

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

トリアキシシン[®] 点滴静注液 **100mg/4mL**
TREAKISYM[®] Injection Solution

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル中に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)
一般名	和名:ベンダムスチン塩酸塩水和物(JAN) 洋名:Bendamustine Hydrochloride Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2020年9月18日 薬価基準収載年月日:2020年11月25日 発売年月日:2021年1月12日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:シンバイオ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 http://www.symbio-med-pro.com/

本IFは2020年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 4
 - (1) 和名 …………… 4
 - (2) 洋名 …………… 4
 - (3) 名称の由来 …………… 4
2. 一般名 …………… 4
 - (1) 和名(命名法) …………… 4
 - (2) 洋名(命名法) …………… 4
 - (3) ステム …………… 4
3. 構造式又は示性式 …………… 4
4. 分子式及び分子量 …………… 4
5. 化学名(命名法) …………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 5
7. CAS登録番号 …………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 6
 - (1) 外観・性状 …………… 6
 - (2) 溶解性 …………… 6
 - (3) 吸湿性 …………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 …………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 6
 - (6) 分配係数 …………… 6
 - (7) その他の主な示性値 …………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …………… 6
3. 有効成分の確認試験法 …………… 7
4. 有効成分の定量法 …………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 8
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 8
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 …………… 8
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 8
2. 製剤の組成 …………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 …………… 8
 - (2) 添加物 …………… 8
 - (3) 電解質の濃度 …………… 8
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …………… 8
 - (5) その他 …………… 8
3. 注射剤の調製法 …………… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …………… 8

5. 製剤の各種条件下における安定性 …………… 9
6. 希釈液の安定性 …………… 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …………… 10
8. 生物学的試験法 …………… 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 11
11. 力価 …………… 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 11
14. その他 …………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 12
2. 用法及び用量 …………… 12
3. 臨床成績 …………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 15
 - (2) 臨床効果 …………… 16
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 23
 - (4) 探索的試験 …………… 23
 - (5) 検証的試験 …………… 24
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …………… 24
 - 2) 比較試験 …………… 24
 - 3) 安全性試験 …………… 38
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 38
 - (6) 治療の使用 …………… 38
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) …………… 38
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …………… 38

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …………… 39
2. 薬理作用 …………… 39
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 39
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 41
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 42

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 43
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 43
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 43
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …………… 43
 - (4) 中毒域 …………… 44
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 45

(6) 母集団解析により判明した 薬物体内動態変動要因	45
2. 薬物速度論的パラメータ	46
(1) 解析方法	46
(2) 吸収速度定数	46
(3) バイオアベイラビリティ	46
(4) 消失速度定数	46
(5) クリアランス	46
(6) 分布容積	47
(7) 血漿蛋白結合率	47
3. 吸収	47
4. 分布	47
(1) 血液-脳関門通過性	47
(2) 血液-胎盤関門通過性	47
(3) 乳汁への移行性	47
(4) 髄液への移行性	47
(5) その他の組織への移行性	47
5. 代謝	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	47
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	48
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	48
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	48
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	48
6. 排泄	49
(1) 排泄部位及び経路	49
(2) 排泄率	49
(3) 排泄速度	49
7. トランスポーターに関する情報	50
8. 透析等による除去率	50

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	51
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	51
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	51
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	51
5. 慎重投与内容とその理由	52
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	53
7. 相互作用	54
(1) 併用禁忌とその理由	54
(2) 併用注意とその理由	54
8. 副作用	54

(1) 副作用の概要	54
(2) 重大な副作用と初期症状	55
(3) その他の副作用	56
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	58
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	69
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	69
9. 高齢者への投与	69
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	69
11. 小児等への投与	70
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	70
13. 過量投与	70
14. 適用上の注意	70
15. その他の注意	71
16. その他	71

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	72
(1) 薬効薬理試験	72
(2) 副次的薬理試験	72
(3) 安全性薬理試験	72
(4) その他の薬理試験	72
2. 毒性試験	72
(1) 単回投与毒性試験	72
(2) 反復投与毒性試験	73
(3) 生殖発生毒性試験	74
(4) その他の特殊毒性	74

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	75
2. 有効期間又は使用期限	75
3. 貯法・保存条件	75
4. 薬剤取扱い上の注意点	75
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	75
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	75
(3) 調剤時の留意点について	75
5. 承認条件等	75
6. 包装	76
7. 容器の材質	76
8. 同一成分・同効薬	76
9. 国際誕生年月日	76
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	76
11. 薬価基準収載年月日	76

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	76
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	77
14. 再審査期間	77
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	77
16. 各種コード	77
17. 保険給付上の注意	77

XI. 文献

1. 引用文献	78
2. その他の参考文献	79

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	80
2. 海外における臨床支援情報	80

XIII. 備考

その他の関連資料	82
〈別表〉	82

I. 概要に関する項目

1. 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トル細胞リンパ腫を対象として、2006年10月から第I相臨床試験、2008年1月から第II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トル細胞リンパ腫」を適応症として、トリアキシシン点滴静注用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」の適応症については、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II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トル細胞リンパ腫」並びに「慢性リンパ性白血病」を適応症として、同点滴静注用25mgを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ト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III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III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トル細胞リンパ腫を対象として、BR療法の第II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トル細胞リンパ腫」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。

