

総合製品情報概要



抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 874219

薬価基準収載

トレアキシシン[®] 点滴静注液 **100mg/4mL**

TREAKISYM[®] Injection Solution 一般名：ペンダムスチン塩酸塩水和物

【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。
- (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【重要な基本的注意】、【重大な副作用】の項参照。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照。】

開発の経緯	2
特性	3
製品情報 Drug Information	6
警告・禁忌の解説	6
組成・性状	7
効能又は効果の解説	8
用法及び用量に関連する使用上の注意の解説	9
使用上の注意の解説	12
臨床成績	21
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	21
再発又は難治性の低悪性度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	41
慢性リンパ性白血病	76
薬物動態	86
薬効薬理	94
安全性薬理	99
毒性	100
有効成分に関する理化学的知見	103
製剤学的事項	104
取扱い上の注意、包装、関連情報	106
主要文献	107
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	108
略語一覧	109

開発の経緯

ベンダムスチン塩酸塩は、1960年代初めに旧東ドイツで合成され、1971年より同国内で造血器悪性腫瘍及び乳癌などの固形腫瘍に対して用いられてきた薬剤である。本剤はアルキル化剤のナイトロジェンマスタード化学構造と代謝拮抗剤であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物を目標にデザインされ、合成された。

東西ドイツ統一後は、旧東ドイツで承認されていた適応症についての再評価並びに欧州諸国への承認申請のため低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験が実施された。ドイツでは2005年に未治療の進行期低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の2つの適応症が再承認された。また、2008年には未治療の慢性リンパ性白血病の適応症が追加申請された。2007年にはドイツを参照国として再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、未治療の多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病を適応症とした承認申請がなされ、各国で順次承認された。米国では2008年3月に未治療の慢性リンパ性白血病、2008年10月には再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の適応症が承認された。

本邦では再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象として、2006年10月から第1相臨床試験、2008年1月から第2相臨床試験が実施された。2009年10月には希少疾病用医薬品として指定を受け、同月「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」を適応症として、トリアキシン点滴静注用100mgを製造販売承認申請し、2010年10月に承認された。

慢性リンパ性白血病の適応については、2010年12月に厚生労働省より開発要請され、2012年6月には希少疾病用医薬品に指定された。2013年1月から未治療及び既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象として国内第2相臨床試験を開始し、2015年12月に「慢性リンパ性白血病」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2016年8月に承認された。

さらに、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」並びに「慢性リンパ性白血病」を適応症として、点滴静注用25mg製剤を合せて製造販売承認申請し、2016年9月に承認された。

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ツル細胞リンパ腫を対象として、本剤とリツキシマブ併用療法(BR療法)の第3相臨床試験がドイツで2003年9月から実施され、2009年4月から米国を含む国際共同第3相臨床試験が実施された。本邦では、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ツル細胞リンパ腫を対象として、BR療法の第2相臨床試験が2011年10月から実施され、2014年10月から追跡調査が実施された。2015年12月に「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2016年12月に承認された。

ホフマン・ラ・ロシュ社により低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、本剤とオビヌツズマブ併用療法の海外第3相臨床試験及び国際共同第3相臨床試験がそれぞれ2010年4月及び2011年7月から実施され、本邦では、中外製薬株式会社により国際共同第3相臨床試験が2011年から実施された。本剤につき、2017年8月に低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の用法及び用量の承認事項一部変更承認申請し、2018年7月に承認された。

キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法の前処置として本剤を選択肢とした臨床試験がノバルティスファーマ株式会社により実施された。これに伴い、2018年9月に「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2019年3月に承認された。

医療関係者の薬剤接触及び曝露リスクの低減の観点から、溶解操作が不要であり凍結乾燥製剤に比べ用時調整操作が簡便な製剤として、トリアキシン点滴静注液100mg/4mL(有効成分：ベンダムスチン塩酸塩水和物)の製造販売承認を申請し、2020年9月に承認された。

1. トレアキシンの化学構造及び作用機序

P.94-96

- アルキル化剤が有するナイトロジェンマスタード化学構造とプリンアナログ様化学構造を併せ持つようにドラッグデザインされたDNA作用剤である。
- p53依存性及び非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。(in vitro)
- 有糸分裂期チェックポイントの抑制を介して分裂期崩壊を誘導する。(in vitro)
- 既存のアルキル化剤によるDNA修復機構の影響を受けず交差耐性が少ない。(in vitro)

2. トレアキシンの有効性(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)

■ 国内第2相臨床試験(2011002試験)

P.21-26

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に対する本剤の完全寛解率は、68.1%(47/69人)であり、奏効率は95.7%(66/69人)であった。本試験の追跡調査である2014001試験において30ヵ月無増悪生存率は71.5%であった。

■ 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)(海外データ)

P.27-34

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患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、本剤とリツキシマブ併用(BR)療法の無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は61.4ヵ月であり、対照群のR-CHOP(リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン^注)では31.3ヵ月であった。

注：国内未承認

■ 国際共同第3相臨床試験(GALLIUM試験)

P.35-38

未治療のCD20陽性の濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、化学療法とオビヌツズマブ併用療法の化学療法とリツキシマブ併用療法に対する無増悪生存期間(主要評価項目)のハザード比は0.66(95%信頼区間：0.51-0.85、層別Log-rank検定：p=0.0012[有意水準両側0.012])であった。

3. トレアキシンの有効性(再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫)

■ 国内第2相臨床試験(2007002試験)

P.44-49

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫患者に対する本剤の奏効率は89.7%(52/58人)、100.0%(11/11人)であった。また、無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は21.1ヵ月であった。

■ 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)(海外データ)

P.56-61

リツキシマブに対し治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本剤の奏効率は75.0%(75/100人)であった。

■ 海外第3相臨床試験(GADOLIN試験)(海外データ)

P.62-65

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした無作為化非盲検比較試験において、本剤とオビヌツズマブ併用療法の無増悪生存期間(主要評価項目)中央値は未達であり、本剤単剤療法では14.9ヵ月であった。

4. トレアキシンの有効性(慢性リンパ性白血病)

■ 国内第2相臨床試験(2012003試験)

P.76-79

慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の奏効率は60.0%(6/10人)であった。無増悪生存期間は観察期間中に増悪イベントがみられず算出できなかった。

■ 海外第3相臨床試験(O2CLLⅢ試験)(海外データ)

P.80-84

本剤の無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は21.7ヵ月で、対照薬のクロラムブシル^注は9.3ヵ月であった。また、本剤の奏効率は67.6%(94/139人)で、クロラムブシル^注は39.2%(49/125人)であった。

注：国内未承認

5. トレアキシンの副作用

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマンツル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人中78人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自覚症状[30%以上を記載]は、悪心85.9%(67人)、食欲不振65.4%(51人)、便秘47.4%(37人)、嘔吐41.0%(32人)、疲労39.7%(31人)、発疹37.2%(29人)、発熱34.6%(27人)、体重減少33.3%(26人)、静脈炎30.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、リンパ球数減少98.7%(77人)、白血球数減少97.4%(76人)、好中球数減少87.2%(68人)、血小板数減少76.9%(60人)、CD4リンパ球減少69.2%(54人)、ヘモグロビン減少69.2%(54人)、赤血球数減少69.2%(54人)、LDH増加50.0%(39人)、C-反応性蛋白増加47.4%(37人)、IgM低下43.6%(34人)、AST(GOT)上昇38.5%(30人)、ALT(GPT)上昇35.9%(28人)、IgA低下30.8%(24人)等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人中69人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心66.7%(46人)、便秘62.3%(43人)、倦怠感53.6%(37人)、食欲不振43.5%(30人)、注入に伴う反応40.6%(28人)、発疹39.1%(27人)、貧血34.8%(24人)、静脈炎34.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少100%(69人)、リンパ球数減少97.1%(67人)、好中球数減少94.2%(65人)、CD4リンパ球減少92.8%(64人)、血小板数減少55.1%(38人)、低γグロブリン血症52.2%(36人)、AST(GOT)上昇31.9%(22人)、LDH増加30.4%(21人)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161人中137人(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱23.6%(38人)、悪心19.3%(31人)、貧血18.6%(30人)、嘔吐14.9%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少27.3%(44人)、血小板数減少24.2%(39人)、白血球数減少17.4%(28人)等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10人中10人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心80.0%(8人)、便秘70.0%(7人)、倦怠感50.0%(5人)、食欲不振50.0%(5人)、静脈炎30.0%(3人)、そう痒症30.0%(3人)、斑状丘疹状皮疹30.0%(3人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少100%(10人)、好中球数減少100%(10人)、リンパ球数減少90.0%(9人)、血小板数減少90.0%(9人)、白血球数減少90.0%(9人)、低γグロブリン血症50.0%(5人)、AST(GOT)上昇30.0%(3人)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人」、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10人」の計157人の結果に基づき記載した。

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシーが報告された。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

警告・禁忌の解説

警告の解説

【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。
- (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〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

- (1) 副作用に対して適切な処置を講じるためにも、副作用発現による緊急時に十分な対応が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と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例を慎重に選択する必要があることから設定した。
なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要がある。
- (2) 本剤の投与により、骨髄抑制(白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少等)が起こり、感染症等の副作用が発現した報告があることから設定した。安全性確保のために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。

禁忌の解説

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照。]

- (1) 本剤は、ベンダムスチン塩酸塩水和物の他に添加物としてアルファチオグリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、水酸化ナトリウムを含有している。これらの成分に重篤な過敏症の既往のある患者では、これらの成分に対する抗体が存在する可能性があることから設定した。
- (2) 動物実験において、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。

組成・性状

販売名	トレアキシン点滴静注液 100mg/4mL
成分・含量(1バイアル中4mL)	ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg (ベ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)
性状	無色～黄色の澄明の液

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(生理食塩液に対する比)	約 1.3

効能又は効果の解説

【効能又は効果】

1. 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
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

悪性リンパ腫のWHO分類(第4版)における成熟B細胞腫瘍のなかで、トレアキシンの効能又は効果に該当する病型分類を青字で示す(表)。

成熟B細胞腫瘍

小リンパ球性リンパ腫(Small lymphocytic lymphoma : SLL)
脾辺縁帯B細胞リンパ腫(Splenic marginal zone lymphoma : SMZL)
リンパ形質細胞リンパ腫(Lymphoplasmacytic lymphoma : LPL)
MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫
(Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : MALT)
節性辺縁帯B細胞リンパ腫(Nodal marginal zone B-cell lymphoma : NMZL)
濾胞性リンパ腫(Grade1、2、3a) (Follicular lymphoma : FL)
マントル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma : MCL)
慢性リンパ性白血病(Chronic lymphocytic leukemia : CLL)
B細胞前リンパ球白血病(B-cell prolymphocytic leukemia : B-PLL)
ヘアリー細胞白血病(Hairy cell leukemia : HCL)
脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型
重鎖症
形質細胞腫瘍(plasmacytoma)
骨孤在性形質細胞腫瘍
骨外性形質細胞腫瘍
濾胞性リンパ腫(3b) (FL)
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型(Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL、Not otherwise specified : NOS)
慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
リンパ腫様肉芽腫症
原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
血管内大細胞型B細胞リンパ腫
ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫
形質細胞芽性リンパ腫
HHV8関連多中心性Castleman病起因大細胞型B細胞リンパ腫
原発性滲出液リンパ腫
パーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma : BL)
B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLとパーキットリンパ腫の中間型)
B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間型)

中村 直哉：日本内科学会雑誌,100,1787(2011)より参照

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

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
「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。

用法及び用量に関連する使用上の注意の解説

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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 $90\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回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。

(2) 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 $120\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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 $90\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回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。

(2) 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 $120\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回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。

3. 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回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。

4. 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。

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

- (1) 抗CD20抗体の投与に際しては、「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。また、併用する抗CD20抗体の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、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。
- (3) 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。

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 ³ 以上 及び 血小板数75,000/mm ³ 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。	好中球数500/mm ³ 未満 又は 血小板数25,000/mm ³ 未満
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

- (4) 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 ^注 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。	Grade 3 ^注 以上の非血液毒性
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注：NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 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、生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。

- (1) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度B-NHL)及びマントル細胞リンパ腫(MCL)に対する本剤の有効性及び安全性は、リツキシマブ併用下において確認されており、また、濾胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は、オビヌツズマブ併用下においても確認されている。治療にあたっては、本剤添付文書の臨床成績の項の(2)、(3)、(4)及びリツキシマブ又はオビヌツズマブの添付文書を熟読し、十分理解したうえで治療する必要があることから、注意喚起のために設定した。
- (2) 再発又は難治性のMCL及び慢性リンパ性白血病(CLL)では、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確認できていないことから、注意喚起のために設定した。
- (3) 再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL(78人)、未治療の低悪性度B-NHL及びMCL(69人)及びCLL(10人)を対象とした国内臨床試験においてGrade3以上の好中球数減少及び血小板数減少がそれぞれ76.4%(120/157人)、10.8%(17/157人)に報告されているので、本剤による治療中に骨髄抑制が認められた場合には、骨髄の状態に注意して次サイクルを開始する必要がある。投与開始の目安を国内臨床試験及び米国の添付文書を参考に設定した。適応症にかかわらず、投与開始直前の血液検査で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認してから投与すること。また、治療中に高度な骨髄抑制(好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満)が認められた場合には、上記の基準を参考に次サイクルの減量又は中止を考慮すること。減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。
- (4) 国内臨床試験及び米国の添付文書を参考に、非血液毒性が認められた場合の休薬、減量又は投与中止の目安を設定した。投与開始直前の臨床検査等で非血液毒性がGrade2以下、総ビリルビンが $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 未満、又は血清クレアチニンが $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 未満であることを確認してから投与すること。
また、治療中にGrade3以上の非血液毒性を認めた場合には、表中の基準を参考に次サイクルの減量又は中止を考慮すること。減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。
- (5) 本剤を生理食塩液で希釈した投与液の安定性を考慮して設定した。上記以外の希釈液で調製した投与液の安定性は確立していないので、記載の調製方法を遵守すること〔「適用上の注意」の項参照〕。

トリアキシンの使用上の注意は以下のとおり。

【使用上の注意】の抜粋

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 2) 本剤の希釈に際しては、必ず生理食塩液を使用すること。

使用上の注意の解説

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。〕

(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するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕

(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。〕

(4) 肝障害のある患者

〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

(5) 腎障害のある患者

〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

- (1) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」（78人）を対象とした国内臨床試験において、リンパ球数減少98.7%（77/78人）、白血球数減少97.4%（76/78人）、好中球数減少87.2%（68/78人）、血小板数減少76.9%（60/78人）、CD4リンパ球減少69.2%（54/78人）、ヘモグロビン減少69.2%（54/78人）、赤血球数減少69.2%（54/78人）の副作用が認められた。骨髄抑制のある患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増強されるおそれがあることから設定した。
- (2) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」（78人）を対象とした国内臨床試験において、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が28.2%（22/78人）に認められた。複数人に認められた副作用は、鼻咽頭炎（10人）、ヘルペスウイルス感染（3人）、膀胱炎及び帯状疱疹（各2人）であった。また、重篤な副作用として、ウイルス性咽頭炎、帯状疱疹、好中球減少性感染が各1人に認められた。本剤の投与により骨髄抑制が生じ、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。
- (3) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」（78人）を対象とした国内臨床試験において、「心臓障害」に分類される副作用が14.1%（11/78人）に認められた。複数人に認められた副作用は、動悸（6人）、心室性期外収縮（3人）、洞性頻脈（2人）及び左室機能不全（2人）であった。また、臨床検査値異常として、心電図QT延長が7人、心電図T波振幅減少が1人に認められた。2人の左室機能不全のうち、1人は重篤な副作用として判定された。本剤の投与により心疾患の合併又は既往歴のある患者では心毒性の発現が増加するおそれがあることから設定した。
- (4) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」（78人）を対象とした国内臨床試験において、肝機能障害（血清ビリルビン施設基準値上限の1.5倍以上、AST/ALT施設基準値上限の2.5倍以上）を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
- (5) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」（78人）を対象とした国内臨床試験において、腎障害（血清クレアチニン施設基準値上限の1.5倍以上）を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により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。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕。
- (2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(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。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、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、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。本剤の投与開始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兆候や症状の発現に注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。
- (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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕。
- (4) 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。

(1) 本剤の投与により骨髄抑制が高頻度に認められ、感染症等の副作用が発現する可能性があることから設定した。安全性確保のため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。

(2) 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」(78人)を対象とした国内臨床試験においてGrade3以上のリンパ球数減少、CD4リンパ球減少が高頻度に認められ、重症の免疫不全が発現又は増悪する可能性があることから、免疫不全の兆候や真菌、ウイルス及びニューモシスティス等による重症日和見感染に対して注意すること。本剤投与後にB型肝炎ウイルスの再活性化による重篤な肝炎を認めた症例が報告されていることから、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることを追記し、注意喚起のために設定した。

本剤投与前にHBs抗原陰性であっても、HBVの再活性化が認められる可能性があることについて十分注意すること。また、感染が認められた患者の治療にあたっては、必要に応じ、肝臓専門医と連携のうえ、本剤投与前に適切な処置を行うとともに、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会と、同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)^注」が作成されているので、本ガイドラインに従った検査及び処置を実施すること。

注：一般社団法人日本肝臓学会編『B型肝炎治療ガイドライン』第3.2版 2020年7月

資料1：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(3) 動物実験において、単回投与毒性試験でマウス及びラットに精巣の小型化が観察されていること、間歇投与試験でビーグル犬の精巣で精細管の萎縮が観察されていること、及び、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇性が報告されていることから設定した。

(4) 未治療の低悪性度B-NHL及びMCLの国内外の臨床試験(観察期間外を含む)において、本剤による治療後に二次発がんが発生したとの報告があり、基礎疾患等の影響等も考えられるが、本剤との関連が否定できないことから注意喚起のために設定した。

相互作用

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。

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制作用等の副作用が相互に増強される可能性があり、注意喚起のため設定した。

副作用

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人中78人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心85.9%(67人)、食欲不振65.4%(51人)、便秘47.4%(37人)、嘔吐41.0%(32人)、疲労39.7%(31人)、発疹37.2%(29人)、発熱34.6%(27人)、体重減少33.3%(26人)、静脈炎30.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、リンパ球数減少98.7%(77人)、白血球数減少97.4%(76人)、好中球数減少87.2%(68人)、血小板数減少76.9%(60人)、CD4リンパ球減少69.2%(54人)、ヘモグロビン減少69.2%(54人)、赤血球数減少69.2%(54人)、LDH増加50.0%(39人)、C-反応性蛋白増加47.4%(37人)、IgM低下43.6%(34人)、AST(GOT)上昇38.5%(30人)、ALT(GPT)上昇35.9%(28人)、IgA低下30.8%(24人)等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人中69人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心66.7%(46人)、便秘62.3%(43人)、倦怠感53.6%(37人)、食欲不振43.5%(30人)、注入に伴う反応40.6%(28人)、発疹39.1%(27人)、貧血34.8%(24人)、静脈炎34.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少100%(69人)、リンパ球数減少97.1%(67人)、好中球数減少94.2%(65人)、CD4リンパ球減少92.8%(64人)、血小板数減少55.1%(38人)、低γグロブリン血症52.2%(36人)、AST(GOT)上昇31.9%(22人)、LDH増加30.4%(21人)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161人中137人(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱23.6%(38人)、悪心19.3%(31人)、貧血18.6%(30人)、嘔吐14.9%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少27.3%(44人)、血小板数減少24.2%(39人)、白血球数減少17.4%(28人)等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10人中10人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心80.0%(8人)、便秘70.0%(7人)、倦怠感50.0%(5人)、食欲不振50.0%(5人)、静脈炎30.0%(3人)、そう痒症30.0%(3人)、斑状丘疹状皮疹30.0%(3人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少100%(10人)、好中球数減少100%(10人)、リンパ球数減少90.0%(9人)、血小板数減少90.0%(9人)、白血球数減少90.0%(9人)、低γグロブリン血症50.0%(5人)、AST(GOT)上昇30.0%(3人)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人」、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10人」の計157人の結果に基づき記載した。

重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少(97.5%)、白血球減少(98.1%)、好中球減少(91.1%)、血小板減少(68.2%)、CD4リンパ球減少(81.5%)、ヘモグロビン減少(40.1%)、赤血球減少(41.4%)等の骨髄抑制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観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと〔警告〕、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照。

2) 感染症

肺炎(2.5%)、敗血症(頻度不明^注)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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと〔重要な基本的注意〕の項参照。

3) 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明^注)

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。

6) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^注)

ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

注：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

1) 骨髄抑制

国内外の臨床試験において、白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少等の重篤な骨髄抑制が発現していることから設定した。

「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」(78人)、「未治療の低悪性度B-NHL患者及びMCL患者」(69人)及び「CLL」(10人)を対象とした国内臨床試験において、骨髄抑制に関連するGrade 3以上の副作用は、リンパ球数減少93.6%(147/157人)、CD4リンパ球減少77.1%(121/157人)、好中球数減少76.4%(120/157人)、白血球数減少72.0%(113/157人)、血小板数減少10.8%(17/157人)、ヘモグロビン減少2.5%(4/157人)及び赤血球数減少1.3%(2/157人)等であった。

高度の骨髄抑制が発現した場合は、【用法及び用量に関連する使用上の注意】を参考に休薬又は減量、投与中止を考慮すること。

2) 感染症

骨髄抑制に関連する免疫能の低下によるものと考えられる重篤な感染症が報告されていることから、本項目を設定した。また、国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した例が報告されていることから、B型肝炎ウイルスの再活性化について注意喚起のために追記した。

3) 間質性肺疾患(1.3%)

「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」(78人)、「未治療の低悪性度B-NHL患者及びMCL患者」(69人)及び「CLL」(10人)を対象とした国内臨床試験において間質性肺疾患が157人中2人に認められたことから設定した。

4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

「未治療の低悪性度B-NHL患者及びMCL患者」(69人)を対象とした国内臨床試験において、腫瘍崩壊症候群が3人報告されていることから設定した。

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明[※])

海外の臨床試験において、アロプリノールとの併用で死亡例を含む重篤な皮膚症状(中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群)が報告されていることから、注意喚起のために設定した。

6) ショック、アナフィラキシー(頻度不明[※])

海外の自発報告において、ショック及びアナフィラキシーが発現したことから注意喚起のために設定した。

注：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}
血液	貧血、好酸球増加、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	CD4/CD8比低下、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、リンパ球数増加、単球数減少、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、血管障害(血管痛)	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)、心不全、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図ST-T部分異常、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	胃不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇等の肝機能異常	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、带状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染	
代謝・栄養系	LDH上昇、総蛋白低下、ALP上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP低下、高アマラーゼ血症	高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常、頭痛、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	β2ミクログロブリン増加、BUN低下、BUN上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリリン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚 ^{注2}	そう痒症、発疹(36.3%)	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応	無力症、胸痛、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全

注1：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

注2：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。

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があるため、一般的な注意事項として設定した。国内臨床試験において安全性解析集団の20%以上で発現した有害事象を65歳未満、65歳以上で層別解析したところ、65歳未満に比べ、65歳以上で発現頻度が10%以上高かった有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加、体重減少、便秘、倦怠感、C-反応性蛋白増加、血小板数減少、赤血球数減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。65歳以上の高齢者に多く認められた有害事象の特定の器官分類への偏りは認められなかった。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には、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、投与後6ヵ月までは避妊することが望ましい[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。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある]。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[使用経験がない]。

(1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験とラット出生前及び出生後の胚・胎児発生並びに母体の機能に関する試験を実施した結果、胚・胎児毒性が認められた。このため、生殖能及び胎児への影響を避けるため、男性患者、女性患者を問わず、避妊指導を徹底することから設定した。

(2) 本剤の母乳への移行に関する情報がなく、本剤投与中の授乳を避けるように注意喚起するため設定した。

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

小児等に対する臨床試験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

過量投与

国内外の臨床経験において、報告されている最高単回投与量は280mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280mg/m²を投与した患者4人中3人で、投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT延長(1人)、洞性頻脈(1人)、ST及びT波の偏位(2人)、左脚前枝ブロック(1人)等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

海外の臨床試験での最大投与量と主な副作用、対処方法を記載した¹⁾。

1)Rasschaert M. et al.: Anticancer Drugs, 18, 587(2007)
本試験はリボセファーム社の資金提供により実施した。

適用上の注意

(1) 調製時

- 1)本剤が体部に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。
- 2)本剤の希釈に際しては、必ず生理食塩液を使用すること。

(2) 投与時

- 1)点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起すことがあるので、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。
- 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。

(1) 調製時

- 1)動物実験において本剤の遺伝毒性及びがん原性が報告されていることから、米国及びドイツの添付文書等を参考に設定した。調製時には手袋を着用することが望ましい。
- 2)本剤を生理食塩液で希釈した投与液の安定性を考慮して設定した。他の溶液で調製した投与液の安定性は確立していないので、本項に記載の調製方法を遵守すること。

(2) 投与時

- 1)海外において重篤な血管外漏出例が報告されていることから、米国の添付文書を参考に設定した。
- 2)生理食塩液で希釈した投与液の安定性を考慮して設定した。

2020年12月作成(第1版)

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内の臨床試験成績が限られていることから、海外での臨床試験成績を紹介する。

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テル細胞リンパ腫

1. 国内第2相臨床試験(2011002試験)²⁾³⁾

2) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2011002試験)

3) (承認時評価資料)Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470(2017)
本試験はシンバイオ製薬株式会社、エーザイ株式会社の資金提供により実施した。

1 試験概要

目 的：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び造血幹細胞移植の適応とならないマンテル細胞リンパ腫を対象に、本剤とリツキシマブを併用投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同オープン試験

対 象：未治療の進行期・高腫瘍量*低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度B-NHL)及び造血幹細胞移植の適応とならないマンテル細胞リンパ腫(MCL)患者69人
低悪性度B-NHL：59人 MCL：10人

試 験 方 法：ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日を1、2日目に、リツキシマブ375mg/m²を1日目(第1サイクルは0日目)に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間経過観察する。これを1サイクル(28日間)とし、最大6サイクル繰返し投与した。第2サイクル以降の1日目は、本剤投与後にリツキシマブを投与したが、同日投与が困難と判断した場合には、0日目にリツキシマブを、1、2日目に本剤を連日投与してもよいこととした。第2サイクル以降については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察に基づき、必要に応じて本剤の減量、投与開始の延長又は投与の中止を行った。有効性については、全病型の他、病型別の解析を行った。

評 価 項 目：主要評価項目『International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った完全寛解率
副次評価項目『IWRC』に従った奏効率、『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)』に従った完全寛解率及び奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性など

* 高腫瘍量の基準は『Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires(GELF)』の基準を参考に以下のように設定した。
以下のいずれかを認める

