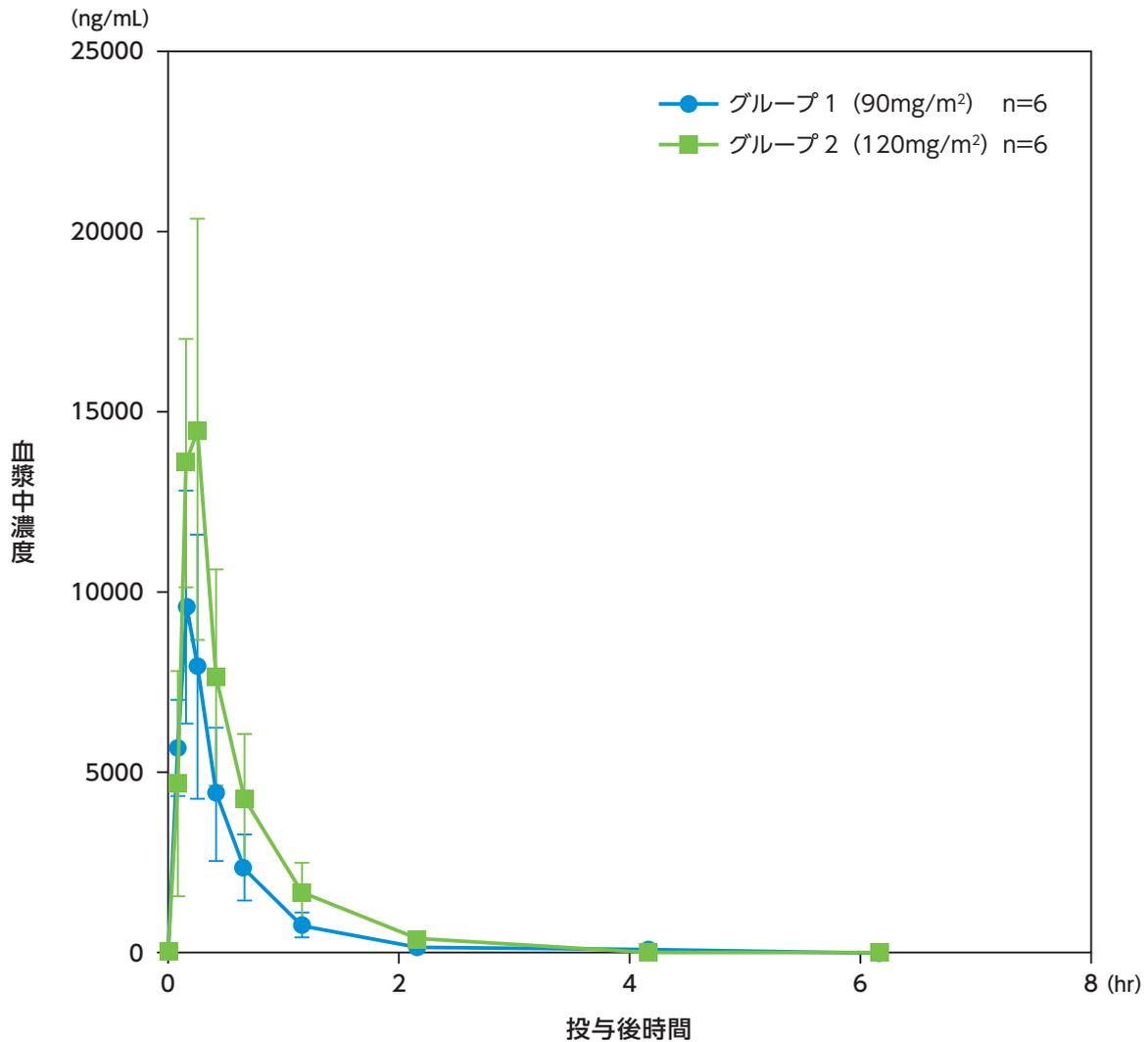


### 参考情報: グループ2における最良総合効果

Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007) による最良総合効果は、CRが3例、PRが1例、SDが0例、RD/PDが2例でした。

## ベンダムスチン未変化体の平均血漿中濃度推移 (10分間点滴静脈内投与)

本剤120mg/m<sup>2</sup>を投与したグループ2は本剤90mg/m<sup>2</sup>を投与したグループ1より高い傾向にあり、用量の増加とともにベンダムスチン未変化体の平均血漿中濃度の増加がみられました。



## ベンダムスチン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (10分間点滴静脈内投与)

本剤90mg/m<sup>2</sup>又は120mg/m<sup>2</sup>を10分かけて点滴静脈内投与した際のベンダムスチン未変化体の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりでした。

	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	t <sub>1/2</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	V <sub>z</sub> (mL)	CL <sub>tot</sub> (mL/hr)
グループ1	90	6	0.43±0.11	0.18±0.03	9809±3413	4707±1732	21786±10246	34530±11729
グループ2	120	6	0.50±0.07	0.18±0.06	16256±4434	8242±2794	17055±5715	24273±9509