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・B症状あり ・血清LDH又はβ2ミクログロブリンの上昇 ・7cmを超える腫瘍形成 ・3cmを超えるリンパ節が3領域以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・症候性脾腫 ・圧迫症状 ・胸水/腹水貯留 |
|---|---|

2 患者背景

患者背景項目		低悪性度B-NHL	MCL
	登録人数	60	10
	安全性解析対象集団(Safety Analysis Set : SAS)	59	10
	完全解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)	59	10
年齢(歳)	中央値	62.0	70.0
	範囲(最小値-最大値)	39-79	67-77
性別	男性	22	9
	女性	37	1
診断名 (WHO分類)	小リンパ球性リンパ腫	2	—
	リンパ形質細胞リンパ腫	2	—
	MALTリンパ腫	4	—
	濾胞性リンパ腫	51	—
	マントル細胞リンパ腫	—	10
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I-II	15	0
	III	9	0
	IV	35	10
全身状態 (ECOG基準)	0	42	7
	1	16	3
	2	1	0
B症状(発熱)	あり	0	0
	なし	59	10
B症状(盗汗)	あり	3	0
	なし	56	10
B症状(体重減少)	あり	2	0
	なし	57	10

■ 投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団 : SAS

項目		全病型	
		人数	終了人数
	対象人数	69	
サイクルごとの投与人数	1サイクル	69	2
	2サイクル	67	1
	3サイクル	66	7
	4サイクル	59	3
	5サイクル	56	4
	6サイクル	52	52
投与サイクル数	平均値	5.3	
	中央値	6.0	
	最頻値	6	
	最小値-最大値	1-6	

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 再発又は難治性の場合

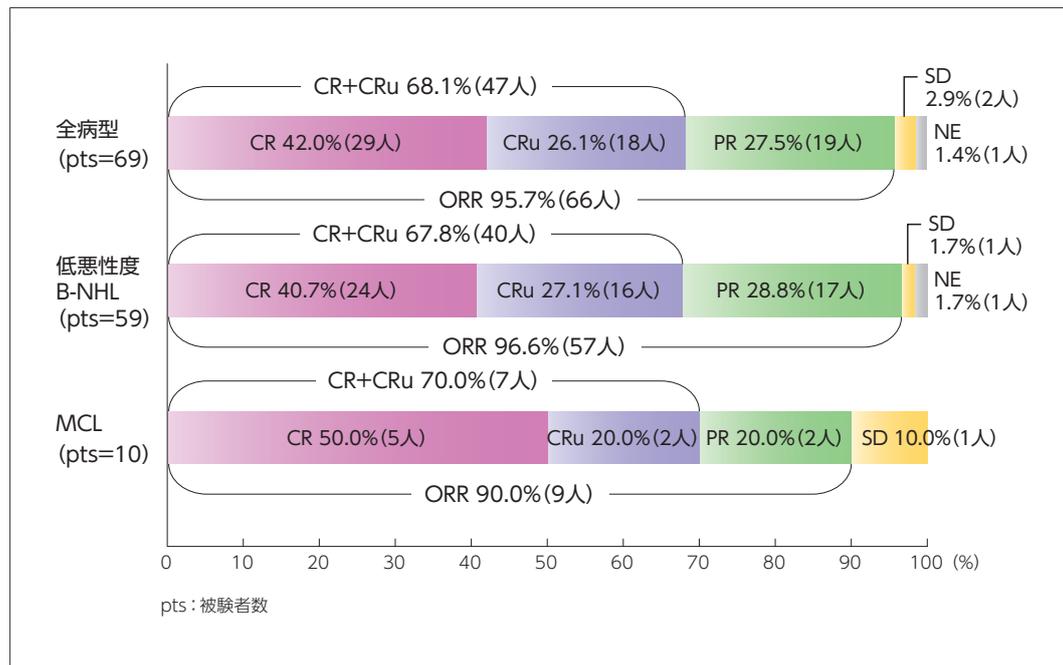
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3 完全寛解率：主要評価項目 (IWRCに従った完全寛解率) 及び副次評価項目 (Revised RC に従った完全寛解率)

奏 効 率：副次評価項目 (IWRCに従った奏効率、Revised RCに従った奏効率)

IWRCに従って判定した総合効果の完全寛解率は、全病型68.1% (47/69人、95%信頼区間[CI] : 55.8-78.8%)、低悪性度B-NHL67.8% (40/59人、95%CI : 54.4-79.4%)、MCL70.0% (7/10人、95%CI : 34.8-93.3%)であった(図、表)。

**■ IWRCによる完全寛解率(CR+CRu)：主要評価項目
IWRCによる奏効率(ORR)：副次評価項目**



■ IWRCによる総合効果：主要評価項目 (完全寛解率) 及び副次評価項目 (奏効率)

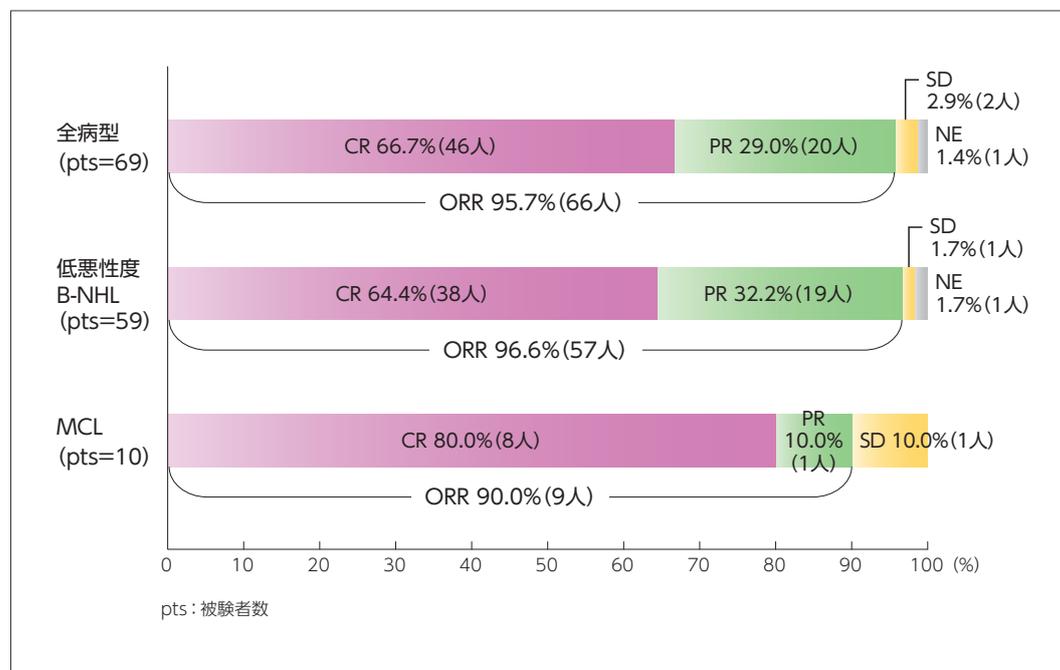
解析対象集団：FAS

病型	人数	人数 (%)						完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0	1 (1.4)	68.1 (55.8-78.8)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B-NHL	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	67.8 (54.4-79.4)	96.6 (88.3-99.6)
MCL	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	70.0 (34.8-93.3)	90.0 (55.5-99.7)

CR：Complete Response (完全寛解)
 CRu：Complete Response/unconfirmed (不確定完全寛解)
 PR：Partial Response (部分寛解)
 SD：Stable Disease (安定)
 PD：Progressive Disease (増悪)
 NE：Not Evaluable (評価不能)
 a CRu 以上
 b 二項確率に基づく正確な95%CI
 c PR 以上

Revised RCに従って判定した総合効果の完全寛解率は、全病型66.7%(46/69人、95%CI:54.3-77.6%)、低悪性度B-NHL64.4%(38/59人、95%CI:50.9-76.4%)、MCL80.0%(8/10人、95%CI:44.4-97.5%)であった(図、表)。

■ Revised RCによる完全寛解率(CR)及び奏効率(ORR): 副次評価項目



■ Revised RCによる総合効果: 副次評価項目 (完全寛解率) 及び副次評価項目 (奏効率)

解析対象集団: FAS

病型	人数	人数 (%)					完全寛解率 ^a , % (95%CI) ^b	奏効率 ^c , % (95%CI) ^b
		CR	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	46 (66.7)	20 (29.0)	2 (2.9)	0	1 (1.4)	66.7 (54.3-77.6)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B-NHL	59	38 (64.4)	19 (32.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	64.4 (50.9-76.4)	96.6 (88.3-99.6)
MCL	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	80.0 (44.4-97.5)	90.0 (55.5-99.7)

CR: Complete Response (完全寛解)

PR: Partial Response (部分寛解)

SD: Stable Disease (安定)

PD: Progressive Disease (増悪)

NE: Not Evaluable (評価不能)

^a CR

^b 二項確率に基づく正確な95%CI

^c PR 以上

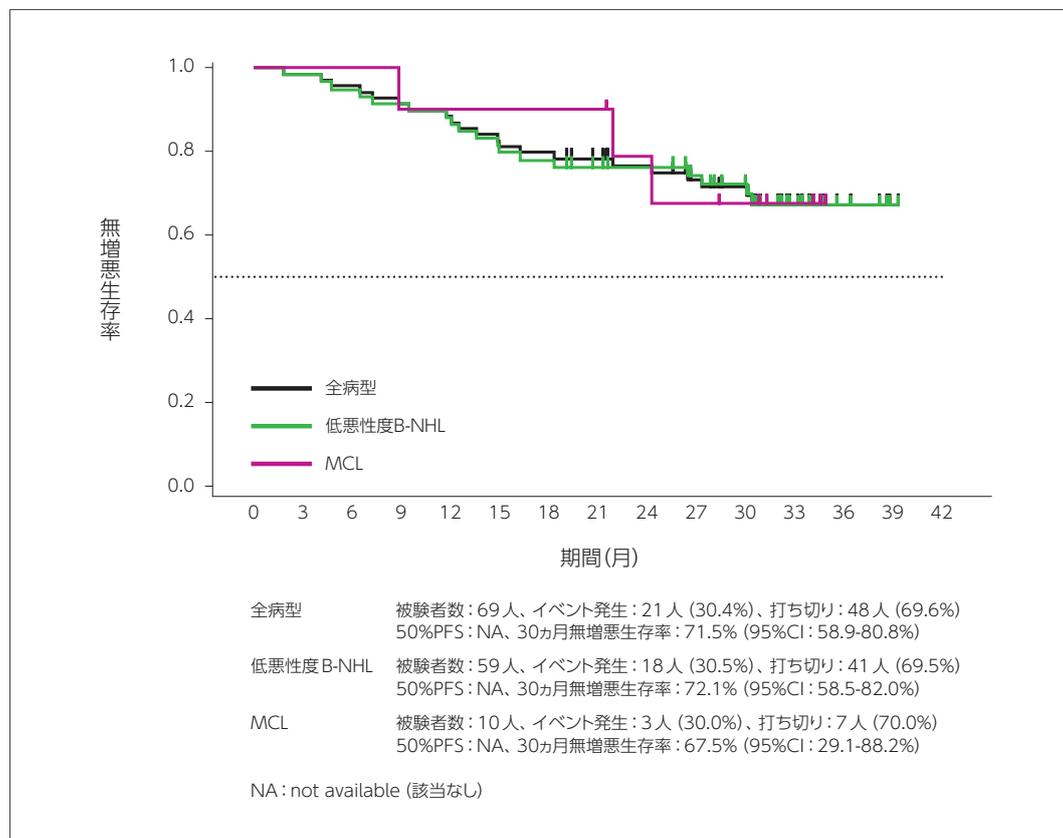
4 無増悪生存期間*：副次評価項目

4) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2014001試験)

本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において無増悪生存期間の中央値(50% PFS)は、全病型、病型別ともに、観察期間中に無増悪生存率が50%に到達しなかったため、算出に至らなかった。なお、全病型における観察期間の中央値は30.1ヵ月(範囲：1.9-39.3ヵ月)であり、30ヵ月無増悪生存率は71.5%(95%CI：58.9-80.8%)であった。病型別の観察期間の中央値及び30ヵ月無増悪生存率は、低悪性度B-NHLでは30.1ヵ月(範囲：1.9-39.3ヵ月)で72.1%(95%CI：58.5-82.0%)、MCLでは29.7ヵ月(範囲：8.9-34.9ヵ月)で67.5%(95%CI：29.1-88.2%)であった(図)。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



* 増悪(再発/再燃を含む)、後治療開始、他の悪性腫瘍確認及び理由を問わない死亡を「増悪イベント」とし、登録日を起算日として、最も早い増悪イベント発生までの期間

5 全生存期間：副次評価項目

4) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2014001試験)

本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において、全生存期間の中央値(50%OS)は、観察期間中に死亡症例は認められなかったため、全病型、病型別ともに算出に至らなかった。なお、観察期間の中央値は全病型で32.0ヵ月(範囲：4.2-39.4ヵ月)であった。

6 安全性：副次評価項目

有害事象は69人全員(100.0%)に認められた。主な有害事象は、白血球数減少69人(100.0%)、リンパ球数減少67人(97.1%)、好中球数減少64人(92.8%)、CD4 リンパ球減少64人(92.8%)、悪心46人(66.7%)であった。CTCAE Version4.0に基づくGrade4の有害事象は、リンパ球数減少62人(89.9%)、CD4 リンパ球減少34人(49.3%)、好中球数減少34人(49.3%)、白血球減少12人(17.4%)、血小板数減少2人(2.9%)、好中球百分率減少1人(1.4%)であった。

治験期間中に重篤な有害事象が9人(13.0%)に発現した。このうち、治験薬との因果関係が「関連性あり」とされたものは、Grade3の発熱性好中球減少症3人(4.3%)並びに腫瘍崩壊症候群、乳癌、サイトメガロウイルス性肺炎各1人(1.4%)、Grade2の細胞遺伝学的異常1人(1.4%)、Grade1の発熱1人(1.4%)であった。有害事象により投与中止となった患者及び死亡例は認められなかった。

また、本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において、新たに発現した重篤な副作用について調査を行ったが、新たな所見は認められなかった。

本試験における副作用の発現状況はp.39-40を参照。

2. 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)⁵⁾ (海外データ)

5) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)

1 試験概要

目的: 進行期の低悪性度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を対象に、初回治療における有効性及び安全性について、R-CHOP療法*を対照として本剤とリツキシマブの併用投与を比較する。

試験デザイン: 多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験

対象: 18歳以上の進行期・高腫瘍量**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患者549人

本剤及びリツキシマブ投与群(BR群): 274人

R-CHOP群: 275人

試験方法: それぞれ以下の用法及び用量で投与を3サイクル行い、治療効果の認められた被験者は6サイクルまで継続した。

BR群: 1サイクルを28日間とし、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1、2日目に30分間かけて静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を1日目に静脈内投与する。

R-CHOP群: 1サイクルを21日間とし、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソルビシン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2.0mg)、リツキシマブ375mg/m²を1日目に静脈内投与、プレドニゾン***100mgを1日目から5日間連日経口投与する。主要評価項目については、全病型の他、病型別の解析を行った。

評価項目: 主要評価項目—『WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (1979) (WHO効果判定基準)』に従った無増悪生存期間****

副次評価項目—奏効率、全生存期間、無イベント生存期間、安全性など

* R-CHOP療法: リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾンの併用療法

** 高腫瘍量の基準は『German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG)』の基準を参考に以下のように設定した。以下のいずれかを認める

・B症状あり	・リンパ腫に関連する合併症
・5cmを超える病変が3領域以上又は7.5cmを超える病変が1領域以上	・造血機能障害
・過去6ヵ月以内に50%以上のリンパ腫の数の増加又は腫瘍の増大	・過粘稠度症候群

*** 国内未承認

**** 本試験の有効性について、治験責任医師による評価の妥当性を検討するため、独立評価委員会により事後に二次評価が行われ、WHO効果判定基準で評価可能と判断された353人(BR群: 182人、R-CHOP群: 171人)が対象とされた。

ビンクリスチンの悪性リンパ腫における承認された用法及び用量は「通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。」である(添付文書より一部抜粋)。

2 患者背景

患者背景項目		BR群、人数(%)	R-CHOP群、人数(%)
	登録人数	274	275
	安全性解析対象集団(Safety Analysis Set : SAS)	267(97.4)	252(91.6)
	無作為化対象集団(Intent-to-treat population : ITT)	274(100.0)	275(100.0)
年齢(歳)	平均値±S.D.	62.1±10.35	61.9±10.32
性別	男性	142(51.8)	150(54.5)
	女性	132(48.2)	125(45.5)
組織学的病型	濾胞性	146(53.3)	146(53.1)
	免疫細胞腫/リンパ形質細胞性	33(12.0)	39(14.2)
	辺縁帯	38(13.9)	31(11.3)
	マンツル細胞	50(18.2)	52(18.9)
	分類不能	7(2.6)	7(2.5)
臨床病期	I	2(0.7)	2(0.7)
	II	6(2.2)	5(1.8)
	III	49(17.9)	52(18.9)
	IV	208(75.9)	197(71.6)
	不明	9(3.3)	19(6.9)
前治療	なし	244(89.1)	234(85.1)
	放射線療法	4(1.5)	7(2.5)
	化学療法	17(6.2)	13(4.7)
	不明	9(3.3)	21(7.6)
全身状態 (WHO基準)	0	112(40.9)	97(35.3)
	1	130(47.4)	141(51.3)
	2	19(6.9)	17(6.2)
	4	1(0.4)	0
	不明	12(4.4)	20(7.3)

表中の(%)は登録人数に対する割合

■ 投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団 : SAS

項目	BR群		R-CHOP群	
	対象人数		対象人数	
各サイクルにおける 投与人数、人数(%)	1	265(99.3)	252(100.0)	
	2	263(98.5)	245(97.2)	
	3	255(95.5)	243(96.4)	
	4	243(91.0)	230(91.3)	
	5	237(88.8)	227(90.0)	
	6	224(83.9)	216(85.7)	
投与サイクル数	平均値	5.6	5.6	
	S.D.	1.11	1.10	
	中央値	6.0	6.0	
	最小値、最大値	1.0、6.0	1.0、6.0	
	投与期間中央値(日) ^a	169	127.5	

a BR群の1サイクルは28日間(6サイクル=168日間)、R-CHOP群の1サイクルは21日間(6サイクル=126日間)

S.D. : 標準偏差

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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ツル細胞リンパ腫

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2. マンツル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 再発又は難治性の場合

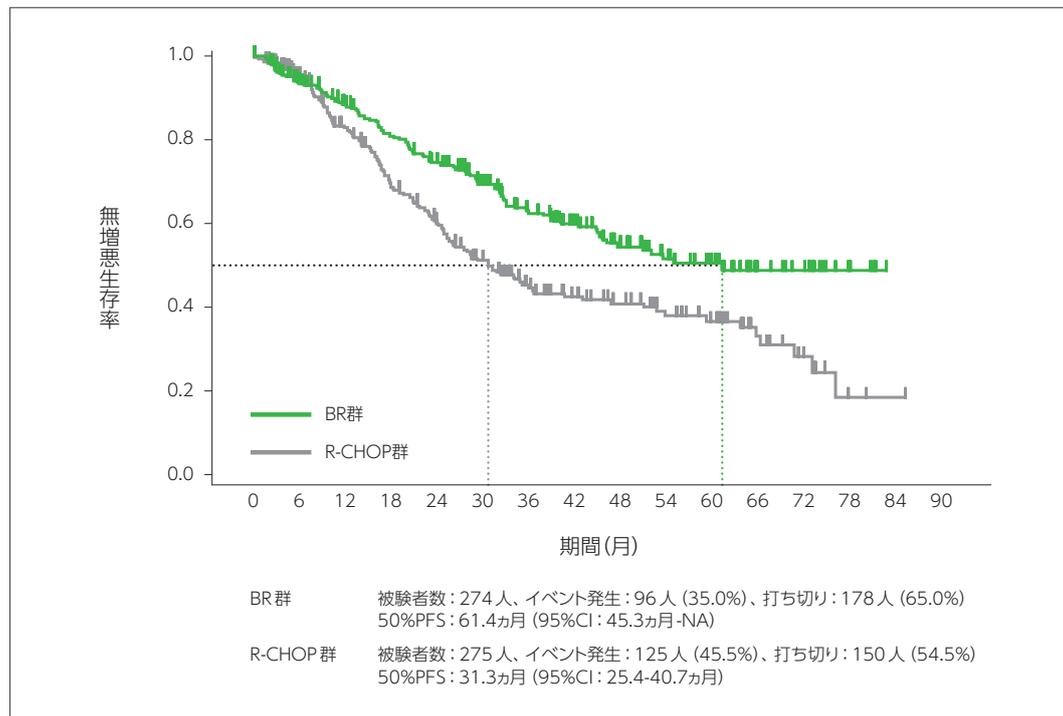
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3 無増悪生存期間*：主要評価項目

治験責任医師の評価において、全病型の無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、BR群で61.4ヵ月(95%信頼区間[CI]: 45.3ヵ月-NA)、R-CHOP群で31.3ヵ月(95%CI: 25.4-40.7ヵ月)であった(ハザード比: 0.607[99%CI: 0.43-0.86]、組織学的病型により調整したLog-rank検定: $p < 0.0001$) (図)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対するBR群の優越性は検証されていない。

■ 治験責任医師評価による無増悪生存期間(全病型)：主要評価項目

解析対象集団：ITT



■ 治験責任医師評価による無増悪生存期間(病型別)：主要評価項目

低悪性度B-NHL

	人数	イベント発生人数(%)	打ち切り人数(%)	50%PFS(月) (95%CI)	ハザード比 (95%CI) ^a	p値 ^b
BR群	224	71(31.7)	153(68.3)	NA (53.7-NA)	0.611 (0.45-0.83)	0.0015
R-CHOP群	223	95(42.6)	128(57.4)	36.6 (27.6-59.3)		

MCL

	人数	イベント発生人数(%)	打ち切り人数(%)	50%PFS(月) (95%CI)	ハザード比 (95%CI) ^a	p値 ^b
BR群	50	25(50.0)	25(50.0)	35.9 (31.5-45.7)	0.534 (0.31-0.92)	0.0209
R-CHOP群	52	30(57.7)	22(42.3)	23.7 (18.0-31.9)		

a ハザード比及び95%CIは比例ハザードモデルに基づく

b Log-rank検定

NA：not available(該当なし)

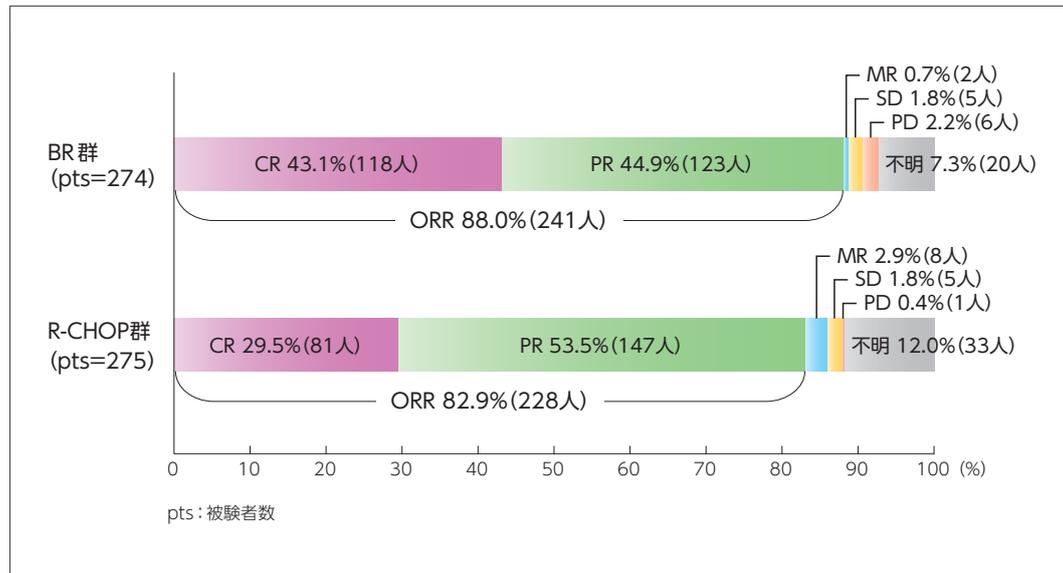
* 治験薬の投与開始後から原疾患の進行、奏効後の再発、又は死亡(理由の如何を問わない)までの期間

なお、独立評価委員会による、WHO効果判定基準で評価可能と判断された353人(BR群：182人、R-CHOP群：171人)の全病型の50%PFSは、BR群で30.6ヵ月(95%CI：23.6-33.3ヵ月)、R-CHOP群で23.3ヵ月(95%CI：16.5-26.0ヵ月)であった(ハザード比：0.735[99%CI：0.50-1.08]、組織学的病型により調整したLog-rank検定； $p=0.0420$)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対するBR群の優越性は検証されていない。

4 奏効率：副次評価項目

治験責任医師評価において、WHO効果判定基準に従って判定した総合効果の奏効率は、BR群で88.0%(241/274人、95%CI：83.5-91.6%)、R-CHOP群で82.9%(228/275人、95%CI：77.9-87.2%)であった(図、表)。

■ 治験責任医師評価における奏効率(ORR)：副次評価項目



■ 治験責任医師評価における総合効果：副次評価項目(奏効率)

解析対象集団：ITT

	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	PR	MR	SD	PD	不明	
BR群	274	118 (43.1)	123 (44.9)	2 (0.7)	5 (1.8)	6 (2.2)	20 (7.3)	88.0 (83.5-91.6)
R-CHOP群	275	81 (29.5)	147 (53.5)	8 (2.9)	5 (1.8)	1 (0.4)	33 (12.0)	82.9 (77.9-87.2)