(平均値±標準偏差)

t<sub>1/2</sub>: elimination half-life (消失半減期)、T<sub>max</sub>: time of maximum observed concentration (最高濃度到達時間)、C<sub>max</sub>: maximum concentration (最高濃度)、AUC<sub>0-last</sub>: area under the curve from the time of dosing to the time of the last measurable (positive) concentration (0時間から濃度測定可能であった最終時間までの濃度・時間曲線下面積)、V<sub>z</sub>: volume of distribution based on the terminal phase (末端消失相から算出した分布容積)、CL<sub>tot</sub>: total body clearance (全身クリアランス)

### 参考情報：10分間投与と1時間投与の比較試験 (海外データ)<sup>2)</sup>

2) 承認時評価資料：がん患者を対象に2製剤のベンダムスチン塩酸塩の生物学的同等性を検討する非盲検クロスオーバー無作為化第1相試験 (EGL-BDM-C-1301試験)

外国人がん患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m<sup>2</sup>/日を10分かけて点滴静注したときと、120mg/m<sup>2</sup>/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりでした。本剤10分間投与時のC<sub>max</sub>は1時間投与時と比較して2倍以上高い値でしたが、AUCやt<sub>1/2</sub>などのその他のパラメータに差はみられませんでした。

投与時間	n	t <sub>1/2</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	V <sub>z</sub> (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
10分	38	0.65 [37.3]	0.18 [0.1~0.4]	19158 [33.5]	10339 [49.3]	340.54 [52.1]	382.97 [54.7]
1時間	38	0.60 [30.3]	1.0 [0.5~1.3]	8868 [47.4]	10515 [55.9]	322.75 [59.5]	406.88 [74.8]

平均値 [%CV]、T<sub>max</sub>は中央値 [範囲]

AUC<sub>0-t</sub>: area under the curve from the time of dosing to t (0時間からt時間までの濃度・時間曲線下面積)、AUC<sub>0-last</sub>と同義

## グループ1における副作用

グループ1において、副作用は30例中全例に計770件発現しました。よくみられた副作用（発現率30%以上）は、リンパ球数減少が26例（86.7%）、好中球数減少及び白血球数減少が各25例（83.3%）、悪心及びCD4リンパ球減少が各22例（73.3%）、便秘及び血小板数減少が各14例（46.7%）、倦怠感が13例（43.3%）、食欲減退が11例（36.7%）、貧血が10例（33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が9例（30.0%）でした。

### グループ1における副作用（発現率10%以上）

SOC	対象例数	n=30	
		発現例数 (%)	
	PT	全てのGrade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	貧血	10 (33.3)	1 (3.3)
	好中球減少症	3 (10.0)	3 (10.0)
胃腸障害	便秘	14 (46.7)	0
	下痢	4 (13.3)	0
	悪心	22 (73.3)	1 (3.3)
	嘔吐	5 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	13 (43.3)	0
	発熱	4 (13.3)	0
肝胆道系障害	肝機能異常	5 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	3 (10.0)	0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (30.0)	3 (10.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (23.3)	1 (3.3)
	β2ミクログロブリン増加	3 (10.0)	0
	血中アルブミン減少	4 (13.3)	0
	血中免疫グロブリンA減少	3 (10.0)	0
	血中免疫グロブリンG減少	5 (16.7)	0
	血中免疫グロブリンM減少	7 (23.3)	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (10.0)	0
	C-反応性蛋白増加	6 (20.0)	0
	CD4リンパ球減少	22 (73.3)	22 (73.3)
	心電図QT延長	3 (10.0)	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (16.7)	4 (13.3)
	リンパ球数減少	26 (86.7)	26 (86.7)
	好中球数減少	25 (83.3)	23 (76.7)
	血小板数減少	14 (46.7)	0
	総蛋白減少	3 (10.0)	0
	白血球数減少	25 (83.3)	23 (76.7)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0
代謝および栄養障害	低アルブミン血症	3 (10.0)	0
	食欲減退	11 (36.7)	1 (3.3)
神経系障害	頭痛	3 (10.0)	0
	味覚障害	6 (20.0)	0
精神障害	不眠症	2 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	紅斑	2 (6.7)	0
	そう痒症	3 (10.0)	0
	発疹	7 (23.3)	0
血管障害	静脈炎	6 (20.0)	0
	血管痛	4 (13.3)	0

SOC: system organ class (器官別大分類)、PT: preferred term (基本語)

## グループ2における副作用

グループ2において、副作用は6例全例に計89件発現しました。よくみられた副作用（発現率30%以上）は、リンパ球数減少及び白血球数減少が各6例（100%）、悪心、好中球数減少及び血小板数減少が各5例（83.3%）、倦怠感及び食欲減退が各4例（66.7%）、貧血及びCD4リンパ球減少が各3例（50.0%）、口内炎、嘔吐、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び発疹が各2例（33.3%）でした。