CR：Complete Response(完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

MR：Minimal Response(最小寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(進行)

a PR以上

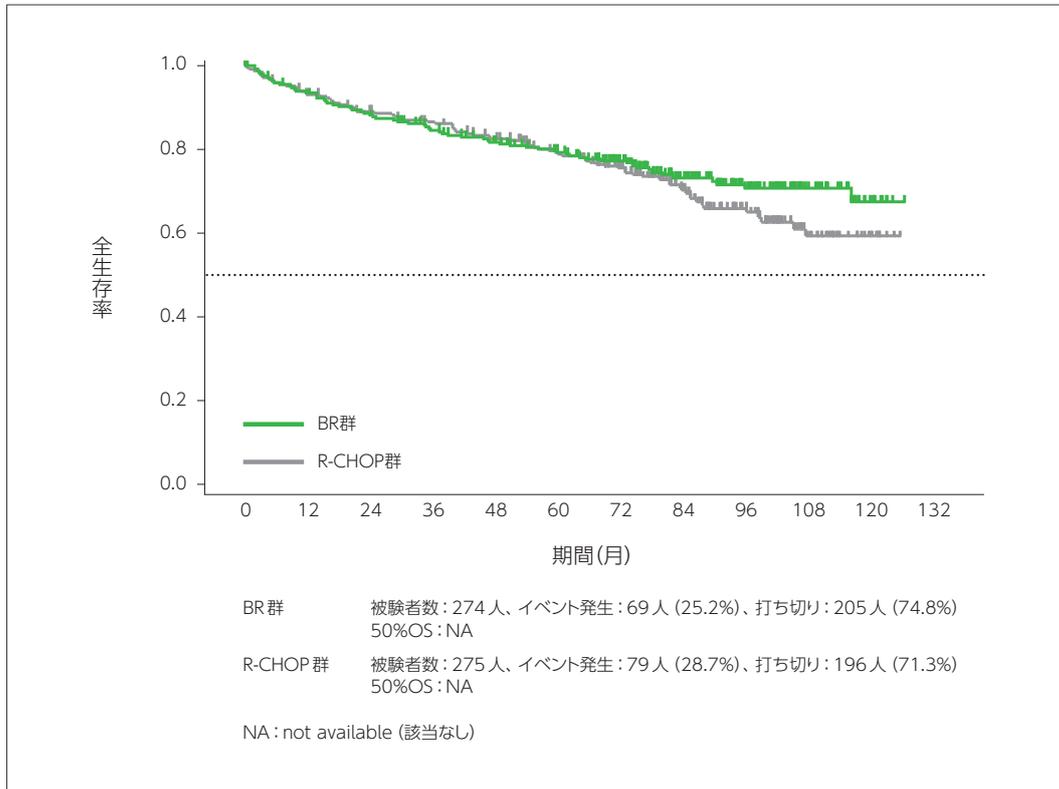
b 二項分布に基づき算出

5 全生存期間**：副次評価項目

試験終了後の追加解析において、全生存期間の中央値(50%OS)は推定できなかった(ハザード比0.846[95%CI:0.61-1.17]、組織学的病型により調整したLog-rank検定； $p=0.3101$) (図)。

■ 全生存期間：副次評価項目

解析対象集団：ITT



** 無作為割り付けから死亡までの期間

6 安全性：副次評価項目

副作用はBR群で263人(98.5%)、R-CHOP群で249人(98.8%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ いずれかの群での発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：SAS

副作用	人数(%)	
	BR群 pts=267	R-CHOP群 pts=252
副作用発現人数	263(98.5)	249(98.8)
心臓障害 不整脈	9(3.4)	13(5.2)
胃腸障害 嘔吐 下痢 便秘 口内炎	109(40.8) 36(13.5) 21(7.9) 18(6.7)	115(45.6) 36(14.3) 19(7.5) 63(25.0)
全身障害および投与局所様態 発熱 疲労	55(20.6) 40(15.0)	52(20.6) 31(12.3)
免疫系障害 過敏症	46(17.2)	19(7.5)
感染症および寄生虫症 細菌感染	32(12.0)	50(19.8)
臨床検査 白血球数減少 顆粒球数減少 ヘモグロビン減少 血小板数減少 トランスアミナーゼ上昇 血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加	218(81.6) 145(54.3) 96(36.0) 73(27.3) 59(22.1) 25(9.4) 23(8.6)	228(90.5) 182(72.2) 145(57.5) 77(30.6) 41(16.3) 15(6.0) 21(8.3)
神経系障害 末梢性感覚ニューロパチー	20(7.5)	77(30.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺障害	26(9.7)	35(13.9)
皮膚および皮下組織障害 発疹 脱毛症	65(24.3) 42(15.7)	38(15.1) 179(71.0)

MedDRA/J Version 13.0

pts：被験者数

解析対象集団(SAS)において、WHO基準の重症度分類に基づくGrade3又は4の副作用がBR群で153人(57.3%)、R-CHOP群で221人(87.7%)に発現した。このうち、主なものは白血球数減少(BR群:95人[35.6%]、R-CHOP群:177人[70.2%])、顆粒球数減少(BR群:65人[24.3%]、R-CHOP群:158人[62.7%])、脱毛症(BR群:11人[4.1%]、R-CHOP群:94人[37.3%])であった。

重篤な有害事象がBR群で101人(37.8%)、R-CHOP群で103人(40.9%)に発現した。このうち、いずれかの群で3%以上に発現したものは発熱(BR群:11人[4.1%]、R-CHOP群:10人[4.0%])、全身健康状態低下(BR群:9人[3.4%]、R-CHOP群:10人[4.0%])であった。

投与中止に至った有害事象がBR群で7人(2.6%)、R-CHOP群で7人(2.8%)に発現した。

2011年3月18日安全性データのカットオフにおける死亡例は、解析対象集団(ITT)においてBR群で55人(20%)、R-CHOP群で47人(17%)であり、R-CHOP群に割付けられた3人は治験薬投与前に死亡した。主な死亡に至った事象は悪性リンパ腫(BR群:24人[9%]、R-CHOP群:17人[6%])、死因不明(BR群:15人[5%]、R-CHOP群:9人[3%])であった。

3. 国際共同第3相臨床試験(GALLIUM試験)⁶⁾⁷⁾

※ ホフマン・ラ・ロシュ社によるオビヌツズマブの臨床試験

6) Marcus R. et al.: N. Engl. J. Med., 377, 1331 (2017)

7) Hiddemann W. et al.: J. Clin. Oncol. (2018) doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960

1 試験概要

目的： 濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫患者を対象に、リツキシマブと化学療法との併用療法(リツキシマブ/化学療法群)を標準療法として、オビヌツズマブ*と化学療法(本剤又はCHOP**、CVP**)との併用療法(オビヌツズマブ/化学療法群)の無増悪生存期間における優越性を検証する。

試験デザイン： 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象： 未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者

オビヌツズマブ/化学療法群：702人、リツキシマブ/化学療法群：699人(ITT集団)

試験方法： 以下のいずれかの化学療法にオビヌツズマブ又はリツキシマブを併用した導入療法(本剤を選択した場合は6サイクルまで、CHOP又はCVPを選択した場合は8サイクルまで)終了時にCR又はPRを認めた患者についてオビヌツズマブ又はリツキシマブの維持療法を行う。

本剤： 28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日を1、2日目に静脈内投与する。第1サイクルの1日目にはプレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与する。

CHOP： 21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を1日目に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mg/日を1日目から5日間連日経口投与する。

CVP： 21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を1日目に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mg/日を1日目から5日間連日経口投与する。

オビヌツズマブは、1,000mgを第1サイクルは1、8、15日目、第2サイクル以降は1日目に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1,000mg単剤を2ヵ月間隔で病勢進行又は最長2年間のどちらか早い方まで静脈内投与する。

リツキシマブは、375mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与する。維持療法期では、リツキシマブ375mg/m²単剤を2ヵ月間隔で病勢進行又は最長2年間のどちらか早い方まで静脈内投与する。

評価項目： 主要評価項目—改変版『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007 (Revised RC)』に従って治験責任医師が判定した濾胞性リンパ腫患者の無増悪生存期間****

* オビヌツズマブの承認された効能又は効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

** CHOP：シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン/プレドニゾン/メチルプレドニゾンの併用療法

CVP：シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン/プレドニゾン/メチルプレドニゾンの併用療法

*** 国内未承認

**** 無作為化した日を起算日として、増悪又は病状悪化、形質転換、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

2 無増悪生存期間*

■ 濾胞性リンパ腫患者の治験責任医師判定による無増悪生存期間：主要評価項目〈検証的な解析結果〉
 オビヌツズマブ/化学療法群では、治験責任医師による改変版Revised RCに基づく無増悪生存期間の有意な延長が認められた(ハザード比0.66(95%信頼区間:0.51-0.85)、層別Log-rank検定:p=0.0012(主要解析時点での有意水準0.012)、2016年1月31日データカットオフ)。

投与群別の無増悪生存期間：治験責任医師判定
 解析対象：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
オビヌツズマブ/化学療法群	601	101(16.8)	NE[NE-NE]	0.66 [0.51-0.85]	0.0012
リツキシマブ/化学療法群	601	144(24.0)	NE[47.1-NE]		

a Log-rank検定

■ 本剤併用濾胞性リンパ腫患者集団における治験責任医師判定による無増悪生存期間
 〈参考データ〉(部分集団解析**)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

化学療法として本剤を選択された濾胞性リンパ腫患者における治験責任医師判定による無増悪生存期間は下表のようになった。

本剤を選択した投与群別の無増悪生存期間：治験責任医師判定
 解析対象：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]
オビヌツズマブ/本剤群	345	50(14.5)	NE[48.7-NE]	0.61 [0.43-0.86]
リツキシマブ/本剤群	341	78(22.9)	NE[47.1-NE]	

NE：Not Evaluable(評価不能)

* 無作為化した日を起算日として、増悪又は病状悪化、形質転換、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

** プロトコルで事前に規定されていない部分集団解析

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

ピンクリスチンの悪性リンパ腫における承認された用法及び用量は「通常、ピンクリスチン硫酸塩として小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。」である(添付文書より一部抜粋)。

3 安全性

■ 有害事象のまとめ

解析対象集団：SAS(濾胞性リンパ腫患者)

	人数(%)	
	オビヌツズマブ／化学療法群	リツキシマブ／化学療法群
安全性評価人数	595	597
全有害事象	593(100)	585(98)
Grade3以上の有害事象	449(75)	409(69)
死亡に至った有害事象	42(7)	52(9)
重篤な有害事象	281(47)	246(41)
投与中止に至った有害事象	98(16)	88(15)

■ 有害事象のまとめ(参考データ)(部分集団解析*)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

解析対象集団：SAS(本剤投与患者)

	人数(%)	
	オビヌツズマブ／本剤群	リツキシマブ／本剤群
安全性評価人数	413	402
全有害事象	413(100)	391(97.3)
Grade3以上の有害事象	294(71.2)	277(68.9)
死亡に至った有害事象	30(7.3)	20(5.0)
重篤な有害事象	227(55.0)	196(48.8)
投与中止**に至った有害事象	66(16.0)	56(13.9)
休薬***に至った有害事象	277(67.1)	235(58.5)
減量****に至った有害事象	61(14.8)	55(13.7)

- * プロトコールでは本剤併用患者での比較は事前に規定されていない
- ** 本剤を含むすべての治験薬の投与中止
- *** 本剤又はオビヌツズマブ、リツキシマブのいずれか1剤以上の休薬
- **** 本剤の減量(オビヌツズマブ又はリツキシマブの減量基準は設定されなかった)

■ いずれかの群での発現頻度10%以上の有害事象(参考データ)(部分集団解析*)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

解析対象集団：SAS(本剤投与患者)

事象名	人数(%)			
	オビヌツズマブ／本剤群 pts=413		リツキシマブ／本剤群 pts=402	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	413(100)	294(71.2)	391(97.3)	277(68.9)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	149(36.1)	132(32.0)	141(35.1)	123(30.6)
血小板減少症	54(13.1)	29(7.0)	35(8.7)	14(3.5)
胃腸障害				
悪心	235(56.9)	7(1.7)	218(54.2)	10(2.5)
便秘	134(32.4)	0	112(27.9)	0
下痢	124(30.0)	11(2.7)	100(24.9)	8(2.0)
嘔吐	115(27.8)	6(1.5)	86(21.4)	7(1.7)
腹痛	49(11.9)	4(1.0)	42(10.4)	4(1.0)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	91(22.0)	5(1.2)	89(22.1)	5(1.2)
鼻咽頭炎	64(15.5)	0	64(15.9)	0
肺炎	56(13.6)	33(8.0)	36(9.0)	20(5.0)
带状疱疹	52(12.6)	7(1.7)	33(8.2)	4(1.0)
尿路感染	48(11.6)	8(1.9)	39(9.7)	5(1.2)
副鼻腔炎	48(11.6)	1(0.2)	35(8.7)	3(0.7)
下気道感染	42(10.2)	10(2.4)	57(14.2)	6(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	188(45.5)	5(1.2)	178(44.3)	6(1.5)
発熱	115(27.8)	14(3.4)	91(22.6)	8(2.0)
悪寒	77(18.6)	2(0.5)	48(11.9)	2(0.5)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	251(60.8)	23(5.6)	186(46.3)	17(4.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	83(20.1)	7(1.7)	89(22.1)	8(2.0)
そう痒症	72(17.4)	1(0.2)	60(14.9)	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	124(30.0)	2(0.5)	110(27.4)	1(0.2)
呼吸困難	69(16.7)	11(2.7)	55(13.7)	5(1.2)
神経系障害				
頭痛	95(23.0)	1(0.2)	73(18.2)	2(0.5)
浮動性めまい	46(11.1)	1(0.2)	36(9.0)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節炎	62(15.0)	0	51(12.7)	1(0.2)
背部痛	51(12.3)	3(0.7)	55(13.7)	3(0.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	58(14.0)	0	41(10.2)	2(0.5)
精神障害				
不眠症	54(13.1)	1(0.2)	35(8.7)	1(0.2)

MedDRA/J ver 19.1

Pts：被験者数

* プロトコールでは本剤併用患者での比較は事前に規定されていない

4. 副作用

■ 国内第2相臨床試験で発現した副作用(臨床検査値の異常含む)

副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数	副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数
対象人数	69		対象人数	69	
発現人数	69(100.0)	2035	発現人数	69(100.0)	2035
血液およびリンパ系障害	26(37.7)	61	肝胆道系障害	8(11.6)	10
貧血	24(34.8)	56	胆石症	1(1.4)	1
発熱性好中球減少症	4(5.8)	4	肝機能異常	5(7.2)	6
リンパ節炎	1(1.4)	1	肝障害	1(1.4)	1
心臓障害	5(7.2)	6	胆嚢ポリープ	1(1.4)	1
心不全	1(1.4)	1	薬物性肝障害	1(1.4)	1
洞性徐脈	3(4.3)	3	免疫系障害	4(5.8)	4
心室性不整脈	2(2.9)	2	薬物過敏症	1(1.4)	1
耳および迷路障害	2(2.9)	4	過敏症	2(2.9)	2
耳鳴	1(1.4)	1	低γグロブリン血症	1(1.4)	1
回転性めまい	1(1.4)	2	感染症および寄生虫症	28(40.6)	37
外耳の炎症	1(1.4)	1	蜂巣炎	1(1.4)	1
眼障害	1(1.4)	1	結膜炎	1(1.4)	1
閃輝暗点	1(1.4)	1	膀胱炎	1(1.4)	1
胃腸障害	62(89.9)	250	胃腸炎	1(1.4)	1
腹部不快感	1(1.4)	1	ウイルス性肝炎	1(1.4)	1
腹部膨満	1(1.4)	1	単純ヘルペス	1(1.4)	1
口唇炎	4(5.8)	4	帯状疱疹	1(1.4)	1
便秘	43(62.3)	61	感染	1(1.4)	1
下痢	8(11.6)	15	喉頭炎	1(1.4)	1
消化不良	2(2.9)	2	鼻咽頭炎	9(13.0)	10
胃炎	1(1.4)	1	口腔カンジダ症	2(2.9)	2
胃食道逆流性疾患	1(1.4)	1	肺炎	1(1.4)	1
悪心	46(66.7)	120	サイトメガロウイルス性肺炎	1(1.4)	1
食道痛	1(1.4)	1	鼻炎	1(1.4)	2
口内炎	12(17.4)	15	副鼻腔炎	1(1.4)	1
嘔吐	13(18.8)	28	皮膚感染	1(1.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	55(79.7)	163	上気道感染	4(5.8)	4
胸痛	5(7.2)	5	尿路感染	1(1.4)	1
悪寒	1(1.4)	1	ウイルス感染	2(2.9)	2
疲労	6(8.7)	10	サイトメガロウイルス血症	1(1.4)	1
注射部位内出血	1(1.4)	1	細菌感染	1(1.4)	1
注射部位硬結	1(1.4)	1	アスペルギルス感染	1(1.4)	1
注射部位疼痛	8(11.6)	9	傷害、中毒および処置合併症	28(40.6)	35
注射部位静脈炎	1(1.4)	1	注入に伴う反応	28(40.6)	35
注射部位反応	7(10.1)	11	臨床検査	69(100.0)	1176
倦怠感	37(53.6)	89	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(26.1)	28
浮腫	2(2.9)	2	アミラーゼ増加	1(1.4)	1
末梢性浮腫	1(1.4)	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(31.9)	34
疼痛	2(2.9)	2	β2ミクログロブリン増加	3(4.3)	3
発熱	16(23.2)	23	血中アルブミン減少	5(7.2)	6
注射部位腫脹	1(1.4)	1	血中ビリルビン増加	3(4.3)	6
非心臓性胸痛	1(1.4)	1	血中クレアチニン増加	3(4.3)	5
注入部位血管外漏出	1(1.4)	1	血中免疫グロブリンA減少	21(30.4)	21
注射部位血管炎	1(1.4)	4	血中免疫グロブリンG減少	21(30.4)	21

※副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.18.0」に基づき分類した。

■ 国内第2相臨床試験で発現した副作用(臨床検査値の異常含む)(続き)

副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数	副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数
対象人数	69		対象人数	69	
発現人数	69(100.0)	2035	発現人数	69(100.0)	2035
臨床検査	69(100.0)	1176	神経系障害	23(33.3)	44
血中免疫グロブリンM減少	32(46.4)	32	頭痛	12(17.4)	15
血中乳酸脱水素酵素増加	20(29.0)	39	末梢性ニューロパチー	2(2.9)	4
血中カリウム減少	1(1.4)	1	錯感覚	1(1.4)	1
血中尿素増加	1(1.4)	1	末梢性感覚ニューロパチー	1(1.4)	1
血中尿酸増加	2(2.9)	5	感覚障害	1(1.4)	1
C-反応性蛋白増加	15(21.7)	26	ラクナ梗塞	1(1.4)	1
CD4リンパ球減少	64(92.8)	69	精神障害	9(13.0)	9
心電図QT延長	2(2.9)	4	不眠症	9(13.0)	9
好酸球数増加	11(15.9)	18	腎および尿路障害	4(5.8)	4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(21.7)	22	血尿	1(1.4)	1
尿中血陽性	1(1.4)	1	腎結石症	1(1.4)	1
ヘモグロビン減少	7(10.1)	22	頻尿	2(2.9)	2
低比重リボ蛋白増加	1(1.4)	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18(26.1)	20
リンパ球数減少	67(97.1)	194	咳嗽	3(4.3)	3
リンパ球数増加	1(1.4)	1	呼吸困難	1(1.4)	1
単球数減少	1(1.4)	2	労作性呼吸困難	1(1.4)	1
好中球数減少	64(92.8)	217	しゃっくり	2(2.9)	2
好中球数増加	2(2.9)	4	胸水	1(1.4)	1
血小板数減少	38(55.1)	117	湿性咳嗽	1(1.4)	1
総蛋白減少	8(11.6)	8	鼻漏	1(1.4)	1
尿蛋白	1(1.4)	1	上気道の炎症	5(7.2)	5
赤血球数減少	9(13.0)	15	口腔咽頭不快感	4(5.8)	4
体重減少	8(11.6)	14	口腔咽頭痛	1(1.4)	1
体重増加	3(4.3)	4	皮膚および皮下組織障害	39(56.5)	77
白血球数減少	69(100.0)	210	脱毛症	1(1.4)	1
白血球数増加	1(1.4)	2	剥脱性皮膚炎	1(1.4)	1
血中ビリルビン減少	1(1.4)	1	湿疹	1(1.4)	1
好中球百分率減少	1(1.4)	1	紅斑	1(1.4)	1
心電図ST-T部分異常	1(1.4)	1	多形紅斑	1(1.4)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	12(17.4)	18	寝汗	1(1.4)	1
代謝および栄養障害	36(52.2)	69	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(1.4)	1
高カリウム血症	4(5.8)	5	丘疹	1(1.4)	1
高トリグリセリド血症	1(1.4)	1	そう痒症	12(17.4)	13
高尿酸血症	3(4.3)	3	発疹	27(39.1)	42
低アルブミン血症	1(1.4)	3	斑状丘疹状皮疹	7(10.1)	12
低カルシウム血症	1(1.4)	1	蕁麻疹	1(1.4)	1
低ナトリウム血症	2(2.9)	2	乾皮症	1(1.4)	1
低リン酸血症	1(1.4)	1	血管障害	36(52.2)	58
腫瘍崩壊症候群	3(4.3)	4	潮紅	1(1.4)	1
食欲減退	30(43.5)	49	高血圧	1(1.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	7(10.1)	7	低血圧	2(2.9)	4
関節痛	4(5.8)	4	起立性低血圧	1(1.4)	1
背部痛	2(2.9)	2	静脈炎	4(5.8)	6
筋骨格硬直	1(1.4)	1	血管痛	11(15.9)	14
神経系障害	23(33.3)	44	血管炎	20(29.0)	29
浮動性めまい	2(2.9)	3	ほてり	1(1.4)	2
体位性めまい	1(1.4)	1			
味覚異常	12(17.4)	17			

※副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.18.0」に基づき分類した。

再発又は難治性の低悪性度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

1. 国内第1相臨床試験(2006001試験)⁸⁾

8) 社内資料(承認時評価資料): 国内第1相臨床試験(2006001試験)

1 試験概要

目 的: 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本剤の耐容性を調査し、第2相臨床試験での推奨投与量を推定する。更に、本剤の薬物動態及び抗腫瘍効果について検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験(段階的増量法)

対 象: 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)又はマントル細胞リンパ腫(MCL)患者9人

90mg/m²/日投与群: 3人(低悪性度B-NHL: 2人、MCL: 1人)

120mg/m²/日投与群: 6人(低悪性度B-NHL: 6人)

試 験 方 法: ベンダムスチン塩酸塩90又は120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとし、継続投与の条件を満たす場合は、最大3サイクルまで投与を可能とした。

評 価 項 目: 主要評価項目-用量制限毒性(DLT)の発現人数

副次評価項目-安全性、有効性、薬物動態パラメータ

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2 患者背景

患者背景項目		合計	投与群 (mg/m ² /日)	
			90	120
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	9	3	6
性別	男性	5	2	3
	女性	4	1	3
年齢	30-39	1	0	1
	40-49	3	1	2
	50-59	1	0	1
	60-69	4	2	2
診断名(WHO分類)	濾胞性リンパ腫	8	2	6
	マンテル細胞リンパ腫	1	1	0
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	3	1	2
	II	2	1	1
	III	2	0	2
	IV	2	1	1
	不明	0	0	0
		A(全身症状なし) B(全身症状あり)	9 0	3 0
前治療 ^a	CHOP療法	3	1	2
	CVP又はCOP療法	3	0	3
	他の治療 ^b	2	1	1
	プリンアナログ	4	2	2
	免疫療法	7	2	5
	放射線療法	2	2	0
	その他	1	1	0

a 前治療については複数選択

b アントラサイクリン系薬剤を含む他の治療(アルキル化剤を除く)

3 用量制限毒性(DLT)の発現人数及び副作用：主要評価項目及び副次評価項目

① DLTの発現人数：主要評価項目

第1サイクルにおいて90mg/m²/日及び120mg/m²/日のいずれの投与量でもDLTは認められず、120mg/m²/日までの投与量で最大耐量(MTD)は求められなかった。

このため、第2相臨床試験での推奨投与量は120mg/m²/日となった。

DLTの定義

CTCAE Version 3.0日本語訳JCOG/JSCO版により、以下に示す副作用をDLTと定義した。

- 好中球数：Grade4(<500/mm³)が1週間以上持続し、かつその期間内に38℃以上の発熱を伴ったもの。
- 血小板数：<10,000/mm³又は血小板輸血を必要とする出血傾向を示したもの。
- その他の血液毒性：Grade4を示したもの。ただし、リンパ球減少、白血球分画(%)は除いた。
- その他の非血液毒性：Grade3以上を示したもの。

(参考データ)

海外臨床試験におけるDLTは、急速静注では心毒性(不整脈)であった。点滴静注では心機能障害、骨髄抑制(白血球減少症、血小板減少症)、口腔内乾燥、悪心・嘔吐、疲労、発熱であった。

②副作用：副次評価項目

安全性解析対象9人中9人(100.0%)に副作用が認められた。投与群別の主な副作用は以下のとおりであった。

■90mg/m²/日投与群(3人)

血液毒性は、白血球数減少、血小板数減少が3/3人(100.0%)、リンパ球減少症、赤血球数減少、ヘモグロビン減少が2/3人(66.7%)、リンパ球数減少、好中球数減少が1/3人(33.3%)であった。非血液毒性は、悪心、食欲不振が3/3人(100.0%)、低体温、下痢、頭痛が2/3人等(66.7%)であった。

■120mg/m²/日投与群(6人)

血液毒性は、赤血球数減少、血小板数減少が5/6人(83.3%)、白血球数減少、ヘモグロビン減少が4/6人(66.7%)、リンパ球減少症、リンパ球数減少、好中球数減少が3/6人(50.0%)であった。非血液毒性は、悪心、食欲不振が6/6人(100.0%)、発熱が5/6人(83.3%)、便秘、頭痛が4/6人(66.7%)等であった。

重篤な有害事象は、間質性肺疾患(grade 2)が120mg/m²/日投与群で1人認められ、本剤との因果関係は否定できないと判断された。本症例は投与終了の約5ヵ月後に間質性肺疾患により死亡した。

副作用により投与中止となった患者は90mg/m²/日及び120mg/m²/日のいずれの投与群においても認められず、また本治療期間中に死亡は両群共に認められなかった。

本試験を含む国内臨床試験及び特定使用成績調査における副作用の発現状況についてはp.66-75を参照。

4 奏効率：副次評価項目

副次評価項目である最良総合効果の奏効率は、90mg/m²/日投与群で3/3人、120mg/m²/日投与群で5/6人であった(表)。

■ 最良総合効果：副次評価項目

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m ² /日)	人数	最良総合効果 人数				完全寛解例 ^a	奏効例 ^b
		CR	CRu	PR	SD		
90	3	0	2	1	0	2/3	3/3
120	6	0	0	5	1	0/6	5/6
合計	9	0	2	6	1	2/9	8/9

CR：Complete Response(完全寛解)

CRu：Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

^a CRu 以上

^b PR 以上

抗腫瘍効果の判定は、『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』の基準に従った。

2. 国内第2相臨床試験(2007002試験)⁹⁾

9) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2007002試験)

1 試験概要

目 的: 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患者を対象に、本剤を3-6サイクル投与した際の抗腫瘍効果及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対 象: 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度B-NHL)及びマントル細胞リンパ腫(MCL)患者69人

低悪性度B-NHL: 58人 MCL: 11人

試 験 方 法: ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、3-6サイクル繰り返し投与した。第2サイクル以降については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察により、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止した。

有効性については、全病型の他、病型別の解析を行った。

評 価 項 目: 主要評価項目『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率

副次評価項目『IWRC』に従った完全寛解率、『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)』に従った奏効率及び完全寛解率、無増悪生存期間、安全性

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2 患者背景

患者背景項目		低悪性度B-NHL	MCL
	登録人数	58	11
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	58	11
年齢	中央値	58.5	70.0
	範囲(最小値-最大値)	33-75	59-75
性別	男性	33	7
	女性	25	4
全身状態 (ECOG基準)	0	52	7
	1	6	4
診断名 (WHO分類)	小リンパ球リンパ腫	3	—
	リンパ形質細胞リンパ腫	1	—
	MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫	1	—
	節性辺縁帯B細胞リンパ腫	1	—
	濾胞性リンパ腫	52	—
	マントル細胞リンパ腫	—	11
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I-II	7	4
	III	21	1
	IV	29	6
	不明	1	0
全身症状 (Ann Arbor分類)	症状なし	56	9
	症状あり	2	2
直近に実施された 療法	CHOP療法	2	0
	CVP又はCOP療法	2	0
	アントラサイクリン系を含む他の治療	0	1
	アルキル化剤を含む他の治療	3	0
	プリンアナログ	3	2
	抗体療法	43	6
	放射性抗体療法	0	0
	放射線療法	2	0
	副腎皮質ホルモン	1	0
	その他	2	2
前治療への反応	Responder	37	6
	Non-Responder	15	4
	不明	6	1

■ 投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団：登録例

項目	全病型		病型				
	人数	中止・ 終了人数	低悪性度B-NHL		MCL		
			人数	中止・ 終了人数	人数	中止・ 終了人数	
対象人数	69		58		11		
サイクルごとの 投与症例数	第1サイクル	69	5	58	4	11	1
	第2サイクル	64	14	54	13	10	1
	第3サイクル	50	9	41	8	9	1
	第4サイクル	41	6	33	5	8	1
	第5サイクル	35	6	28	3	7	3
	第6サイクル	29	29	25	25	4	4
投与サイクル数	平均値	4.2					
	中央値	5.0					
	最頻値	6					
	最小値-最大値	1-6					

3 奏 効 率：主要評価項目 (IWRCに従った奏効率) 及び副次評価項目 (Revised RCに従った奏効率)

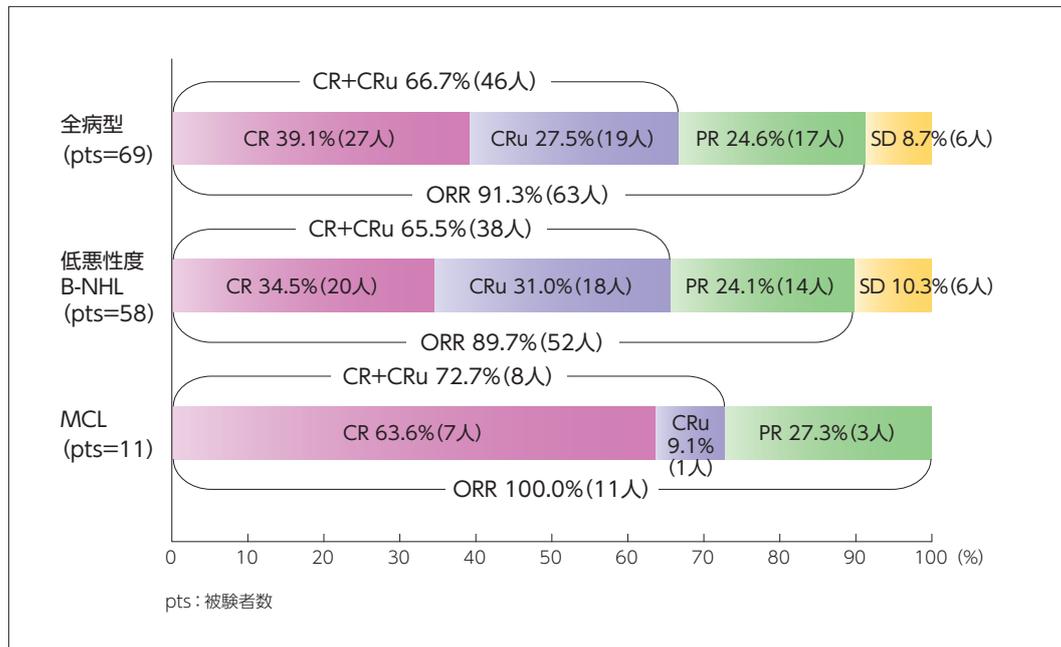
完全寛解率：副次評価項目 (IWRCに従った完全寛解率、Revised RCに従った完全寛解率)

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型91.3%(63/69人、95%信頼区間 [CI] : 82.0-96.7%)、低悪性度B-NHL89.7%(52/58人、95% CI : 78.8-96.1%)、MCL100.0%(11/11人、95% CI : 71.5-100.0%)であった(図、表)。

■ IWRCによる奏効率(ORR)：主要評価項目

IWRCによる完全寛解率(CR+CRu)：副次評価項目

解析対象集団：FAS



■ IWRCによる総合効果：主要評価項目 (奏効率) 及び副次評価項目 (完全寛解率)

解析対象集団：FAS

病型	人数	人数 (%)				完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD		
全病型	69	27 (39.1)	19 (27.5)	17 (24.6)	6 (8.7)	66.7 (54.3-77.6)	91.3 (82.0-96.7)
低悪性度B-NHL	58	20 (34.5)	18 (31.0)	14 (24.1)	6 (10.3)	65.5 (51.9-77.5)	89.7 (78.8-96.1)
MCL	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

CR：Complete Response(完全寛解)

CRu：Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

a CRu 以上

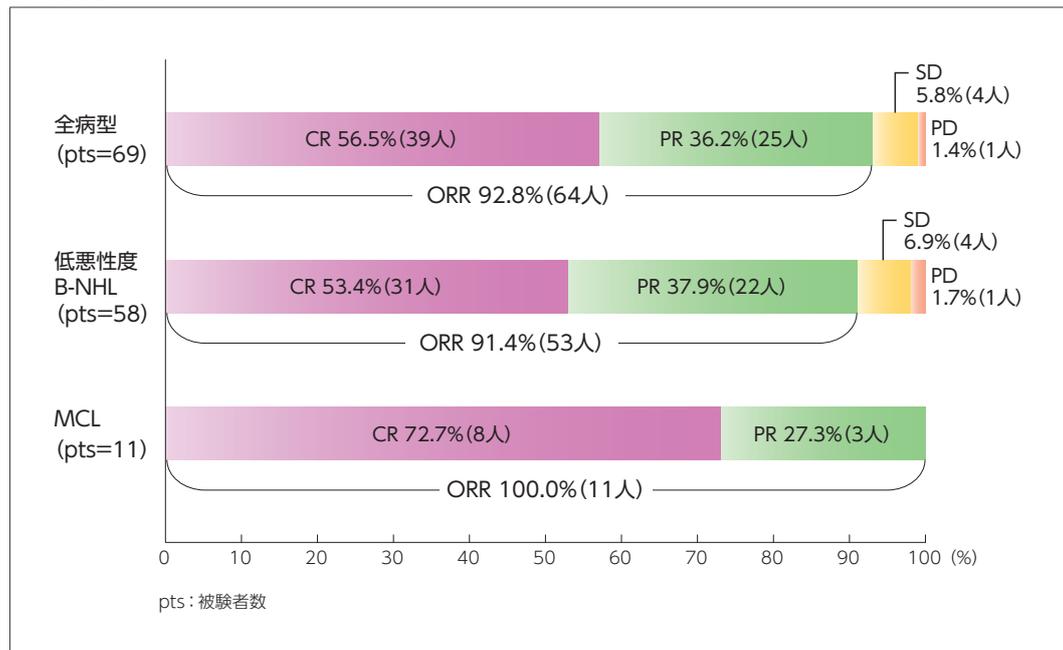
b 二項確率に基づく正確な95%CI

c PR 以上

Revised RCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型92.8%(64/69人、95%CI: 83.9-97.6%)、低悪性度B-NHL91.4%(53/58人、95%CI: 81.0-97.1%)、MCL100.0%(11/11人、95%CI: 71.5-100.0%)であり(図、表)、IWRCによる奏効率と同程度であった。

■ Revised RCによる奏効率(ORR)及び完全寛解率(CR): 副次評価項目

解析対象集団: FAS



■ Revised RCによる総合効果: 副次評価項目(完全寛解率、奏効率)

解析対象集団: FAS

病型	人数	人数 (%)				完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	PR	SD	PD		
全病型	69	39 (56.5)	25 (36.2)	4 (5.8)	1 (1.4)	56.5 (44.0-68.4)	92.8 (83.9-97.6)
低悪性度B-NHL	58	31 (53.4)	22 (37.9)	4 (6.9)	1 (1.7)	53.4 (39.9-66.7)	91.4 (81.0-97.1)
MCL	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

CR: Complete Response(完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)

SD: Stable Disease(安定)

PD: Progressive Disease(増悪)

a CR

b 二項確率に基づく正確な95%CI

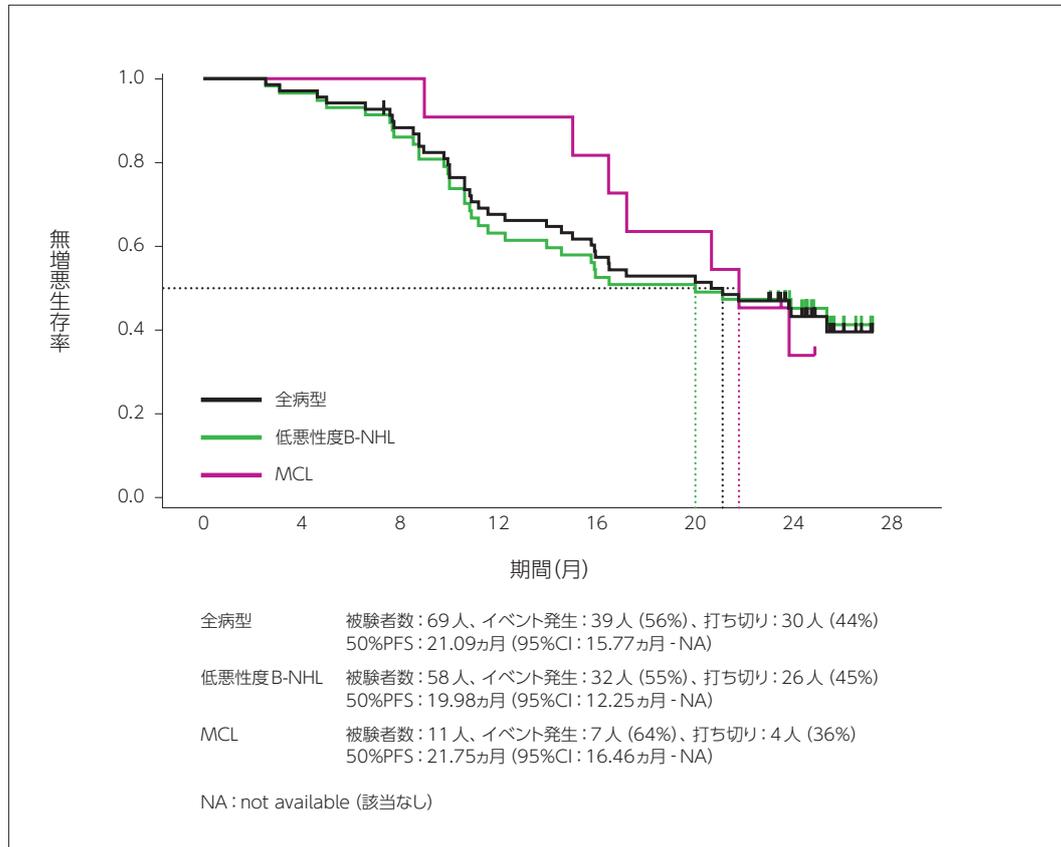
c PR 以上

4 無増悪生存期間*：副次評価項目

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、全病型21.09ヵ月、低悪性度B-NHL19.98ヵ月、MCL21.75ヵ月であった。また2年無増悪生存率は、全病型43.3%、低悪性度B-NHL45.2%、MCL34.1%であった(図)。

■ 無増悪生存期間(全症例)：副次評価項目

解析対象集団：FAS



* 登録日を起算日として、進行(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡日のうち、早い方の日までの期間

5 安全性：副次評価項目

副作用は69人(100.0%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用(臨床検査値の異常を含む)

解析対象集団：安全性解析対象集団

副作用	人数(%) pts=69	副作用	人数(%) pts=69
発現人数	69(100.0)	C-反応性蛋白増加	31(44.9)
心臓障害		CD4リンパ球減少	54(78.3)
動悸	4(5.8)	心電図QT延長	7(10.1)
胃腸障害		好酸球数増加	6(8.7)
上腹部痛	4(5.8)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11(15.9)
口唇炎	5(7.2)	ヘモグロビン減少	46(66.7)
便秘	32(46.4)	リンパ球数減少	68(98.6)
下痢	14(20.3)	好中球数減少	62(89.9)
口内乾燥	4(5.8)	血小板数減少	52(75.4)
悪心	58(84.1)	総蛋白減少	14(20.3)
胃不快感	7(10.1)	脈拍異常	4(5.8)
口内炎	12(17.4)	赤血球数減少	47(68.1)
嘔吐	29(42.0)	体重減少	24(34.8)
全身障害および投与局所様態		白血球数減少	67(97.1)
悪寒	6(8.7)	血中アルカリホスファターゼ増加	12(17.4)
疲労	28(40.6)	代謝および栄養障害	
注射部位反応	18(26.1)	食欲不振	42(60.9)
倦怠感	20(29.0)	神経系障害	
浮腫	4(5.8)	体位性めまい	4(5.8)
発熱	22(31.9)	味覚異常	17(24.6)
感染症および寄生虫症		頭痛	16(23.2)
鼻咽頭炎	10(14.5)	精神障害	
臨床検査		不眠症	5(7.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(34.8)	腎および尿路障害	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25(36.2)	蛋白尿	5(7.2)
血中アルブミン減少	7(10.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
血中ビリルビン増加	5(7.2)	咳嗽	6(8.7)
血中クレアチニン増加	14(20.3)	上気道の炎症	6(8.7)
血中免疫グロブリンA減少	20(29.0)	皮膚および皮下組織障害	
血中免疫グロブリンG減少	18(26.1)	そう痒症	8(11.6)
血中免疫グロブリンM減少	28(40.6)	発疹	27(39.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	35(50.7)	血管障害	
血中カリウム減少	5(7.2)	静脈炎	21(30.4)
血中カリウム増加	4(5.8)	血管障害	20(29.0)

MedDRA/J Version 11.1

pts：被験者数

本試験を含む国内臨床試験及び特定使用成績調査における副作用の発現状況についてはp.66-75を参照。

重篤な副作用は11人(15.9%)に20件発現した。その内訳は、血小板数減少、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ2人2件、溶血性貧血、口腔内潰瘍形成、ウイルス性咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、血中アルカリホスファターゼ増加、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、左室機能不全、帯状疱疹、嘔吐、好中球減少性感染、発熱性好中球減少症がそれぞれ1人1件であった。投与中止に至った副作用が20人(29.0%)に発現した。その内訳は、好中球数減少が9人、好中球数減少/白血球数減少が3人、血小板数減少が2人、白血球数減少、肺炎、疲労/悪心、食欲不振/悪心/嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/発熱/嘔吐、心室性期外収縮がそれぞれ1人であった。また死亡例については報告されなかった。

3. 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)¹⁰⁾ (海外データ)

10) 社内資料(承認時評価資料): 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)

1 試験概要

目的: リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対象: リツキシマブ治療抵抗性*で、かつ過去に3種類以下の化学療法の前治療歴を有する、低悪性度又は形質転換型B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)が確認された患者76人
形質転換あり: 15人 形質転換なし: 61人

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を1日1回、2日間連日30-60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、6-12サイクル繰り返し投与した。

評価項目: 主要評価項目—『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率
副次評価項目—奏効期間、無増悪生存期間、薬物動態、安全性

* リツキシマブによる前治療を受けたが、以下の理由によりこれ以上のリツキシマブ治療が不適切である患者

- ・記録された文書によりリツキシマブ単独又はほかの薬剤との併用療法に抵抗性であることが確認された患者(治療抵抗性は6ヵ月以内のリツキシマブ治療で部分寛解(PR)以上の効果がみられない又は原疾患の進行がみられた患者と定義した)
- ・リツキシマブによる前治療でこれ以上の治療が適切ではないと医師に判断された好ましくない反応がみられた患者

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2 患者背景

患者背景項目		
	登録人数	77
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	76
年齢	中央値 範囲(最小値-最大値)	63.0 38.0-84.0
性別	男性 女性	41 35
診断名	Follicle center cell lymphoma, follicular Diffuse small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytoid/Waldenstrom's macroglobulinemia Marginal zone lymphoma 形質転換型	46 12 1 2 15
	形質転換前の病型 Follicle center cell lymphoma, follicular Diffuse small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytoid/Waldenstrom's macroglobulinemia Marginal zone lymphoma	11 2 0 2
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	0
	II	9
	III	23
	IV	44
全身症状 (Ann Arbor分類)	無症候性	66
	B症状*	10
前治療	外科手術又は放射線療法	26
	外科手術	9
	放射線療法	24
	化学療法	71
	リツキシマブを含む治療	76
直近のリツキシマブ療法を含む治療における最大効果	感受例	23
	CR	3
	PR	20
	抵抗例	45
	SD	19
	PD	26
	不明	8

*38℃を超える発熱、盗汗、10%以上の体重減少

■ 投与サイクルごとの投与症例数

解析対象集団：FAS

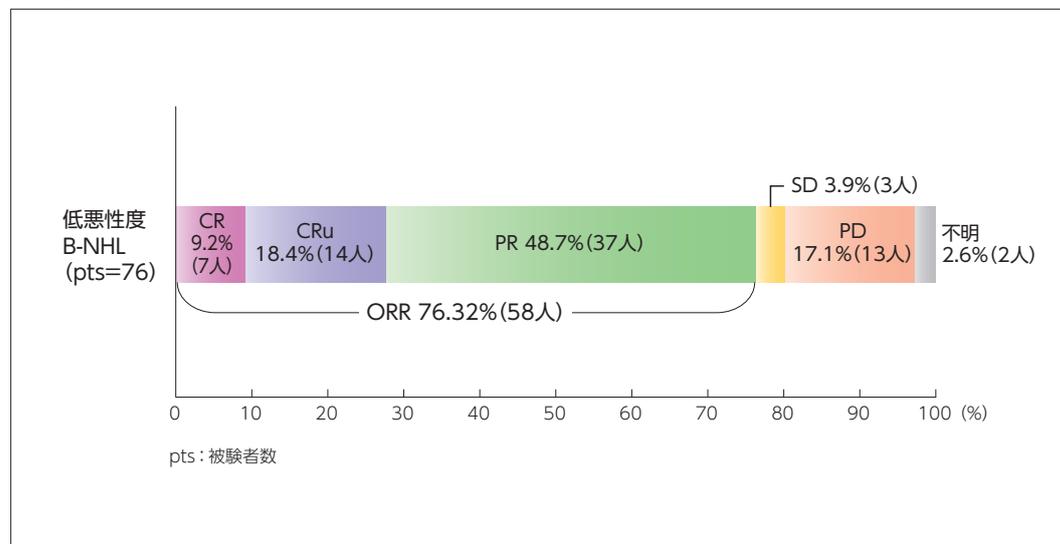
	第1 サイクル	第2 サイクル	第3 サイクル	第4 サイクル	第5 サイクル	第6 サイクル	第7 サイクル	第8 サイクル	第9 サイクル
症例数	76/76人	70/76人	62/76人	53/76人	44/76人	34/76人	14/76人	11/76人	4/76人

3 奏効率：主要評価項目

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、76.32%(58/76人、95%信頼区間[CI]:65.18-85.32%)であった(図、表)。

■ 奏効率(ORR)：主要評価項目

解析対象集団：FAS



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)

解析対象集団：FAS

病型	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度 B-NHL	76	7 (9.2)	14 (18.4)	37 (48.7)	3 (3.9)	13 (17.1)	2 (2.6)	76.32 (65.18-85.32)

CR：Complete Response(完全寛解)

CRu：Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(増悪)

a PR 以上

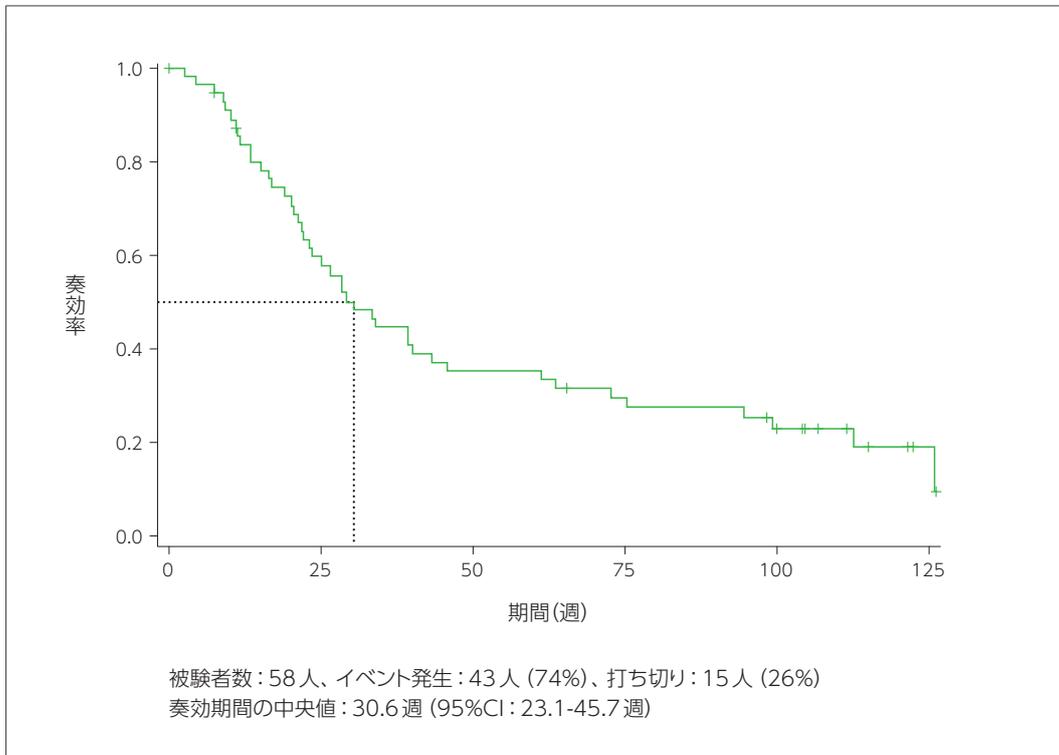
b 二項分布に基づく正確法を用いて算出

注：各被験者で最良総合効果を合計した。

4 奏効期間*：副次評価項目

奏効期間の中央値は、30.6週(95%CI：23.1-45.7週)であった(図)。

■ 奏効期間：副次評価項目



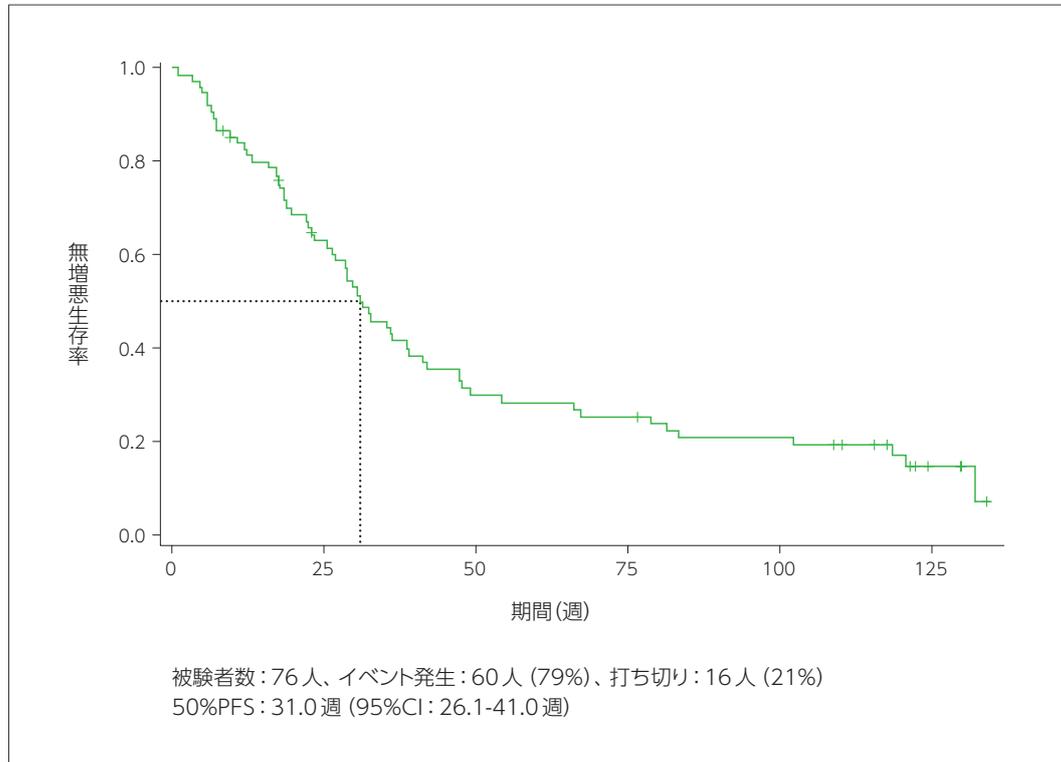
* 初めてCR、CRu又はPRと判定された日から、原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

5 無増悪生存期間**：副次評価項目

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、31.0週(95%CI：26.1-41.0週)であった(図)。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



** 本剤の投与開始後から原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

6 安全性：副次評価項目

副作用は71人(93.4%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：FAS

副作用	人数(%) pts=76
副作用発現人数	71(93.4)
血液およびリンパ系障害 貧血 好中球減少症 血小板減少症 発熱性好中球減少症	24(31.6) 19(25.0) 17(22.4) 4(5.3)
胃腸障害 悪心 嘔吐 下痢 便秘 口内炎	50(65.8) 24(31.6) 13(17.1) 9(11.8) 5(6.6)
全身障害および投与局所様態 疲労 発熱 悪寒 注入部位疼痛	33(43.4) 10(13.2) 9(11.8) 4(5.3)
感染症および寄生虫症 口腔カンジダ症	4(5.3)
臨床検査 体重減少	7(9.2)
代謝および栄養障害 食欲不振 食欲減退 脱水	13(17.1) 7(9.2) 4(5.3)
神経系障害 頭痛 浮動性めまい	7(9.2) 5(6.6)
精神障害 うつ病	4(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽	7(9.2)
皮膚および皮下組織障害 発疹	10(13.2)