### グループ2における副作用

SOC	対象例数	n=6	
		発現例数 (%)	
	PT	全てのGrade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (50.0)	1 (16.7)
	播種性血管内凝固	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害	腹痛	1 (16.7)	0
	便秘	1 (16.7)	0
	イレウス	1 (16.7)	1 (16.7)
	悪心	5 (83.3)	1 (16.7)
	口内炎	2 (33.3)	0
	嘔吐	2 (33.3)	1 (16.7)
	亜イレウス	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	4 (66.7)	0
	発熱	2 (33.3)	0
感染症および寄生虫症	毛包炎	1 (16.7)	0
	口腔カンジダ症	1 (16.7)	0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0
	血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0
	血中免疫グロブリンG減少	1 (16.7)	0
	血中免疫グロブリンM減少	1 (16.7)	0
	CD4リンパ球減少	3 (50.0)	3 (50.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0
	リンパ球数減少	6 (100)	6 (100)
	好中球数減少	5 (83.3)	2 (33.3)
	血小板数減少	5 (83.3)	3 (50.0)
	赤血球数減少	1 (16.7)	0
白血球数減少	6 (100)	3 (50.0)	
代謝および栄養障害	葉酸欠乏	1 (16.7)	0
	低アルブミン血症	1 (16.7)	0
	低ナトリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)
	食欲減退	4 (66.7)	1 (16.7)
腎および尿路障害	蛋白尿	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	1 (16.7)	1 (16.7)
	しゃっくり	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	1 (16.7)	0
	発疹	2 (33.3)	0
血管障害	血管痛	1 (16.7)	0
	血管炎	1 (16.7)	0

SOC: system organ class (器官別大分類)、PT: preferred term (基本語)

日本標準商品分類番号 874219

(薬価基準収載)

創薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
抗悪性腫瘍剤 ペンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

**トレアキシシン<sup>®</sup>** 点滴静注液 100mg/4mL

**TREAKISYM<sup>®</sup> Injection Solution**

〔貯 法〕 遮光、2～8℃保存

〔有効期間〕 30箇月

承認番号	30200AMX00927000
販売開始年月	2021年1月
薬価基準収載年月	2020年11月

### 1. 警告

- 1.1 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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。**
- 1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔8.1、9.1.1、11.1.1参照〕**

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者**
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕**

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	トレアキシシン点滴静注液100mg/4mL
成分・含量 (1バイアル中4mL)	ペンダムスチン塩酸塩水和物104.6mg (ペンダムスチン塩酸塩として100mgに相当)
添加物	アルファチオグリセリン 20mg、プロピレングリコール 0.4mL、マクロゴール400 3.5mL、水酸化ナトリウム(pH調節剤)

#### 3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシシン点滴静注液100mg/4mL
剤形	注射剤
色・形状	無色～黄色の澄明の液

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7(生理食塩液に対する比)

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3(生理食塩液に対する比)

### 4. 効能又は効果

- 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

### 5. 効能又は効果に関連する注意

<未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病>

**5.1** [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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.2-17.1.4、17.1.9、17.1.10参照〕

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

**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。〔17.1.6-17.1.8、17.1.10参照〕

### 6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として120mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サ

イクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツズマブ ペドチン(遺伝子組換え)併用の場合  
通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として90mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ペンダムスチン塩酸塩として100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

### 7. 用法及び用量に関する注意

<効能共通>

**7.1** 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔11.1.1参照〕

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上 及び 血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未満
	慢性リンパ性白血病の場合	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 <リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合>	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満、 好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満が 2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 未満
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 <リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツズマブ ペドチン(遺伝子組換え)併用の場合>	好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	

**7.2** 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 <sup>≧</sup> 以下の 非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合	Grade 3 <sup>≧</sup> 以上の 非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫>

**7.3** 抗CD20抗体の投与に際しては、[17. 臨床成績]の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。〔17.1.2-17.1.5、17.1.10参照〕

<再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病>

**7.4** 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻りに血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻りに臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。  
また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]
- 8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 骨髄抑制のある患者  
骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 感染症を合併している患者  
骨髄抑制により感染症が増悪されるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
- 9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者  
心疾患を悪化させるおそれがある。
- 9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者  
本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]
- 9.2 腎機能障害患者  
副作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者  
副作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]
- 9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]
- 9.6 授乳婦  
授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

### 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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

- 11.1.1 骨髄抑制  
白血球減少(69.8%)、血小板減少(38.3%)、好中球減少(37.2%)、リンパ球減少(34.2%)、CD4リンパ球減少(26.3%)、ヘモグロビン減少(24.5%)、顆粒球減少(22.7%)、赤血球減少(9.5%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]
- 11.1.2 感染症  
肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]
- 11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)  
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)  
急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)  
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)
- 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害	静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	

	10%以上	10%未満	頻度不明
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓	ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高コラーゲン血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯乱、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚*	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮膚炎、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮膚疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、寒寒、熱感、口渴、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリリン陽性、多臓器不全

注1: 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

- (1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。  
(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

#### 14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅腫、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14.2.2 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2~8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6参照]

## 20. 取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

1包装あたり1バイアル

2023年12月改訂(第6版)

●詳細は電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元

 Symbio

シンバイオ製薬株式会社  
東京都港区虎ノ門4-1-28

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】  
シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター  
フリーダイヤル: 0120-481-055  
<https://www.symbio-med-pro.com/>