MedDRA Version 8.1
pts：被験者数

重篤な有害事象は26人(34.2%)に発現し、3%以上に発現したものは貧血4人(5.3%)、発熱性好中球減少症、肺炎及び脱水がそれぞれ3人(3.9%)であった。

投与中止に至った有害事象が30人(39.5%)に発現し、うち23人(30.3%)は本剤との因果関係が否定できなかった。多くみられたものは血小板減少症13人(17.1%)、好中球減少症5人(6.6%)及び貧血2人(2.6%)であった。

死亡例は試験期間中に8人報告されたが、本剤との因果関係を否定できない事象は3人であり、骨髄異形成症候群、急性腎不全、慢性骨髄単球性白血病がそれぞれ1人であった。

4. 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)¹¹⁾ (海外データ)

11) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)

1 試験概要

目的: リツキシマブ治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対象: リツキシマブ治療抵抗性*で、かつ過去に3種類以下の化学療法の前治療歴を有する、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)の再発が確認された患者100人

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、6-8サイクル繰り返し投与した。

評価項目: 主要評価項目—『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas (IWRC)』に従った奏効率、奏効期間
副次評価項目—無増悪生存期間、安全性、薬物動態

* 以下の基準のいずれかに該当する。

- ・ リツキシマブ単独治療(375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、部分寛解(PR)以上の効果がみられない又は初回投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
 - ・ リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了し、維持療法を実施中で、次のリツキシマブ投与までに又はリツキシマブ投与完了後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
 - ・ リツキシマブと化学療法との併用療法(リツキシマブ375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
- なお、リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了した患者では、次のリツキシマブと化学療法との併用療法が4回未満の施行であっても、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた場合は、リツキシマブ治療抵抗性と判断することとした。
- また、適切なリツキシマブ治療の後に追加して全身投与を施行されることを可とした。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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ツル細胞リンパ腫

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2. マンツル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2 患者背景

患者背景項目	登録人数	102
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	100
年齢	中央値 範囲(最小値-最大値)	60.0 31.0-84.0
性別	男性 女性	65 35
診断名	Follicle center lymphoma, follicular B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytic lymphoma Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type Nodal marginal zone lymphoma(±monocytoid B-cells)	62 21 1 9 7
濾胞性リンパ腫 の程度	Grade1 Grade2 Grade3 不明	33 16 8 5
前治療	リツキシマブを含む治療 アルキル化剤を含む化学療法 プリンアナログを含む化学療法 放射線療法*	100 91 44 24
リツキシマブの 累積投与量	375mg/m ² 以上の投与を4回以上受けた被験者数 <1500mg/m ² ≥1500-<3000mg/m ² ≥3000-<4500mg/m ² ≥4500mg/m ²	99 0 25 32 43
リツキシマブ 治療抵抗性の 内訳	リツキシマブ単独/維持療法 リツキシマブと化学療法剤との併用療法 リツキシマブ単独及び併用療法の双方 治療抵抗性ではない	58 26 13 3

*このうち1人の被験者はイブリツモマブ チェウキセタンの投与を受けたが集計には含めなかった。

■ 投与サイクルごとの投与症例数

解析対象集団 : FAS

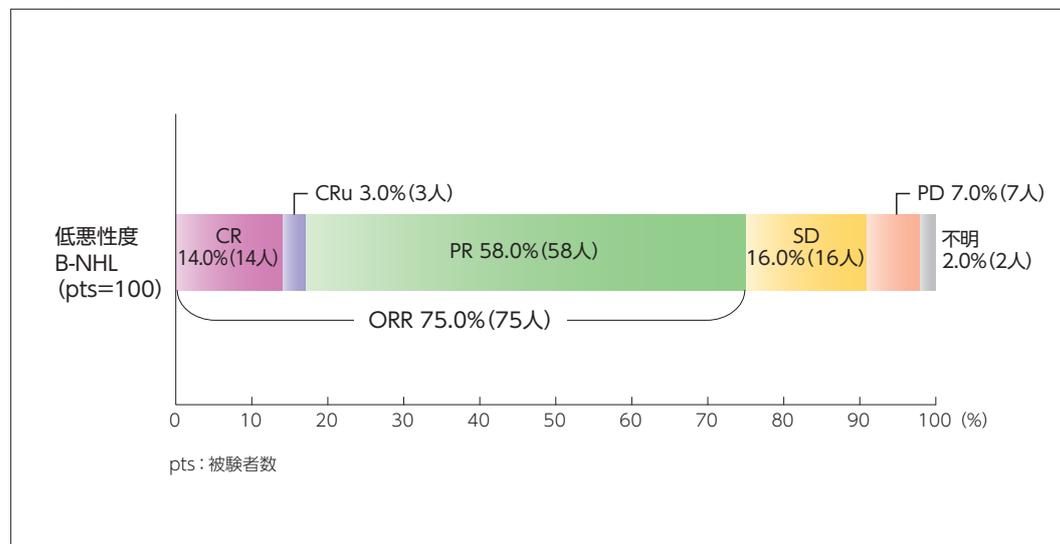
	第1 サイクル	第2 サイクル	第3 サイクル	第4 サイクル	第5 サイクル	第6 サイクル	第7 サイクル	第8 サイクル
症例数	100/100人	95/100人	86/100人	82/100人	71/100人	60/100人	21/100人	18/100人

3 奏効率：主要評価項目

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、75.0%(75/100人、95%信頼区間[CI]:65.34-83.12%)であった(図、表)。

■ 奏効率(ORR)：主要評価項目

解析対象集団：FAS



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)

解析対象集団：FAS

病型	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度 B-NHL	100	14 (14.0)	3 (3.0)	58 (58.0)	16 (16.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	75.0 (65.34-83.12)

CR：Complete Response(完全寛解)

CRu：Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(増悪)

a PR 以上

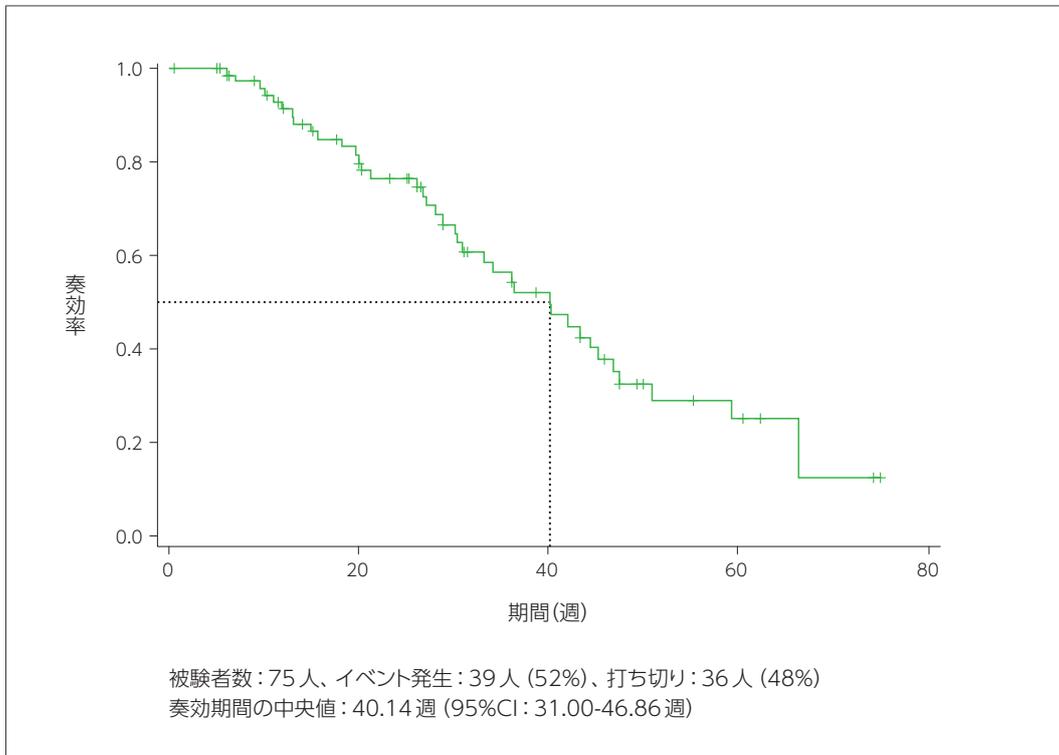
b 二項分布に基づく正確法を用いて算出

注：各被験者で最良総合効果を合計した。

4 奏効期間*：主要評価項目

奏効期間の中央値は、40.14週(95%CI：31.00-46.86週)であった(図)。

■ 奏効期間：主要評価項目



* 初めてCR、CRu又はPRと判定された日から、原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

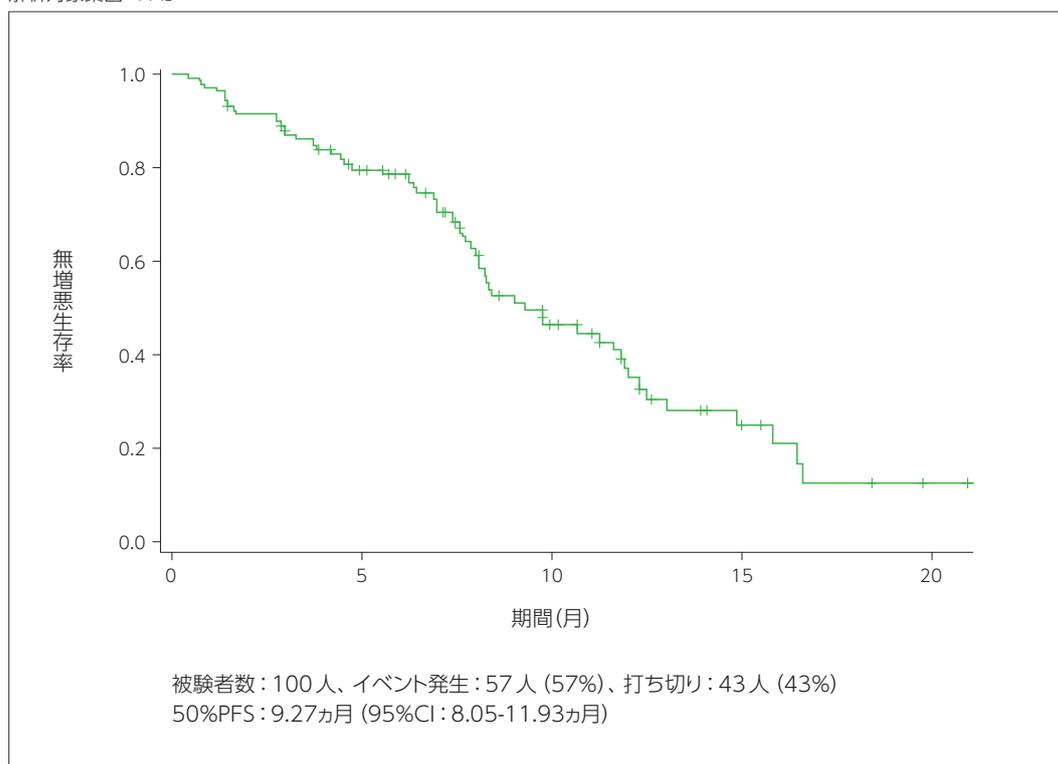
5 無増悪生存期間^{12)**} : 副次評価項目

12)Kahl B. S. et al. : Cancer, 116, 106(2010)
本試験はセファロン社の資金提供により実施した。

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、9.27ヵ月(95%CI: 8.05-11.93ヵ月)であった(図)。

■ 無増悪生存期間 : 副次評価項目

解析対象集団 : FAS



** 本剤の投与開始後から原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

Abstract

Background: Bendamustine hydrochloride is a novel alkylating agent. In this multicenter study, the authors evaluated the efficacy and toxicity of single-agent bendamustine in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell lymphoma.

Methods: Eligible patients (N = 100, ages 31-84 years) received bendamustine at a dose of 120 mg/m² by intravenous infusion on Days 1 and 2 every 21 days for 6 to 8 cycles. Histologies included follicular (62%), small lymphocytic (21%), and marginal zone (16%) lymphomas. Patients had received a median of 2 previous regimens (range, 0-6 previous regimens), and 36% were refractory to their most recent chemotherapy regimen. Primary endpoints included overall response rate (ORR) and duration of response (DOR). Secondary endpoints were safety and progression-free survival (PFS).

Results: An ORR of 75% (a 14% complete response rate, a 3% unconfirmed complete response rate, and a 58% partial response rate) was observed. The median DOR was 9.2 months, and median PFS was 9.3 months. Six deaths were considered to be possibly treatment related. Grade 3 or 4 (determined using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [version 3.0.19], reversible hematologic toxicities included neutropenia (61%), thrombocytopenia (25%), and anemia (10%). The most frequent nonhematologic adverse events (any grade) included nausea (77%), infection (69%), fatigue (64%), diarrhea (42%), vomiting (40%), pyrexia (36%), constipation (31%), and anorexia (24%).

Conclusions: Single-agent bendamustine produced a high rate of objective responses with acceptable toxicity in patients with recurrent, rituximab-refractory indolent B-cell lymphoma.

Copyright 2010 American Cancer Society.

6 安全性：副次評価項目

副作用は98人(98.0%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：FAS

副作用	人数(%) pts=100
副作用発現人数	98(98.0)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	15(15.0)
血小板減少症	35(35.0)
好中球減少症	45(45.0)
発熱性好中球減少症	6(6.0)
貧血	34(34.0)
胃腸障害	
悪心	73(73.0)
嘔吐	28(28.0)
下痢	31(31.0)
便秘	21(21.0)
胃食道逆流性疾患	5(5.0)
口内炎	20(20.0)
消化不良	13(13.0)
腹痛	10(10.0)
口内乾燥	6(6.0)
全身障害および投与局所様態	
疲労	63(63.0)
無力症	12(12.0)
発熱	28(28.0)
注入部位疼痛	5(5.0)
悪寒	14(14.0)
疼痛	5(5.0)
感染症および寄生虫症	
带状疱疹	10(10.0)
単純ヘルペス	5(5.0)
肺炎	5(5.0)
尿路感染	6(6.0)
サイトメガロウイルス感染	5(5.0)

副作用	人数(%) pts=100
臨床検査 体重減少	14(14.0)
代謝および栄養障害	
食欲不振	21(21.0)
食欲減退	12(12.0)
脱水	10(10.0)
低カリウム血症	7(7.0)
筋骨格系および結合組織障害	
四肢痛	5(5.0)
神経系障害	
頭痛	14(14.0)
味覚異常	11(11.0)
浮動性めまい	9(9.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	11(11.0)
咳嗽	8(8.0)
咽喉頭疼痛	5(5.0)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	12(12.0)
そう痒症	6(6.0)

MedDRA Version 8.1

pts：被験者数

重篤な有害事象は39人(39.0%)に発現し、5%以上に発現したものは発熱性好中球減少症6人(6.0%)、及び肺炎5人(5.0%)であった。

投与中止に至った有害事象は31人(31.0%)に発現した。そのうち27人(27.0%)は本剤との因果関係が否定できず、4%以上に発現したものは血小板減少症9人(9.0%)、疲労6人(6.0%)及び好中球減少症4人(4.0%)であった。

死亡例については試験期間中に11人が報告され、そのうち本剤との因果関係を否定できない事象は7人(サイトメガロウイルス感染症[好中球数正常]、びまん性肺胞出血、呼吸不全/肺炎、肺炎/敗血症性ショック/心筋症、呼吸不全、COPD増悪、不明[原疾患の進行])が各1人)であった。

本試験においては、一部本邦承認外の成績が含まれている。

5. 海外第3相臨床試験(GADOLIN試験)¹³⁾ (海外データ)

※ ホフマン・ラ・ロシュ社によるオビヌツズマブの臨床試験

13)Sehn L. H. et al.: Lancet Oncol., 17, 1081 (2016)

1 試験概要

目的： リツキシマブ抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤単剤療法(本剤単剤群)を標準療法として、本剤とオビヌツズマブ*との併用療法後にオビヌツズマブの維持療法を行う療法(本剤/オビヌツズマブ群)の無増悪生存期間における優越性を検証する。

試験デザイン： 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象： リツキシマブ治療抵抗性**のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者
本剤/オビヌツズマブ群：204人、本剤単剤群：209人(ITT集団)

試験方法： 本剤/オビヌツズマブ群では、28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩 90mg/m²/日を連続する2日間に静脈内投与する治療を最大6サイクル実施する。オビヌツズマブは、1,000mgを第1サイクルは1、8、15日目、第2サイクル以降は1日目に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1,000mg単剤を2ヵ月間隔で病勢進行が認められるまで最長2年間静脈内投与する。本剤単剤群では、28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を連続する2日間に静脈内投与する治療を最大6サイクル実施する。

評価項目： 主要評価項目—改変版『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007(Revised RC)』に従って中央判定した無増悪生存期間***

* オビヌツズマブの承認された効能又は効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

** 主な選択基準：①組織学的に確認されたCD20陽性の進行期低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(濾胞性リンパ腫又は濾胞辺縁帯リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫)患者、②リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性(直近のリツキシマブ療法[単剤療法又は化学療法との併用]に対して不応、又は治療終了後6ヵ月以内に病勢進行が認められると定義)の患者、③過去に最大4回までの化学療法剤含有レジメンが施行された患者

*** 無作為化した日を起算日として、進行又は再発、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【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テル細胞リンパ腫

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 単剤投与の場合(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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2. マンテル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2 無増悪生存期間*

■ 中央判定による無増悪生存期間：主要評価項目<検証的な解析結果>

本剤/オビヌツズマブ群では、本剤単剤群と比較して改変版Revised RCに基づく中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められた(ハザード比0.55[95%信頼区間:0.40-0.74]、層別Log-rank検定:p=0.0001(主要解析時点での有意水準0.015)、2014年9月1日データカットオフ)。

投与群別の無増悪生存期間：中央判定
解析対象集団：有効性解析対象集団

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
本剤/オビヌツズマブ群	194	71(36.6)	NE [22.5-NE]	0.55 [0.40-0.74]	0.0001
本剤単剤群	202	104(51.5)	14.9 [12.8-16.6]		

a Log-rank 検定

■ 濾胞性リンパ腫患者集団の中央判定による無増悪生存期間 (参考データ)(部分集団解析**)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

濾胞性リンパ腫患者における改変版Revised RCに基づく中央判定による無増悪生存期間は下表のようになった。

投与群別の無増悪生存期間：中央判定
解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
本剤/オビヌツズマブ群	155	54(34.8)	NE [22.5-NE]	0.48 [0.34-0.68]	<0.0001
本剤単剤群	166	90(54.2)	13.8 [11.4-16.2]		

NE: Not Evaluable(評価不能)

* 無作為化した日を起算日として、進行又は再発、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

** プロトコールで事前に規定されていない部分集団解析

3 安全性

■ 有害事象のまとめ

解析対象集団：SAS

	人数(%)	
	本剤／オビヌツズマブ群	本剤単剤群
安全性評価人数	204	203
全有害事象	202(99.0)	200(98.5)
Grade3以上の有害事象	148(72.5)	133(65.5)
死亡に至った有害事象	16(7.8)	13(6.4)
重篤な有害事象	89(43.6)	75(36.9)
投与中止*に至った有害事象	7(3.4)	5(2.5)
休薬**に至った有害事象	121(59.3)	62(30.5)
減量***に至った有害事象	39(19.1)	52(25.6)

* 本剤を含むすべての治験薬の投与中止

** 本剤又はオビヌツズマブのいずれか1剤以上の休薬

*** 本剤の減量(オビヌツズマブの減量基準は設定されなかった)

■ いずれかの群での発現頻度10%以上の副作用

解析対象集団：SAS

副作用	人数(%)			
	本剤/オビヌツズマブ群 pts=204		本剤単剤群 pts=203	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	202(99.0)	148(72.5)	200(98.5)	133(65.5)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	77(37.7)	71(34.8)	60(29.6)	55(27.1)
血小板減少症	30(14.7)	22(10.8)	50(24.6)	32(15.8)
貧血	24(11.8)	15(7.4)	36(17.7)	22(10.8)
胃腸障害				
悪心	106(52.0)	2(1.0)	123(60.6)	6(3.0)
下痢	57(27.9)	2(1.0)	61(30.0)	5(2.5)
嘔吐	45(22.1)	4(2.0)	54(26.6)	2(1.0)
便秘	42(20.6)	0	40(19.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	82(40.2)	5(2.5)	67(33.0)	5(2.5)
発熱	58(28.4)	2(1.0)	39(19.2)	0
無力症	31(15.2)	3(1.5)	25(12.3)	1(0.5)
悪寒	28(13.7)	1(0.5)	21(10.3)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	128(62.7)	19(9.3)	117(57.6)	7(3.4)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	24(11.8)	1(0.5)	22(10.8)	3(1.5)
上気道感染	28(13.7)	4(2.0)	18(8.9)	1(0.5)
尿路感染	24(11.8)	6(2.9)	12(5.9)	0
副鼻腔炎	24(11.8)	2(1.0)	11(5.4)	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	64(31.4)	0	40(19.7)	0
呼吸困難	26(12.7)	2(1.0)	23(11.3)	1(0.5)
神経系障害				
頭痛	27(13.2)	1(0.5)	33(16.3)	2(1.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	28(13.7)	2(1.0)	24(11.8)	0
そう痒症	28(13.7)	1(0.5)	13(6.4)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	36(17.6)	3(1.5)	37(18.2)	2(1.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	24(11.8)	1(0.5)	11(5.4)	0
四肢痛	22(10.8)	2(1.0)	10(4.9)	0
血管障害				
低血圧	24(11.8)	3(1.5)	3(1.5)	2(1.0)
精神障害				
不眠症	21(10.3)	0	21(10.3)	0

MedDRA/J ver 19.0

pts=被験者数

6. 副作用

承認条件に基づき、特定使用成績調査(全例調査)を実施し、2010年12月10日の発売開始から2011年2月21日までに登録もしくは投与を開始した全症例を調査票収集対象の登録症例とした。登録人数は583人であり、全症例の調査票を収集した。

安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
感染症および寄生虫症	22(28.21)	121(20.75)
気管支炎	—	9(1.54)
カンピロバクター胃腸炎	—	1(0.17)
蜂巣炎	—	3(0.51)
慢性副鼻腔炎	—	1(0.17)
膀胱炎	2(2.56)	2(0.34)
サイトメガロウイルス感染	—	10(1.72)
毛包炎	—	2(0.34)
真菌血症	—	1(0.17)
真菌感染	—	1(0.17)
胃腸炎	—	2(0.34)
B型肝炎	—	5(0.86)
単純ヘルペス	—	2(0.34)
ヘルペスウイルス感染	1(1.28)	3(0.51)
帯状疱疹	2(2.56)	26(4.46)
感染	—	5(0.86)
インフルエンザ	1(1.28)	—
鼻咽頭炎	10(12.82)	8(1.37)
口腔カンジダ症	1(1.28)	—
外耳炎	—	1(0.17)
咽頭炎	1(1.28)	2(0.34)
肺炎	1(1.28)	14(2.40)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
感染症および寄生虫症	22(28.21)	121(20.75)
サイトメガロウイルス性肺炎	－	3(0.51)
大腸菌性肺炎	－	1(0.17)
偽膜性大腸炎	－	2(0.34)
敗血症	－	9(1.54)
副鼻腔炎	1(1.28)	1(0.17)
皮下組織膿瘍	－	1(0.17)
上気道感染	－	2(0.34)
尿路感染	－	1(0.17)
水痘	1(1.28)	2(0.34)
ウイルス性咽頭炎	1(1.28)	－
外陰部炎	1(1.28)	－
外陰部腔カンジダ症	1(1.28)	－
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	－	2(0.34)
肛門膿瘍	－	2(0.34)
サイトメガロウイルス性腸炎	－	2(0.34)
ブドウ球菌性敗血症	－	1(0.17)
ブドウ球菌感染	－	1(0.17)
クロストリジウム性大腸炎	－	1(0.17)
サイトメガロウイルス血症	－	4(0.69)
好中球減少性感染	1(1.28)	－
細菌感染	－	1(0.17)
肺感染	－	1(0.17)
口腔真菌感染	－	1(0.17)
胆道感染	－	1(0.17)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	－	5(0.86)
細菌性鼻炎	－	1(0.17)
口唇感染	1(1.28)	－
口腔ヘルペス	2(2.56)	6(1.03)
感染性皮膚嚢腫	－	1(0.17)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(2.56)	3(0.51)
骨髄異形成症候群	－	1(0.17)
皮膚乳頭腫	1(1.28)	1(0.17)
腫瘍疼痛	1(1.28)	－
単クローン性免疫グロブリン血症	－	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
血液およびリンパ系障害	10(12.82)	213(36.54)
無顆粒球症	—	2(0.34)
貧血	2(2.56)	114(19.55)
大球性貧血	—	1(0.17)
赤芽球癆	—	1(0.17)
播種性血管内凝固	—	4(0.69)
赤血球減少症	—	2(0.34)
発熱性好中球減少症	1(1.28)	48(8.23)
溶血性貧血	1(1.28)	2(0.34)
白血球減少症	1(1.28)	22(3.77)
リンパ球減少症	6(7.69)	19(3.26)
好中球減少症	—	55(9.43)
汎血球減少症	—	11(1.89)
血小板減少症	—	18(3.09)
腎性貧血	—	1(0.17)
骨髄機能不全	—	4(0.69)
免疫系障害	4(5.13)	8(1.37)
過敏症	3(3.85)	3(0.51)
低γグロブリン血症	—	5(0.86)
節足動物刺傷アレルギー	1(1.28)	—
代謝および栄養障害	51(65.38)	82(14.07)
葉酸欠乏	—	1(0.17)
高カルシウム血症	—	3(0.51)
高クロール血症	—	1(0.17)
高血糖	1(1.28)	—
高カリウム血症	—	6(1.03)
高ナトリウム血症	—	2(0.34)
高尿酸血症	—	12(2.06)
低アルブミン血症	—	8(1.37)
低カルシウム血症	1(1.28)	4(0.69)
低カリウム血症	—	11(1.89)
低ナトリウム血症	—	1(0.17)
低蛋白血症	—	4(0.69)
腫瘍崩壊症候群	—	8(1.37)
食欲減退	51(65.38)	39(6.69)
高アミラーゼ血症	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
精神障害	9(11.54)	3(0.51)
無感情	2(2.56)	—
不眠症	6(7.69)	2(0.34)
気分変化	1(1.28)	—
抑うつ症状	—	1(0.17)
神経系障害	37(47.44)	27(4.63)
意識変容状態	—	1(0.17)
小脳出血	—	1(0.17)
脳出血	—	1(0.17)
浮動性めまい	3(3.85)	1(0.17)
体位性めまい	4(5.13)	—
味覚異常	19(24.36)	10(1.72)
頭痛	22(28.21)	10(1.72)
知覚過敏	1(1.28)	—
感覚鈍麻	3(3.85)	—
ミオクローヌス	—	1(0.17)
神経系障害	—	2(0.34)
末梢性ニューロパチー	—	2(0.34)
嗅覚錯誤	2(2.56)	—
ヘルペス後神経痛	—	1(0.17)
眼障害	8(10.26)	1(0.17)
結膜炎	1(1.28)	1(0.17)
眼瞼紅斑	1(1.28)	—
角膜炎	2(2.56)	—
流涙増加	1(1.28)	—
眼充血	2(2.56)	—
強膜出血	1(1.28)	—
眼そう痒症	1(1.28)	—
耳および迷路障害	1(1.28)	2(0.34)
耳管閉塞	1(1.28)	—
耳鳴	—	1(0.17)
回転性めまい	—	1(0.17)
心臓障害	11(14.10)	10(1.72)
不整脈	1(1.28)	1(0.17)
上室性不整脈	—	1(0.17)
心房細動	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
心臓障害	11(14.10)	10(1.72)
房室ブロック	1(1.28)	—
徐脈	—	2(0.34)
心不全	1(1.28)	2(0.34)
急性心不全	—	1(0.17)
うつ血性心不全	—	1(0.17)
動悸	6(7.69)	2(0.34)
洞性頻脈	2(2.56)	—
上室性期外収縮	1(1.28)	—
心室性期外収縮	3(3.85)	—
左室機能不全	2(2.56)	—
血管障害	42(53.85)	76(13.04)
潮紅	1(1.28)	1(0.17)
高血圧	1(1.28)	—
低血圧	4(5.13)	1(0.17)
静脈炎	24(30.77)	13(2.23)
血栓性静脈炎	—	1(0.17)
血管炎	—	21(3.60)
静脈血栓症	1(1.28)	—
血管障害	21(26.92)	40(6.86)
ほてり	6(7.69)	1(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(32.05)	32(5.49)
アレルギー性胸膜炎	1(1.28)	—
喘息	—	1(0.17)
慢性気管支炎	—	1(0.17)
咳嗽	6(7.69)	6(1.03)
呼吸困難	2(2.56)	—
鼻出血	1(1.28)	—
咯血	—	2(0.34)
しゃっくり	2(2.56)	6(1.03)
間質性肺疾患	1(1.28)	2(0.34)
胸水	1(1.28)	2(0.34)
胸膜炎	—	1(0.17)
肺臓炎	—	2(0.34)
湿性咳嗽	1(1.28)	—
呼吸性アシドーシス	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(32.05)	32(5.49)
アレルギー性鼻炎	1(1.28)	—
鼻漏	1(1.28)	—
喀痰増加	—	2(0.34)
喘鳴	—	1(0.17)
上気道の炎症	7(8.97)	8(1.37)
器質化肺炎	—	1(0.17)
口腔咽頭不快感	3(3.85)	—
口腔咽頭痛	5(6.41)	—
胃腸障害	73(93.59)	163(27.96)
腹部不快感	8(10.26)	3(0.51)
腹部膨満	1(1.28)	—
腹痛	1(1.28)	4(0.69)
下腹部痛	1(1.28)	—
上腹部痛	5(6.41)	2(0.34)
口唇炎	6(7.69)	1(0.17)
便秘	37(47.44)	21(3.60)
下痢	18(23.08)	14(2.40)
出血性腸憩室炎	—	1(0.17)
口内乾燥	6(7.69)	—
消化不良	2(2.56)	—
腸炎	—	2(0.34)
おくび	2(2.56)	—
胃炎	—	1(0.17)
胃食道逆流性疾患	—	2(0.34)
胃腸出血	—	2(0.34)
歯肉炎	—	2(0.34)
舌炎	2(2.56)	3(0.51)
痔核	1(1.28)	1(0.17)
麻痺性イレウス	—	1(0.17)
メレナ	—	1(0.17)
口腔内潰瘍形成	1(1.28)	—
悪心	67(85.90)	113(19.38)
歯周病	—	1(0.17)
口内炎	14(17.95)	10(1.72)
舌障害	1(1.28)	—

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
胃腸障害	73(93.59)	163(27.96)
嘔吐	32(41.03)	18(3.09)
肛門出血	1(1.28)	—
嚥下不能	—	1(0.17)
消化管運動過剰	1(1.28)	—
痔出血	—	1(0.17)
びらん性十二指腸炎	1(1.28)	—
口腔障害	1(1.28)	—
肝胆道系障害	1(1.28)	21(3.60)
肝機能異常	1(1.28)	11(1.89)
肝障害	—	11(1.89)
皮膚および皮下組織障害	41(52.56)	65(11.15)
水疱	—	1(0.17)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.28)	—
薬疹	—	3(0.51)
湿疹	1(1.28)	3(0.51)
紅斑	—	5(0.86)
多形紅斑	—	3(0.51)
多汗症	1(1.28)	—
皮膚疼痛	1(1.28)	—
点状出血	1(1.28)	—
そう痒症	9(11.54)	7(1.20)
発疹	29(37.18)	40(6.86)
全身性皮疹	1(1.28)	—
そう痒性皮疹	1(1.28)	2(0.34)
皮膚びらん	2(2.56)	—
皮膚剥脱	1(1.28)	—
蕁麻疹	2(2.56)	1(0.17)
全身紅斑	—	1(0.17)
皮膚硬結	—	1(0.17)
中毒性皮疹	—	1(0.17)
色素沈着障害	2(2.56)	—
筋骨格系および結合組織障害	10(12.82)	1(0.17)
関節痛	1(1.28)	—
背部痛	2(2.56)	—
筋肉痛	2(2.56)	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
筋骨格系および結合組織障害	10(12.82)	1(0.17)
頸部痛	2(2.56)	—
四肢痛	1(1.28)	—
筋骨格硬直	2(2.56)	—
腎および尿路障害	6(7.69)	12(2.06)
出血性膀胱炎	—	2(0.34)
排尿困難	—	1(0.17)
血尿	—	1(0.17)
頻尿	1(1.28)	—
蛋白尿	5(6.41)	1(0.17)
腎障害	—	2(0.34)
腎不全	—	1(0.17)
腎機能障害	—	4(0.69)
生殖系および乳房障害	1(1.28)	0(0.00)
不規則月経	1(1.28)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	62(79.49)	112(19.21)
無力症	1(1.28)	—
胸痛	—	2(0.34)
悪寒	6(7.69)	1(0.17)
顔面浮腫	—	1(0.17)
疲労	31(39.74)	4(0.69)
熱感	2(2.56)	—
低体温	6(7.69)	1(0.17)
注射部位紅斑	1(1.28)	—
注射部位血管外漏出	1(1.28)	4(0.69)
注射部位硬結	—	2(0.34)
注射部位疼痛	1(1.28)	—
注射部位反応	17(21.79)	—
注射部位血管炎	—	1(0.17)
倦怠感	21(26.92)	30(5.15)
浮腫	—	5(0.86)
末梢性浮腫	4(5.13)	1(0.17)
発熱	27(34.62)	64(10.98)
圧痛	1(1.28)	—
限局性浮腫	1(1.28)	—
注射部位腫脹	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	62(79.49)	112(19.21)
硬結	1(1.28)	1(0.17)
疾患進行	—	1(0.17)
臨床検査	78(100.00)	527(90.39)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(35.90)	18(3.09)
アルブミン・グロブリン比異常	—	1(0.17)
アミラーゼ増加	—	3(0.51)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(38.46)	22(3.77)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	—	1(0.17)
血中アルブミン減少	8(10.26)	1(0.17)
血中ビリルビン増加	8(10.26)	5(0.86)
血中カルシウム減少	3(3.85)	—
血中クロール減少	—	2(0.34)
血中クロール増加	1(1.28)	—
血中クレアチニン増加	18(23.08)	14(2.40)
血中ブドウ糖増加	1(1.28)	2(0.34)
血中免疫グロブリンA減少	24(30.77)	1(0.17)
血中免疫グロブリンG減少	23(29.49)	1(0.17)
血中免疫グロブリンM減少	34(43.59)	1(0.17)
血中乳酸脱水素酵素増加	39(50.00)	34(5.83)
血中カリウム減少	5(6.41)	6(1.03)
血中カリウム増加	4(5.13)	2(0.34)
血圧上昇	1(1.28)	—
血中ナトリウム減少	3(3.85)	3(0.51)
血中トリグリセリド増加	—	1(0.17)
血中尿素減少	1(1.28)	—
血中尿素増加	3(3.85)	10(1.72)
血中尿酸増加	2(2.56)	14(2.40)
C-反応性蛋白増加	37(47.44)	72(12.35)
CD4リンパ球減少	54(69.23)	2(0.34)
CD4/CD8比減少	9(11.54)	—
心電図QT延長	7(8.97)	—
心電図T波振幅減少	1(1.28)	—
好酸球数増加	6(7.69)	9(1.54)
フィブリンDダイマー増加	—	1(0.17)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(19.23)	10(1.72)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
臨床検査	78(100.00)	527(90.39)
尿中ブドウ糖陽性	1(1.28)	1(0.17)
顆粒球数減少	—	4(0.69)
ヘマトクリット減少	—	16(2.74)
尿中血陽性	4(5.13)	5(0.86)
ヘモグロビン減少	54(69.23)	38(6.52)
ヘモグロビン増加	1(1.28)	—
リンパ球数減少	72(92.31)	419(71.87)
単球数減少	—	2(0.34)
単球数増加	—	1(0.17)
好中球数減少	68(87.18)	324(55.57)
好中球数増加	1(1.28)	—
血小板数減少	60(76.92)	234(40.14)
総蛋白減少	19(24.36)	3(0.51)
脈拍異常	4(5.13)	—
赤血球数減少	54(69.23)	16(2.74)
体重減少	26(33.33)	2(0.34)
体重増加	1(1.28)	3(0.51)
白血球数減少	76(97.44)	335(57.46)
白血球数増加	2(2.56)	—
血中リン減少	—	1(0.17)
CD4/CD8比増加	1(1.28)	—
サイトメガロウイルス検査陽性	—	1(0.17)
血中β-D-グルカン増加	—	1(0.17)
尿中蛋白陽性	—	2(0.34)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	—	1(0.17)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(1.28)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	12(15.38)	9(1.54)
肝酵素上昇	—	1(0.17)
リンパ球形態異常	—	1(0.17)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(1.28)	—
傷害、中毒および処置合併症	0(0.00)	1(0.17)
硬膜下血腫	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

慢性リンパ性白血病

1. 国内第2相臨床試験(2012003試験)¹⁴⁾

14)社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2012003試験)

1 試験概要

目的: 慢性リンパ性白血病患者を対象として、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対象: ①フルダラビン治療が適さない未治療B細胞性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)8人
②フルダラビン治療歴のない再発・難治性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)2人

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩100mg/m²/日を1、2日目に点滴静脈内投与し、その後26日間経過観察する。これを1サイクルとし、最大6サイクル繰り返し投与した。第2サイクル以降については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察により、必要に応じて休薬、減量、又は投与を中止した。

評価項目: 主要評価項目—『International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) guideline』の基準に従った奏効率

副次評価項目—『IWCLL guideline』の基準に従った完全寛解率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性など

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【効能又は効果】

慢性リンパ性白血病

【用法及び用量】

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回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。

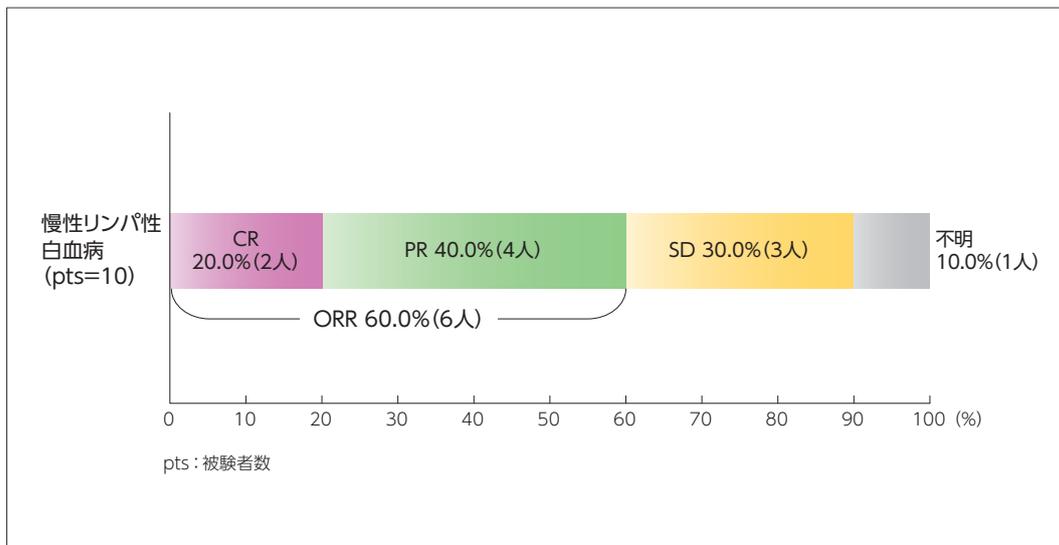
2 患者背景

患者背景項目		人数(%)	
	登録人数	10	
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	10	
性別	男性	6(60.0)	
	女性	4(40.0)	
年齢	65歳未満	2(20.0)	
	65歳以上	8(80.0)	
	中央値(範囲)	71.5(50-78)歳	
臨床病期(Binet分類)	Stage A	0(0.0)	
	Stage B	3(30.0)	
	Stage C	7(70.0)	
前治療	なし	8(80.0)	
	あり	2(20.0)	
既往歴	なし	4(40.0)	
	あり	6(60.0)	
合併症	なし	1(10.0)	
	あり	9(90.0)	
ECOG PS	0	8(80.0)	
	1	2(20.0)	
リンパ節腫脹	なし	2(20.0)	
	あり	8(80.0)	
肝臓腫大	なし	5(50.0)	
	あり	5(50.0)	
脾臓腫大	なし	1(10.0)	
	あり	9(90.0)	
B症状	体重減少	なし	10(100.0)
		あり	0(0.0)
	発熱	なし	10(100.0)
あり		0(0.0)	
寝汗	なし	8(80.0)	
	あり	2(20.0)	

3 奏効率及び完全寛解率：主要評価項目及び副次評価項目

IWCLL guidelineの基準に従って判定した総合効果の奏効率は60.0%(6/10人、95%信頼区間[CI]：26.2-87.8%)であった(図、表)。

- 奏効率(ORR)：主要評価項目
- 完全寛解率(CR)：副次評価項目



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)及び副次評価項目(完全寛解率)

解析対象集団：FAS

人数	人数(%)							完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
	CR	CRi	nPR	PR	SD	PD	不明		
10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	20.0 (2.5-55.6)	60.0 (26.2-87.8)

CR：Complete Remission(完全寛解)

CRi：CR with incomplete marrow recovery(不完全骨髓回復CR)

PR：Partial Remission(部分寛解)

nPR：nodular PR

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(進行)

a CRi 以上

b 二項確率に基づく正確な割合の95%CI

c PR 以上

4 無増悪生存期間*：副次評価項目

観察期間中、増悪イベントがみられず、無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は算出できなかった。

なお、観察期間の中央値は12.6ヵ月(範囲：2.6-21.7ヵ月)であった。

* 本剤の投与開始から、原疾患の進行、再発/再燃、又は死亡までの期間

5 全生存期間**：副次評価項目

観察期間中、増悪イベントがみられず、全生存期間の中央値(50%OS)は算出できなかった。

なお、観察期間の中央値は12.6ヵ月(範囲：2.6-21.7ヵ月)であった。

** 本剤の投与開始から死亡までの期間

6 安全性：副次評価項目

副作用が10人全員(100.0%)に発現した。主な副作用は、CD4リンパ球減少10人(100.0%)、好中球数減少10人(100.0%)であった。重篤な副作用が2人(20.0%)に発現し、肺炎/細菌感染が1人、サイトメガロウイルス感染/胃腺癌が1人にみられた。投与中止に至った副作用が好中球数減少で1人(10.0%)に発現した。また、死亡例はみられなかった。

本試験における副作用の発現状況はp.85を参照。

2. 海外第3相臨床試験(O2CLLⅢ試験)¹⁵⁾(海外データ)

15) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(O2CLLⅢ試験)

1 試験概要

目 的: 治療が必要である未治療のB細胞性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)を対象に、奏効率と無増悪生存期間を指標とした一次治療としての有効性について、クロラムブシル^{*}に対する本剤の優越性を検証する。

試験デザイン: 多施設共同オープン無作為化並行群間試験

対 象: 治療を必要とする未治療B細胞性慢性リンパ性白血病患者319人(Binet分類による臨床病期B又はC)

ベンダムスチン群: 162人、クロラムブシル群: 157人

主な選択基準: B細胞性慢性リンパ性白血病(CD5、CD23及びCD19及び/又はCD20を発現)と確定診断された75歳以下の未治療成人患者。Binet分類による臨床病期B又はCの治療が必要と判定された患者。

主な除外基準: Richter症候群又は前リンパ球性白血病への転換が認められる患者。

試 験 方 法: ベンダムスチン塩酸塩又はクロラムブシルを以下の用法及び用量で4週間を1サイクルとして最大6サイクル投与した。

ベンダムスチン塩酸塩: 100mg/m²を1、2日目に30分間以上かけて静脈内投与。

クロラムブシル: 0.8mg/kgを1、15日目に経口投与。

評 価 項 目: 主要評価項目—『National Cancer Institute-Working Group(NCI-WG)』の1996年基準¹⁶⁾に従った奏効率、無増悪生存期間

副次評価項目—『NCI-WG』の1996年基準に従った完全寛解率、無増悪期間、奏効期間、全生存期間、Quality of life、安全性など

解 析 方 法: 有効性は3回の中間解析を含む計4回の解析を実施した。主要評価項目の各中間解析では、まず総合効果の奏効率の検定を行い、その結果が統計学的に有意であった場合のみ、無増悪生存期間の検定を行うこととした。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

【効能又は効果】
慢性リンパ性白血病

【用法及び用量】

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

※クロラムブシルは国内未承認薬である。

2 患者背景

患者背景項目		ベンダムスチン群、 人数(%)	クロラムブシル群、 人数(%)
	登録人数	162	157
	有効性解析対象人数 (Intent-to-treat population : ITT)	139	125
	安全性解析対象人数	154	144
性別	男性	98(63.6)	90(62.5)
	女性	56(36.4)	54(37.5)
WHO PS	0	105(68.2)	95(66.0)
	1	43(27.9)	44(30.6)
	2	3(2.0)	4(2.8)
	不明	3(2.0)	1(0.7)
年齢(歳)	平均値±S.D.	63.0±7.7	63.6±8.5
	中央値	63.0	66.0

S.D. : 標準偏差

表中の(%)は安全性解析対象人数に対する割合

3 奏効率* : 主要評価項目 <検証的な解析結果>

NCI-WGの1996年基準に従って判定した総合効果の奏効率は、ベンダムスチン群で67.6%(94/139人)、クロラムブシル群で39.2%(49/125人)であった(Binet分類で補正したCochran-Mantel-Haenszel検定: $p < 0.0001$) (表)。

■ Binet分類別の奏効率 : 主要評価項目

解析対象集団 : ITT

Binet分類	ベンダムスチン群 pts=139	クロラムブシル群 pts=125
病期B	70.4%(69/98人)	46.6%(41/88人)
病期C	61.0%(25/41人)	21.6%(8/37人)
合計	67.6%(94/139人)	39.2%(49/125人)
オッズ比 (95%信頼区間[CI])	0.3005 (0.1799-0.5020)	

pts : 被験者数

(独立評価委員会評価)

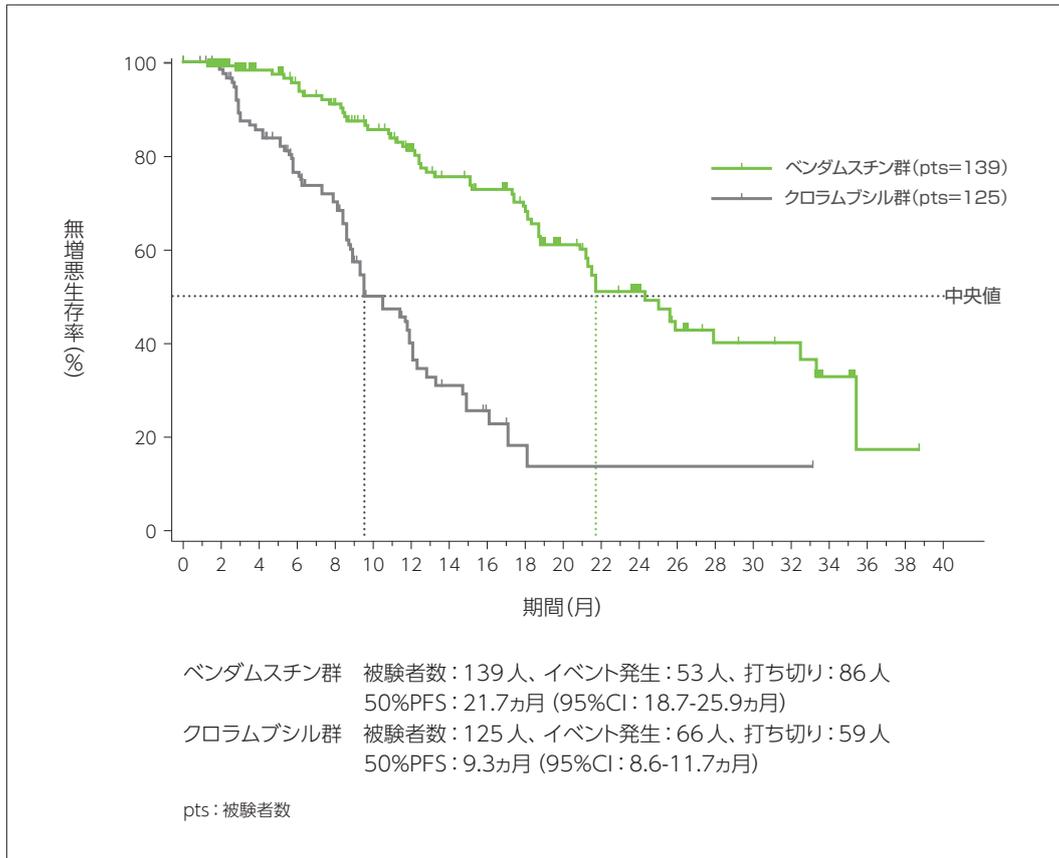
* 最良総合効果がCR、nPR又はPRと判定された症例の割合

4 無増悪生存期間**：主要評価項目<検証的な解析結果>

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)はベンダムスチン群で21.7ヵ月(95%CI: 18.7-25.9ヵ月)、クロラムブシル群で9.3ヵ月(95%CI: 8.6-11.7ヵ月)であった(Binet分類BとCを層とした層別Log-rank検定; $p < 0.0001$) (図)。

■ 無増悪生存期間：主要評価項目

解析対象集団：ITT



** 本剤の投与開始から、原疾患の悪化、再発 / 再燃、又は原疾患と関連する死亡までの期間

5 完全寛解率****：副次評価項目

NCI-WGの1996年基準に従って判定した総合効果の完全寛解率はベンダムスチン群で29.5%(41/139人)、クロラムブシル群で2.4%(3/125人)であった。

**** 最良総合効果がCRと判定された被験者の割合

6 安全性：副次評価項目

■ 有害事象のまとめ

	ベンダムスチン群、人数(%)	クロラムブシル群、人数(%)
安全性評価人数	154	144
有害事象発現人数	135(87.7)	113(78.5)
重篤有害事象発現人数	29(18.8)	17(11.8)
副作用発現人数	124(80.5)	90(62.5)
Grade3/4*の血液毒性	54(35.1)	27(18.8)
Grade3/4*の非血液毒性	64(41.6)	24(16.7)
感染症	62(40.3)	42(29.2)
毒性による中止又は中断	21(13.6)	8(5.6)

* NCI-CTC Version 2.0

■ 主な有害事象

	ベンダムスチン群、人数(%)	クロラムブシル群、人数(%)
血液毒性	90(58.4)	52(36.1)
血小板**	38(24.7)	29(20.1)
好中球**	43(27.9)	23(16.0)
ヘモグロビン**	38(24.7)	20(13.9)
白血球	30(19.5)	4(2.8)
リンパ球	10(6.5)	0(0.0)
非血液毒性		
全身症状	56(36.4)	33(22.9)
胃腸	49(31.8)	32(22.2)
皮膚	44(28.6)	24(16.7)
感染症/発熱性好中球減少症	41(26.6)	18(12.5)
肺	20(13.0)	18(12.5)
疼痛	17(11.0)	14(9.7)
代謝/臨床検査	24(15.6)	6(4.2)
神経	14(9.1)	14(9.7)
肝臓	14(9.1)	11(7.6)
心血管(一般)	16(10.4)	7(4.9)
アレルギー/免疫	15(9.7)	7(4.9)
筋骨格	7(4.5)	9(6.3)
腎/泌尿器	13(8.4)	3(2.1)

** NCI Working Group(1996)基準

重篤な有害事象がベンダムスチン群で29人(18.8%)、クロラムブシル群で17人(11.8%)に発現した。このうち、各群で1%以上に発現したものは、ベンダムスチン群では過敏症、肺炎各3人(1.9%)、嘔吐、腫瘍崩壊症候群、胸水各2人(1.3%)、クロラムブシル群では帯状疱疹 2人(1.4%)であった。投与の中止又は中断に至った有害事象がベンダムスチン群で21人(13.6%)、クロラムブシル群で8人(5.6%)に発現した。

死亡はベンダムスチン群で20人、クロラムブシル群で18人報告されたが、いずれの群も因果関係が否定された。

3. 副作用

■ 国内第2相臨床試験で発現した副作用(臨床検査値の異常含む)

副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数	副作用等の種類	発現人数(%)	発現件数
対象人数	10		対象人数	10	
発現人数	10(100.0)	309	発現人数	10(100.0)	309
血液およびリンパ系障害	2(20.0)	5	臨床検査	10(100.0)	183
貧血	1(10.0)	3	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(20.0)	3
発熱性好中球減少症	1(10.0)	2	ヘマトクリット減少	2(20.0)	2
心臓障害	1(10.0)	1	ヘモグロビン減少	2(20.0)	5
動悸	1(10.0)	1	リンパ球数減少	9(90.0)	30
胃腸障害	10(100.0)	30	好中球数減少	10(100.0)	41
腹部不快感	1(10.0)	3	血小板数減少	9(90.0)	24
便秘	7(70.0)	8	赤血球数減少	2(20.0)	2
口内乾燥	1(10.0)	1	網状赤血球数減少	2(20.0)	2
胃炎	1(10.0)	1	体重減少	1(10.0)	1
悪心	8(80.0)	13	白血球数減少	9(90.0)	30
口内炎	2(20.0)	3	血中アルカリホスファターゼ増加	1(10.0)	1
嘔吐	1(10.0)	1	代謝および栄養障害	5(50.0)	16
一般・全身障害および投与部位の状態	6(60.0)	24	食欲減退	5(50.0)	16
疲労	2(20.0)	2	筋骨格系および結合組織障害	1(10.0)	1
倦怠感	5(50.0)	14	筋肉痛	1(10.0)	1
末梢性浮腫	1(10.0)	1	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(10.0)	1
疼痛	1(10.0)	1	胃腺癌	1(10.0)	1
発熱	2(20.0)	6	神経系障害	4(40.0)	6
免疫系障害	1(10.0)	1	体位性めまい	1(10.0)	1
低γグロブリン血症	1(10.0)	1	味覚異常	2(20.0)	4
感染症および寄生虫症	4(40.0)	7	頭痛	1(10.0)	1
結膜炎	2(20.0)	2	精神障害	1(10.0)	1
サイトメガロウイルス感染	1(10.0)	1	不眠症	1(10.0)	1
口腔カンジダ症	1(10.0)	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(40.0)	6
肺炎	2(20.0)	2	咳嗽	1(10.0)	1
細菌感染	1(10.0)	1	鼻漏	1(10.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	1(10.0)	1	上気道の炎症	1(10.0)	2
注入に伴う反応	1(10.0)	1	口腔咽頭痛	2(20.0)	2
臨床検査	10(100.0)	183	皮膚および皮下組織障害	6(60.0)	16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(20.0)	4	ざ瘡様皮膚炎	1(10.0)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(30.0)	6	紅斑	1(10.0)	2
血中アルブミン減少	1(10.0)	1	多形紅斑	1(10.0)	1
血中ビリルビン増加	1(10.0)	1	寝汗	1(10.0)	2
血中クレアチニン増加	1(10.0)	1	そう痒症	3(30.0)	4
血中ブドウ糖増加	1(10.0)	3	発疹	1(10.0)	2
血中免疫グロブリンA減少	3(30.0)	3	斑状丘疹状皮膚疹	3(30.0)	4
血中免疫グロブリンG減少	3(30.0)	3	血管障害	5(50.0)	10
血中免疫グロブリンM減少	3(30.0)	4	高血圧	2(20.0)	3
血中乳酸脱水素酵素増加	1(10.0)	3	静脈炎	2(20.0)	2
血中尿素増加	1(10.0)	1	血管痛	2(20.0)	4
CD4リンパ球減少	10(100.0)	10	血管炎	1(10.0)	1
心電図QT延長	2(20.0)	2			

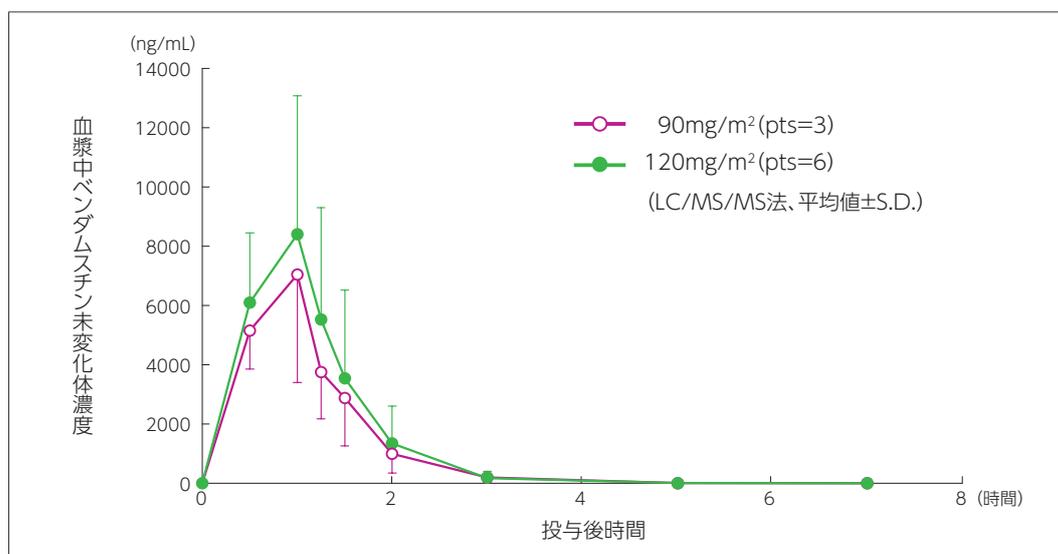
※副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.18.0」に基づき分類した。

1. 血中濃度推移

1 単回投与⁸⁾

日本人患者(再発又は難治性の低悪性度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)に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(図、表)。T_{max}はそれぞれ0.8±0.3時間、0.9±0.2時間と、ほぼ持続注入終了時間であり、投与量における違いはなかった。C_{max}及びAUCは投与量増加に伴って増加した。C_{max}後のt_{1/2}は、両投与群ともほぼ0.5時間であった。

■ 単回投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移



■ 日本人患者における薬物動態パラメータ

Dose (mg/m ²)	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→t} (ng·hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90 (pts=3)	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120 (pts=6)	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±S.D.)

t_{1/2}: 血漿中消失半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0→t}: 血漿中濃度時間曲線下面積、V_z: 分布容積、CL: クリアランス

pts: 被験者数

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

【効能又は効果】

1. 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
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

2. マントル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。

3. 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/m²(体表面積)を1日1回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。

4. 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。

〈外国人データ〉

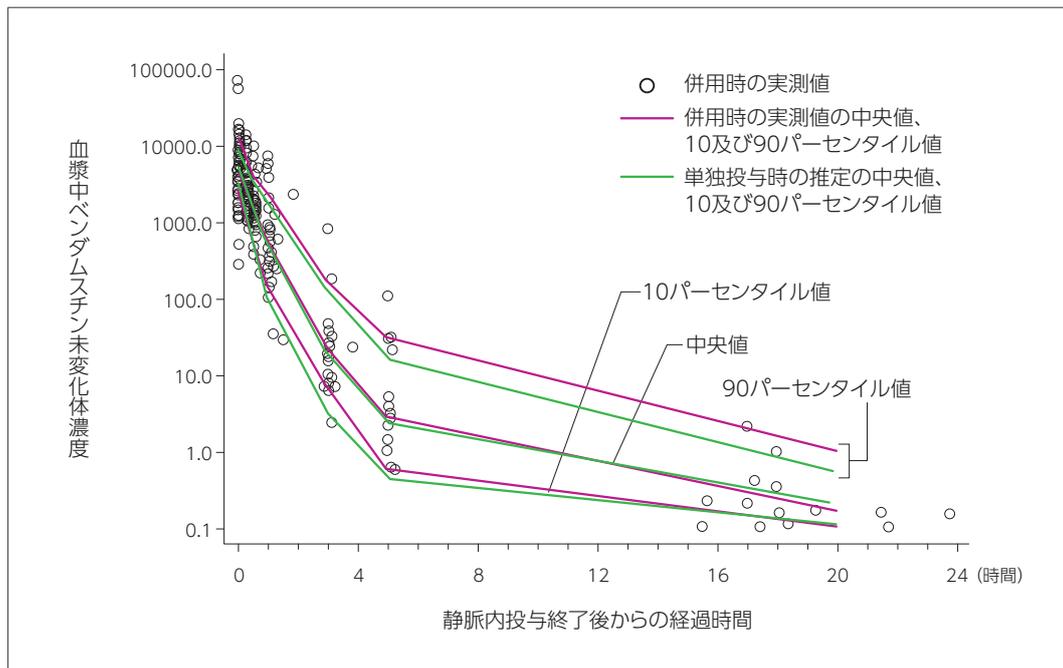
2 併用薬の影響¹⁷⁾

17) Darwish B. S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 73., 1119(2014)
 本試験はテバ社の資金提供により実施した。

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患者を対象に、ベンダムスチン90mg/m²/日をDay1及び2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay1に静脈内投与する海外第3相臨床試験(C18083/3070試験)において、52人の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度を測定し、50パーセンタイル値(中央値)、10及び90パーセンタイル値を算出した。また、ベンダムスチン120mg/m²/日をDay1及び2に静脈内投与した海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)より母集団薬物動態解析モデルを構築し、ベンダムスチン90mg/m²/日の単独投与を行った場合の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の中央値、10及び90パーセンタイル値を推定し、リツキシマブ併用時と比較した。

リツキシマブ併用時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の中央値、10及び90パーセンタイル値の推移は、母集団薬物動態解析モデルから推定した中央値、10及び90パーセンタイル値の推移とほぼ一致した(図)。

■ リツキシマブ併用時と単独投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移



また、ベンダムスチンのクリアランスの推定値を比較したところ、リツキシマブ併用時のクリアランスの中央値は32.9L/h(49人)、単剤投与時のクリアランスの中央値は31.8L/h(78人)であり、両群に有意差は認められなかった(p>0.93、Wilcoxon符号順位検定)。以上の結果から、リツキシマブはベンダムスチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが推測された。

〈外国人データ〉

3 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態¹⁸⁾

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%-70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(表)。

■ 肝機能又は腎機能障害者における単回投与時の薬物動態パラメータ

	t _{1/2} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→t} (ng・hr/mL)
肝・腎機能正常 (pts=12)	28.2 ±15.9	29.6 ±7.2	10780 ±7024	11654 ±10590
肝機能障害 ^{注1} (pts=12)	26.9 ±7.6	29.6 ±4.0	9893 ±3335	8868 ±4260
腎機能障害 ^{注2} (pts=12)	26.4 ±6.4	31.3 ±10.0	9749 ±2542	8013 ±3404

(平均値±S.D.)

注1：総ビリルビン0.5-2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5人を含む、クレアチニンクリアランスが9.05-35.73mL/minの患者

t_{1/2}：血漿中消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0→t}：血漿中濃度時間曲線下面積

pts：被験者数

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意は以下のとおり。

【効能又は効果】

1. 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
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
 - (1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
 - (2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
2. マントル細胞リンパ腫
 - (1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
 - (2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
3. 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/m²(体表面積)を1日1回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。
4. 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。

【使用上の注意】の抜粋

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (4) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (5) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]

〈外国人データ〉

4 加齢による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上のサブグループに分けて本剤の薬物動態パラメータを比較した。その結果、サブグループ間でAUC及びC_{max}に差は認められなかった(表)。

■ 年齢層別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩のC_{max}及びAUC

年齢層	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
16-64歳(pts=54)	5928.41±1473.61	13649.58±4909.64
65-74歳(pts=15)	5904.77±1485.40	14130.89±4446.29
75歳以上(pts=9)	5751.78±543.22	13815.16±2255.13

(平均値± S.D.)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積

〈外国人データ〉

5 体表面積による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について体表面積の四分位値別のサブグループに分けて本剤の薬物動態パラメータを比較した。体表面積の増加に伴う曝露量の増加はみられなかった(表)。

■ 体表面積の四分位値別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩のC_{max}及びAUC

体表面積	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
最小値～第1四分位値 (1.33m ² -1.795m ²) pts=19	5167.38±1180.70	12617.63±4063.50
第1四分位値～中央値 (1.795m ² -2.00m ²) pts=22	5615.53±1067.02	13258.44±3978.72
中央値～第3四分位値 (2.00m ² -2.20m ²) pts=23	6298.58±1679.39	14806.19±6013.08
第3四分位値～最大値 (2.20m ² -2.72m ²) pts=14	6705.90±992.64	14386.71±2930.45

(平均値± S.D.)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積

pts: 被験者数

トリアキシンの使用上の注意は以下のとおり。

【使用上の注意】の抜粋

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

〈外国人データ〉

6 性別による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について性別で本剤の薬物動態パラメータを比較した。AUC及び C_{max} に性差は認められなかった(表)。

■ 性別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩の C_{max} 及びAUC

性別	C_{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
男性(pts=50)	5962.56±1348.45	13495.97±3915.06
女性(pts=28)	5798.00±1478.23	14234.94±5567.41

(平均値±S.D.)

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積
pts: 被験者数

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

【効能又は効果】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
 - (1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
 - (2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
2. マンテル細胞リンパ腫
 - (1) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
 - (2) 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/m²(体表面積)を1日1回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。
3. 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/m²(体表面積)を1日1回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。
4. 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。

2. 分布

1 血漿蛋白結合率(*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro* 試験で約94-96%であり、 α_1 酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80-92%)への結合率が高かった。

2 血液-脳関門通過性(ラット、イヌ)^{20, 21)}

雄ラットに¹⁴C]ベンダムスチンを3mg/kg単回静脈内投与したときの、脳内の放射能濃度は5分後に最高濃度(0.187 μ g salt equiv/g)を示した。そのときの血液中の放射能濃度は8.575 μ g salt equiv/gであった。

また、雌雄ビーグル犬に¹⁴C]ベンダムスチン3.3mg/kg(3.7MBq 又は100 μ Ci/個体)を30分間かけて単回静脈内持続投与したときの、投与1、24、48、168時間後の脳内の放射能濃度はいずれも定量限界以下(<0.02 μ g equiv/g)であった。

3 その他の組織への移行性(ラット)²²⁾

Lister Hooded系ラット(有色)に¹⁴C]ベンダムスチンを3mg/kg単回静脈内投与したとき、投与後5分に大半の組織で平均放射能の最高値が認められた。その時間では、腎臓及び肝臓の放射能が最高であった(血液6.43 μ g salt equiv/g に対して、腎臓34.23 μ g salt equiv/g、肝臓18.62 μ g salt equiv/g)。放射能は広く分布し、その後、全組織から急速に消失した。メラニン(有色皮膚や眼球血管膜)に対する選択的な結合は認められず、関門組織(精巣及び脳)への顕著な取り込みも認められなかった。

3. 代謝

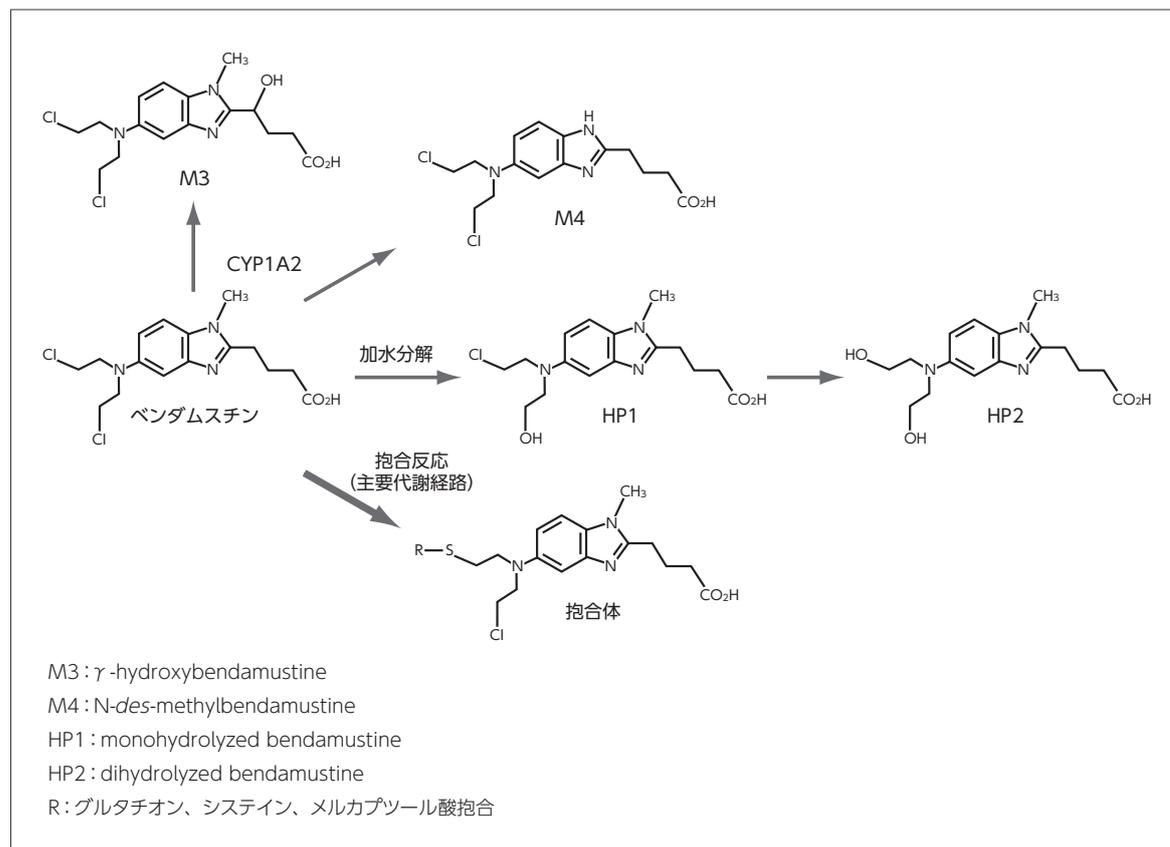
1 代謝部位及び代謝経路^{23, 24)}

本剤は、主としてグルタチオン抱合、システイン抱合、そしてメルカプツール酸抱合の代謝経路を経て代謝されると推定されている。

2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種(*in vitro*)^{25, 26)}

ベンダムスチンの代謝についてイヌ又はヒト肝ミクロソームもしくはS9画分を用いて*in vitro* 試験で検討した結果、主要代謝物であるM3及びM4は主としてCYP1A2により酵素的に生成することが確認されたが、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験でのクリアランスの多くは非酵素的な加水分解によるものであった(図)。

■ ベンダムスチンの推定代謝経路



3 代謝物の活性の有無及び比率^{8, 27)}

1) 代謝物の活性の有無(in vitro)

ベンダムスチン未変化体及び代謝活性物M3、M4のヒトリンパ腫細胞株(SU-DHL-1、SU-DHL-9、Daudi)及びヒト末梢血リンパ球に対する細胞増殖抑制作用を比較すると、M3(γ -hydroxybendamustine)は未変化体とほぼ同じ(約1-1/2)で、M4は未変化体の約1/5-1/15であった。

2) 代謝物の比率

日本人患者(再発又は難治性の低悪性度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)に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン代謝活性物(M3、M4)の平均AUCは、90mg/m²/日でM3は未変化体の4.3%、M4は0.9%であった。120mg/m²/日でM3は未変化体の6.3%、M4は1.2%であった。

4. 排泄

〈外国人データ〉

1 排泄部位及び経路²⁸⁾

28) Dubbelman A.-C. et al. : Drug R D., 13, 17(2013)
本試験はテバ社の資金提供により実施した。

尿及び糞中に排泄される。

2 排泄率²⁹⁾

29) Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010)
本試験はシンバイオ製薬株式会社の資金提供により実施した。

日本人患者(再発又は難治性の低悪性度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)に本剤を点滴静注したとき、未変化体並びにその代謝物M3及びM4の24時間尿中排泄率は、90mg/m²/日群では、それぞれ投与量の3.7%、0.3%及び0.1%であった。120mg/m²/日群では、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった。

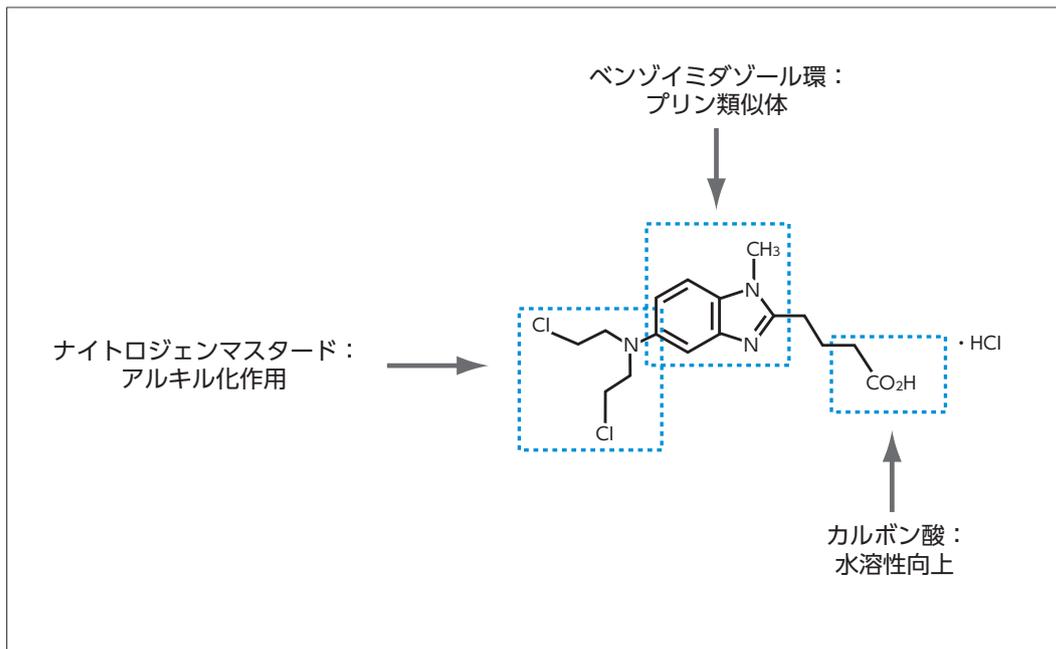
Abstract

Bendamustine is a cytotoxic agent with a novel mechanism of action. This phase I, dose-escalation study evaluated the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of bendamustine in Japanese patients with relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) or mantle cell lymphoma (MCL) without major organ dysfunction. Bendamustine 90 or 120 mg/m² (dose escalation) was administered intravenously over 60 min on days 1 and 2 every 3 weeks for up to three cycles. Nine patients (eight indolent B-NHL and one MCL) received per-protocol treatment, three at 90 mg/m² and six at 120 mg/m². No dose-limiting toxicities were observed; thus, the maximum-tolerated dose was not reached. Grade 3/4 hematologic toxicities were neutropenia (33%) and leukopenia (33%). Non-hematologic toxicities were grade 1/2 and included gastrointestinal events and fatigue. Peak plasma concentrations of bendamustine occurred near the end of infusion in both dose groups and were equivalent to therapeutic concentrations observed *in vitro*. Bendamustine was rapidly eliminated, with a mean elimination half-life (*t*_{1/2}) of 29 min. Plasma concentrations of active metabolites M3 and M4 were approximately 4 and <1% of the plasma concentration of the parent molecule, with *t*_{1/2} of 42 and 33 min, respectively. Two unconfirmed complete responses and six partial responses were observed for an overall response rate (ORR) of 89%. The recommended dose for this schedule in phase II trials is 120 mg/m². The acceptable safety profile and high ORR warrant further investigation of bendamustine in relapsed or refractory indolent B-NHL and MCL. (Clinical Trials.gov ID: NCT00389051). (*Cancer Sci* 2010; 101: 2054-2058)

1. ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能

ベンダムスチン塩酸塩は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して1960年代初めに旧東ドイツで創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である(図)。

■ ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能



トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

【効能又は効果】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【用法及び用量】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

2. マンツル細胞リンパ腫

(1) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

(2) 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。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。

3. 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/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。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。

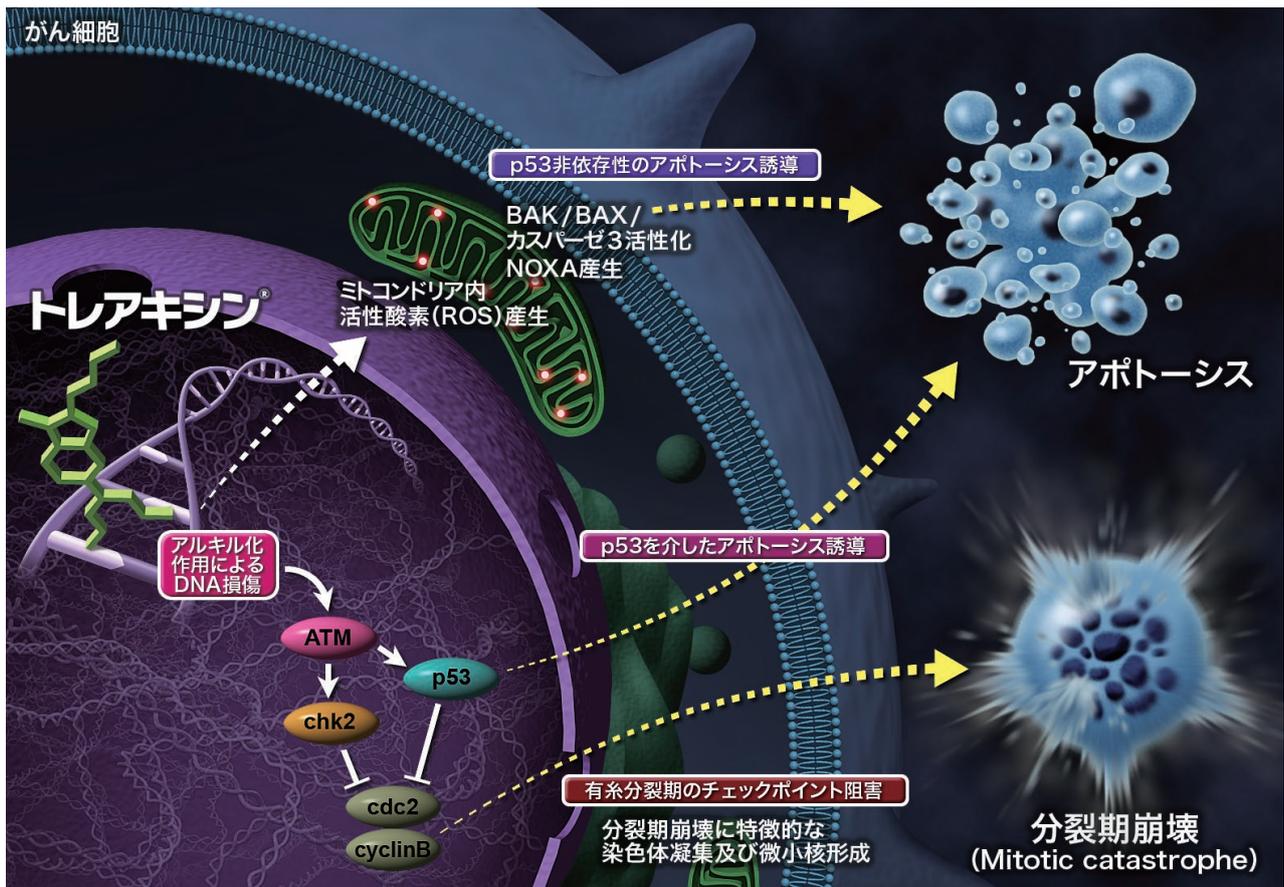
4. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

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。

2. 作用機序

31)Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)
 本文献の著者にセファロン社関連会社の社員が含まれる。

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷³⁰⁾、p53依存性^{31, 32)}及び非依存性^{33, 34)}のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導³¹⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。また、各種薬剤耐性細胞に対しても増殖抑制作用を示す³⁵⁾。



(イメージ図)

1 p53依存性・非依存性なアポトーシスの誘導 (*in vitro*)^{32, 33)}

ベンダムスチン塩酸塩は、多発性骨髄腫由来NCI-H929、RPMI-8226、OPM-2及びU266細胞株において、ATM-Chk2-Cdc2及びATM-p53-p21シグナル経路を活性化し、細胞周期をG2/M期に停止させ、アポトーシスを誘導した。また、慢性リンパ性白血病及びマンテル細胞リンパ腫患者由来細胞において、p53の変異に関わらず、活性酸素種(ROS)を生成し、Noxaの発現量の増加、BAK、BAX及びカスパーゼ3の活性化を介して、アポトーシスを誘導した。

2 有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導 (*in vitro*)³¹⁾

ベンダムスチン塩酸塩は、カスパーゼ阻害剤zVAD-fmkで前処理したドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7/ADR細胞株において、分裂期崩壊に特徴的な染色体凝集及び微小核形成を誘導した。

3 アルキル化作用における特異性：DNA断片化と修復機構の特徴 (*in vitro*)^{30, 31)}

31) Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)
本文の著者にセファロン社関連会社の社員が含まれる。

- 1) ベンダムスチン塩酸塩及びメルファラン、シクロホスファミド活性代謝物、カルムスチン(各薬剤の濃度はIC₅₀値)についてDNA断片化を検討したところ、ベンダムスチン塩酸塩は他剤と比較して短時間で大量にDNA二本鎖を切断し、しかも長時間持続した。
- 2) ヒトNHL由来SU-DHL-1細胞株におけるベンダムスチン塩酸塩及びシクロホスファミド活性代謝物のIC₅₀値に対するDNA修復に関する阻害剤の影響を検討した。ベンダムスチン塩酸塩のIC₅₀値は、DNA修復酵素アプリニック/アピリミジニックエンドヌクレアーゼの阻害剤のmethoxyamineの存在下で1/4に減少したが、シクロホスファミド活性代謝物では影響がみられなかった。一方、DNA修復酵素のO⁶-アルキルグアニン-DNAアルキルトランスフェラーゼの阻害剤O⁶-benzylguanineの存在下では、ベンダムスチン塩酸塩は影響を受けなかったが、シクロホスファミド活性代謝物では1/2に減少した。この結果からベンダムスチン塩酸塩によるDNA切断が他のアルキル化剤と異なる修復機構で修復されていることが示唆された。

4 各種薬剤耐性腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)³⁵⁾

ベンダムスチン塩酸塩の薬剤耐性細胞への影響をドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7 Ad2000細胞株(P-糖タンパク質過剰発現)、ミトキサントロン耐性MCF-7 AdVp細胞株(mitoxantrone-resistance protein/breast cancer-resistance protein[MXR/BCRP]過剰発現)、エトポシド耐性MCF-7 VP細胞株(多剤耐性タンパク質[MRP]過剰発現)、メトトレキサート耐性MCF-7 MTX細胞株(ジヒドロ葉酸還元酵素[DHFR]高含量)、メトトレキサート耐性ヒト急性リンパ性白血病由来CCRF-CEM細胞株(還元型葉酸キャリアー[RFC]欠失)、パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来1A9PTX10細胞株(βチューブリン遺伝子に点変異)、及びドキシソルビシン耐性マウスリンパ球由来D65 Res細胞株(P-糖タンパク質過剰発現)を用いて検討し、耐性細胞株及びその親株のIC₅₀値から相対的耐性値(耐性細胞株におけるIC₅₀値/親株におけるIC₅₀値)を算出した。ベンダムスチン塩酸塩及びドキシソルビシンのMCF-7 Ad2000細胞株に対する相対的耐性値は7.6及び272であり、ベンダムスチン塩酸塩及びミトキサントロンのMCF-7 AdVp細胞株に対する相対的耐性値は8.4及び94であった。P-糖タンパク質又はMXR/BCRP過剰発現株に対して抗腫瘍効果の低下が認められたものの、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値は他剤と比べて小さかった。また、MRP、DHFR、RFC及びβチューブリン等の薬剤耐性機構では、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値に影響を与えなかった。以上より、P-糖タンパク質及びMXR/BCRPの発現によりベンダムスチン塩酸塩の腫瘍増殖抑制作用が減弱する可能性はあるものの、他の抗悪性腫瘍剤との交差耐性を持つ可能性は低いと考えられた。

3. 薬理作用(*in vitro*)^{36, 37)}

<再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫>

ベンダムスチン塩酸塩は、低感受性を示すことが報告されている腫瘍細胞株(COLO205、Jurkat)において50 μ M以上のIC₅₀値を示したのに対して、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マンテル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)では、5 μ M-15.7 μ Mの低いIC₅₀値を示したことから、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)及びマンテル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)に対して比較的低濃度で増殖抑制効果を発揮することが確認された。

■ 腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用(*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ (μ M)
DOHH-2	15.7
KARPAS-422	151.6
Z-138	5.0
REC-1	12.6
COLO205	64.6
Jurkat	50.5

各n=1

<慢性リンパ性白血病>

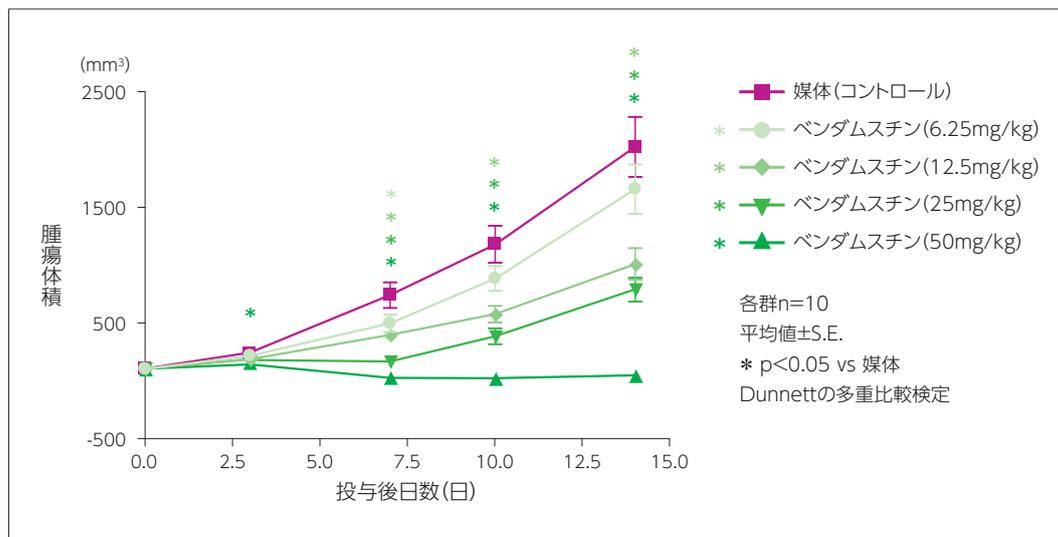
ヒト慢性B細胞性白血病細胞株HG-3及び前リンパ球性白血病細胞株JVM-3に対して濃度依存的な細胞傷害性を示し、72時間培養後のIC₅₀値はそれぞれ22.5 μ M及び31.1 μ Mであった。

4. 抗腫瘍作用(マウス)^{36, 37)}

<再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫>

重症複合免疫不全(SCID)マウスにDOHH-2細胞株を皮下移植後、腫瘍体積が85-160mm³に達した日(Day1)及びDay2に、ベンダムスチン塩酸塩6.25、12.5、25又は50mg/kgを1日1回(計2回)静脈内投与し腫瘍体積を測定したところ、ベンダムスチン塩酸塩に用量依存的な腫瘍増殖の抑制作用が認められた。

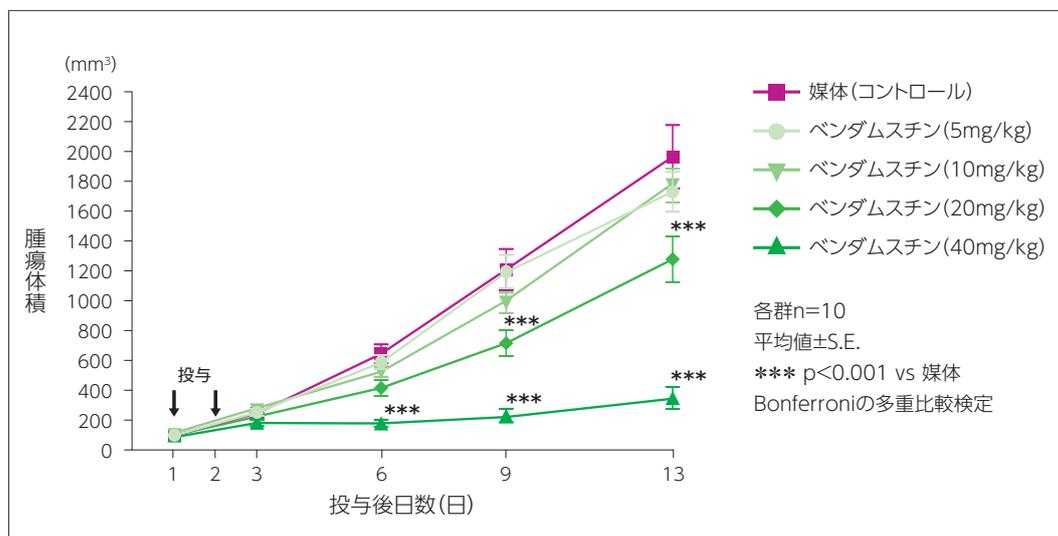
■ DOHH-2異種移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)



<慢性リンパ性白血病>

SCID BeigeマウスにHG-3細胞株を皮下移植後、腫瘍体積が102-109mm³に達した日(Day1)及びDay2に、ベンダムスチン塩酸塩5、10、20又は40mg/kgを1日1回(計2回)静脈内投与し腫瘍体積を測定したところ、用量依存的な腫瘍増殖の抑制作用が認められた。

■ HG-3異種移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)



■ 安全性薬理試験

評価項目	動物種又は系 (投与経路)	投与量	結果
中枢神経系 ³⁸⁾	ラット(iv)	25、50、100 (mg/kg)	25mg/kgの雌1匹に運動失調及び振戦がそれぞれ認められ、最高用量(100mg/kg)の全例で嗜眠がみられた。
心血管系 39、40、41、42)	イヌ摘出プルキンエ 線維 [<i>in vitro</i>]	1.5、4.5、7.5 (μ g/mL)	活動電位パラメータ(振幅、静止電位、最大脱分極速度、活動電位持続時間[APD ₅₀ 、APD ₇₀ 及びAPD ₉₀])に有意な影響はみられなかった。また、早期後脱分極は認められなかった。
	hERG-1カリウム チャンネル発現HEK 293細胞[<i>in vitro</i>]	2、20、200 (μ M)	20及び200 μ MでhERGカリウム電流を用量依存的に阻害した。
	イヌ(iv)	1.65、3.3、6.6 (mg/kg)	最高用量(6.6mg/kg/日)は、心電図に影響を及ぼさなかった。
	麻酔ネコ(iv)	5、10、15、20 (mg/kg)	投与直後に平均35mmHg(10及び15mg/kgで10-30mmHg、20mg/kgで20-60mmHg)の血圧低下がみられた。また高用量ほど長時間にわたり持続的に血圧低下が観察された。
呼吸器系 ⁴²⁾	麻酔ネコ(iv)	10、20 (mg/kg)	10及び20mg/kgで呼吸数が増加した。最高用量(20mg/kg)のみ、呼吸数低下により呼吸停止に至った。
腎/泌尿器系 ⁴³⁾	ラット(iv)	15、20、25 (mg/kg)	最高用量(25mg/kg)で電解質バランスへの影響がみられるとともに、糸球体濾過への遅発性の影響も認められた。

1. 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)^{38, 44)}

動物種	性別	投与方法・経路	概略の致死量	最大非致死量 又は最大耐量
ラット	雄	単回・iv	50mg/kg	25mg/kg
	雌	単回・iv	25mg/kg	<25mg/kg
イヌ	雌雄	漸増法・iv (3-5日間投与)		9.9 mg/kg

2. 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

1 ラット15週間間歇点滴静脈内投与試験⁴⁵⁾

ベンダムスチン塩酸塩を3日間連日(1回30分間)投与したあと18日間の休薬期間の合計21日を1サイクルとし、5サイクルにわたり投与した。それぞれの投与サイクルの投与量は5、10及び15mg/kg/日とした。主要な所見は、用量相関的に観察された体重、白血球、リンパ球、網状赤血球数の減少、腎臓尿細管上皮の巨大核の出現、変性壊死であった。無毒性量は5mg/kg/日未満と判断した。なお、用量制限毒性は腎臓の変性壊死であり、本所見が認められなかった10mg/kg/日が反復投与での最大耐量と判断した。

2 ビーグル犬15週間間歇点滴静脈内投与試験⁴¹⁾

ベンダムスチン塩酸塩を4日間(1回30分間)投与したあと31日間の休薬期間の合計35日を1サイクルとし、3サイクルにわたり投与した。それぞれの投与サイクルの投与量は1.65、3.3及び6.6mg/kg/日とした。6.6mg/kg/日を投与した例には衰弱する個体がみられたのでこの群全例を安楽死させた。1.65及び3.3mg/kg/日の投与では摂餌量の低下と嘔吐、水様便が散発的に観察され、リンパ球数の用量相関的な減少、これに伴う総白血球数の減少も観察された。最大耐量は死亡と重篤な消化管傷害がみられなかった3.3mg/kg/日と判断した。

3. 生殖発生毒性試験(ラット)

1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁴⁶⁾

SDラット(1群:雌雄各25例)にベンダムスチン塩酸塩0、2.5、7.5及び12.5mg/kg/日を2日間(1回30分)投与したあと5日間の休薬期間の合計7日間を1サイクルとして、雄には交配前5週間から交配期間を経て剖検4-5日前まで、雌には交配前3週間から妊娠11日目まで静脈内投与した。7.5及び12.5mg/kg/日では精巣上体及び精巣上体尾部の重量の減少が観察され、12.5mg/kg/日で着床前胚損失率の高値、7.5及び12.5mg/kg/日で着床後胚損失率の高値並びに生存胎児及び同腹児当たり平均生存胎児数の減少がそれぞれ観察された。生殖・胚毒性における無毒性量(NOAEL)は2.5mg/kg/日と判断した。

2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁴⁷⁾

妊娠SDラット(1群:25例)にベンダムスチン塩酸塩0、2.5、5、7.5及び12.5mg/kg/日を妊娠7、8、14及び15日、分娩後7、8、14及び15日の計8回反復静脈内投与した。母動物への影響として、2.5mg/kg/日以上で白血球数及びリンパ球数の低下、並びに病理組織学的所見に関連する腎臓相対重量の増加、7.5mg/kg/日以上で摂餌量の減少並びに体重増加抑制、12.5mg/kg/日で好塩基球数の低下と網状赤血球数及び好中球数の増加が観察された。一方、母動物の平均妊娠期間、平均着床痕及び着床後胚損失数、及び分娩プロセスは、いずれの用量レベルでも影響を受けなかった。F1出生児では、12.5mg/kgで離乳期の体重低下が観察された。F2出生児では影響はみられなかった。以上より、母動物への全身毒性に関するNOAELはベンダムスチン2.5mg/kg/日未満、F1出生児では7.5mg/kg/日、F2出生児では12.5mg/kg/日と判断した。

4. その他の特殊毒性 (*in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)

1 遺伝毒性試験^{38、48、49)}

評価項目	系・動物種	判定
復帰突然変異試験	細菌	陽性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	陽性
小核試験	ラット	陽性

2 局所刺激性試験⁵⁰⁾

ウサギの耳介血管の静脈周囲又は動脈内に種々の濃度のベンダムスチン塩酸塩を単回投与し、局所刺激性を検討した結果、静脈周囲投与、動脈内投与でベンダムスチン塩酸塩の刺激性が認められた。

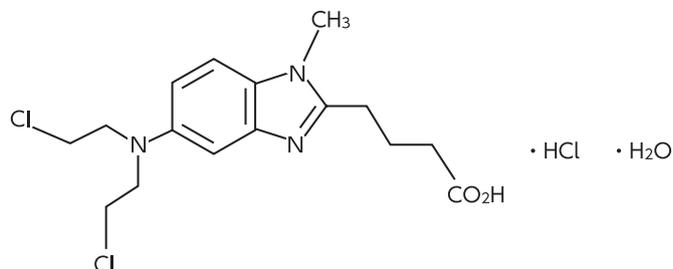
3 がん原性試験⁵¹⁾

本剤はアルキル化作用をもち、「広く著効を示し延命効果が著しい場合、あるいは腫瘍摘出後の患者に対し補助化学療法や維持・緩解療法として長期使用の可能性」が考えられる抗腫瘍剤には該当しないことからGLP試験は実施していない。しかし、通常のがん原性試験とは異なる試験デザインではあるが、AB/Jena系マウスにベンダムスチン塩酸塩12.5又は25mg/kg/日を4日間反復腹腔内投与、62.5mg/kg/日を4日間反復経口投与し動物が死亡するまで観察した結果、腹腔内投与では線維形成性腹膜炎のため、マウスの寿命は短縮した。4日間連日62.5mg/kg/日を反復投与したマウスでは肺腺腫、細網肉腫、乳癌の増加がみられ、平均生存期間は58週間であり、腫瘍発現の増加がみられた。

一般名 ベンダムスチン塩酸塩水和物(Bendamustine Hydrochloride Hydrate) (JAN)

化学名 4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式



分子式 $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量 412.74

性状 白色の結晶性の粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水及びアセトンに溶けにくい。

製剤学的事項

1. 製剤の各種条件下における安定性

■ 製剤の安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験 ¹⁾	2-8℃,暗所	ガラスバイアル	12カ月	規格の範囲内。
加速試験 ¹⁾	25℃/60% RH,暗所	ガラスバイアル	6カ月	類縁物質の増加が認められた。
光安定性試験 ²⁾	2-8℃ D65ランプ	ガラスバイアル	200W・h/m ²	類縁物質の増加が認められた。
		ガラスバイアル・紙箱	120万lux・hr以上	規格の範囲内
凍結融解試験 ²⁾	-20℃で2日間凍結後、 25℃/60%RHで2日間 融解を1サイクル、暗所	ガラスバイアル	1サイクル4日間を 3サイクル	規格の範囲内

1)測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、定量

2)測定項目：性状、純度試験、不溶性微粒子、定量

※光安定性試験結果より、製品を光から保護するために包装開封後はバイアルを箱に入れて、2～8℃で保存すること。

社内資料

トレアキシンの取扱い上の注意は以下のとおり。

【取扱い上の注意】の抜粋

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて、2～8℃で保存すること。

2. 希釈液の安定性

トリアキシン点滴静注液100mg/4mLを生理食塩液250mLで4種類の濃度に希釈した場合の希釈液の安定性を、室温条件で6時間保存、2-8°Cで24時間保存の条件で評価した結果、含量低下は10%未満であった。以上より、調製後に保存する必要がある場合には、室温保存で6時間以内、2-8°C保存の場合は24時間以内に投与を終了する必要があると考えられる。

■ 保存条件：室温、室内照明下

	測定項目	0時間	3時間	6時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	0.93%	4.21%	7.28%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	94.9%	93.1%
希釈液(2) 0.8mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	0.93%	3.68%	6.32%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	96.4%	94.3%
希釈液(3) 1.2mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	0.97%	3.56%	5.92%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	97.4%	94.8%
希釈液(4) 1.44mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	1.09%	3.55%	5.69%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	97.1%	93.8%

■ 保存条件：2-8°C、暗所

	測定項目	0時間	12時間	24時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	0.95%	1.99%	2.74%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	97.6%	96.4%
希釈液(2) 0.8mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	0.98%	1.97%	2.52%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	100.2%	98.5%
希釈液(3) 1.2mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	1.56%	2.03%	2.63%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	98.1%	99.1%
希釈液(4) 1.44mg/mL	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし
	総類縁物質(%)	1.28%	1.98%	2.53%
	不溶性微粒子	適合	適合	適合
	定量値(残存率：%)	100.0%	98.7%	99.3%

社内資料

トリアキシンの使用上の注意は以下のとおり。

【使用上の注意】の抜粋

9. 適用上の注意

(2) 投与時

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°C保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

取扱い上の注意、包装、関連情報

取扱い上の注意

- 注 意： 1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて、2～8℃で保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

規制区分： 劇薬、処方箋医薬品^注

注 注意一医師等の処方箋により使用すること

貯 法： 遮光、2～8℃保存

使用期限： 外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。

包装

100mg/4mL：1包装あたり1バイアル



関連情報

承認番号： 100mg/4mL 30200AMX00927000

承認年月： 100mg/4mL 2020年9月

国際誕生年月： 2010年7月 (EU commission decision)

薬価基準収載年月： 100mg/4mL 2020年11月

販売開始年月： 100mg/4mL 2021年1月

- 再審査期間： ①再発又は難治性の低悪性度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 (希少疾病用医薬品)
10年(2010年10月27日～2020年10月26日)
②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
①の残余期間(2016年12月19日～2020年10月26日)
③腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
①の残余期間(2019年3月26日～2020年10月26日)
④慢性リンパ性白血病(希少疾病用医薬品)
10年(2016年8月26日～2026年8月25日)

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。

	SYB番号
1)Rasschaert M. et al. : Anticancer Drugs, 18, 587(2007)	SYB00081
2)社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2011002試験)	SYB02193
3)(承認時評価資料)Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470(2017)	SYB01784
4)社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2014001試験)	SYB02193
5)社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)	SYB02187
6)Marcus R. et al. : N. Engl. J. Med., 377, 1331(2017)	SYB01896
7)Hiddemann W. et al. : J. Clin. Oncol.(2018) doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960	SYB02000
8)社内資料(承認時評価資料): 国内第1相臨床試験(2006001試験)	SYB02183
9)社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2007002試験)	SYB02191
10)社内資料(承認時評価資料): 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)	SYB02225
11)社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)	SYB02192
12)Kahl B. S. et al. : Cancer, 116, 106(2010)	SYB00001
13)Sehn L. H. et al. : Lancet Oncol., 17, 1081(2016)	SYB01696
14)社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2012003試験)	SYB02195
15)社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(02CLLⅢ試験)	SYB02188
16)Cheson B. D. et al. : Blood., 87, 4990(1996)	SYB02229
17)Darwish B. S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 73., 1119(2014)	SYB01043
18)社内資料: 海外第1相臨床試験(98B03試験)	SYB02186
19)社内資料: 海外非臨床試験(KLG/06試験)	SYB02184
20)社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-006試験)	SYB02207
21)社内資料: 海外非臨床試験(KLG/05試験)	SYB02208
22)社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-007試験)	SYB02209
23)Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 984(2005)	SYB00101
24)Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 37, 292(2009)	SYB00028
25)社内資料: 海外非臨床試験(KLG/01試験)	SYB02226
26)社内資料: 海外非臨床試験(DM-2008-006試験)	SYB02210
27)Teichert J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59, 759(2007)	SYB00084
28)Dubbelman A.-C. et al. : Drug R D., 13, 17(2013)	SYB00724
29)Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010)	SYB00254
30)Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415(1996)	SYB00140
31)Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)	SYB00062
32)Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245(2008)	SYB00058
33)Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907(2008)	SYB00037
34)Alonso R. et al. : Blood, 114, 1563(2009)	SYB00014
35)社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C7.02試験)	SYB02205
36)社内資料: 国内非臨床試験[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]	SYB02189
37)社内資料: 海外非臨床試験[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]	SYB02190
38)社内資料: 海外非臨床試験(DS-2007-001試験)	SYB02213
39)社内資料: 海外非臨床試験(20010339 PECM試験)	SYB02214
40)社内資料: 海外非臨床試験(RCC 853896試験)	SYB02215
41)社内資料: 海外非臨床試験(0640.98.C2.02試験)	SYB02216
42)Härtl A. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1057(1971)	SYB00266
43)社内資料: 海外非臨床試験(20010337 PGR試験)	SYB02217
44)社内資料: 海外非臨床試験(0640.98.C2.01試験)	SYB02218
45)社内資料: 海外非臨床試験(DS-2006-010試験)	SYB02219
46)社内資料: 海外非臨床試験(DS-2011-016試験)	SYB02220
47)社内資料: 海外非臨床試験(DS-2011-002試験)	SYB02221
48)社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C4.01試験)	SYB02222
49)社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C4.02試験)	SYB02223
50)社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C14.01試験)	SYB02224
51)Güttner J. et al. : Arch. Geschwulstforsch., 43, 16(1974)	SYB00264

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

シンバイオ製薬株式会社

東京都港区虎ノ門3-2-2

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

SymBio Medical Profession 医療関係者向け情報サイト

<https://www.symbio-med-pro.com/>



略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
AUC _(0→t)	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
Bq	becquerel	ベクレル(放射能量の国際単位)
CD4	Cluster of differentiation 4	白血球表面分化抗原：分類番号4
CD8	Cluster of differentiation 8	白血球表面分化抗原：分類番号8
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine(Oncovin®), prednisolone	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの4剤併用化学療法
CI	Confidence Interval	信頼区間
Ci	Curie	キュリー(放射能量の国際単位)
CL	Clearance	クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete Response/Complete Remission	完全寛解
CRu	Complete Response/unconfirmed	不確定完全寛解
CRi	CR with incomplete marrow recovery	不完全骨髄回復CR
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CVP/COP	cyclophosphamide, vincristine(Oncovin®), prednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンの3剤併用化学療法
CYP450	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	East Clinical Oncology Group	米国東部臨床腫瘍研究グループ
FAS	Full Analysis Set	完全解析対象集団
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	国際調和会議
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリンM
iv	Intravenous	静脈注射
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia	慢性リンパ性白血病国際ワークショップ
IWRC	Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCL	Mantle cell lymphoma	マンツル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国・国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	Overall Response Rate	奏効率
p53	protein 53	がん抑制遺伝子
PD	Progressive Disease	増悪
PR	Partial Response	部分寛解
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準の改訂版
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Stable Disease	安定
t _{1/2}	half-life	血漿中消失半減期
T _{max}	Time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vz	Volume of distribution over bioavailability	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO分類	WHO Classification of Tumours	(WHO)血液リンパ系腫瘍の分類法

製造販売元



シンバイオ製薬株式会社

【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