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及び国際共同第III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試験が2011年から実施された。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。

医療従事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製操作が簡便な製剤として、トリアキシシン点滴静注液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。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. トレアキシンの化学構造及び作用機序

- 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新規DNA作用剤である。(39頁参照)
- 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。(41頁参照)
- 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。(41頁参照)
- 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。(39-40頁参照)

2. トレアキシンの有効性(国内第Ⅱ相臨床試験-2011002試験、2014001試験)

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に対する本剤とリツキシマブ併用療法の完全寛解率は、68.1%(47/69例)であり、奏効率(部分寛解以上の効果の割合)は95.7%(66/69例)であった。30カ月無増悪生存率は71.5%であった。(16-18頁参照)

3. トレアキシンの有効性(参考データ:海外第Ⅲ相臨床試験-NHL 1-2003試験)

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療法の無増悪生存期間中央値は61.4カ月であり、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)群では31.3カ月であった。(24-26頁参照)

4. トレアキシンの有効性(国内第Ⅱ相臨床試験-2007002試験)

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トル細胞リンパ腫患者に対する本剤の奏効率は89.7%(52/58例)、100.0%(11/11例)であった。また、無増悪生存期間の中央値は21.1カ月であった。(18-20頁参照)

5. トレアキシンの有効性(参考データ:海外第Ⅲ相臨床試験-SDX-105-03試験)

リツキシマブ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%(75/100例)であった。(20-22頁参照)

6. トレアキシンの有効性(国際共同第Ⅲ相試験-GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の濾胞性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[主要解析時点での有意水準両側0.012])であった。

また、部分集団解析で本剤とオビヌツズマブ併用療法の本剤とリツキシマブ併用療法に対する無増悪生存期間のハザード比は0.61(95%信頼性区間:0.43-0.86)であった。(29-32頁参照)

7. トレアキシンの有効性(参考データ:海外第Ⅲ相試験-GADOLIN試験)

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中央値は未達であり、本剤単剤療法では14.9カ月であった。(32-35頁参照)

8. トレアキシンの有効性(国内第Ⅱ相臨床試験-2012003試験)

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例)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。(22頁参照)

I. 概要に関する項目

9. トレアキシンの有効性(参考データ:海外第Ⅲ相臨床試験-02CLLⅢ試験)

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、対照薬のクロラムブシル^注の奏効率39.2%(49/125例)に対して、本剤は67.6%(94/139例)であった。無増悪生存期間中央値はクロラムブシル^注の9.3カ月に対して、本剤では21.7カ月であった。(35-38頁参照)

10. トレアキシンの副作用(一部変更承認時)

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例中69例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

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国内臨床試験の安全性評価対象例78例中78例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

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例中565例(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

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例中10例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。(54-55頁参照)

11. 管理方法

本剤を使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については、「X-5. 承認条件等」の項目を参照すること。

注:国内未承認

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレアキシシ[®] 点滴静注液 100mg/4mL

(2) 洋名

TREAKISYM[®] Injection Solution 100mg/4mL

(3) 名称の由来

ベンダムスチン塩酸塩の米国での販売名である「TREANDA」と製造販売元であるシンバイオ製薬株式会社(SymBio)から命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベンダムスチン塩酸塩水和物(JAN)

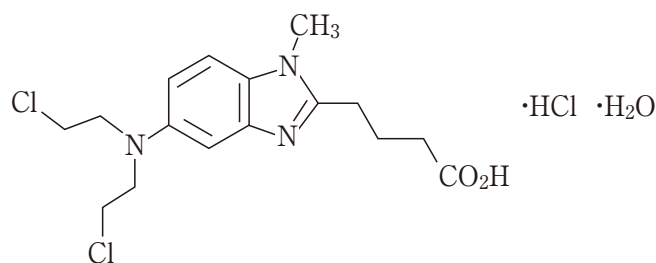
(2) 洋名(命名法)

Bendamustine Hydrochloride Hydrate(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：412.74

5. 化学名(命名法)

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

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: SyB L-0501

7. CAS登録番号

1374784-02-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

やや吸湿性がある。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：145-155℃

(5) 酸塩基解離定数

解離定数(pKa)：4.5~7.24(25℃)

(6) 分配係数

-0.44(オクタノール/水 分配係数)

(7) その他の主な示性値

pH：2.2-3.8

2. 有効成分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⁾	5±3℃ 暗所	ポリエチレン袋で二重包装/ プラスチック缶	60ヵ月	規格の範囲内	
加速試験 ²⁾	25±2℃/ 60±5%RH 暗所	ポリエチレン袋で二重包装/ プラスチック缶	6ヵ月	規格の範囲内	
苛酷試験 ³⁾	温度	85℃	ガラス容器	30日	規格の範囲内
	光	D65ランプ	ガラス容器	30日	含量の低下が認められ30日後に規格外

1) 測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、エンドトキシン、微生物限度

2) 測定項目：性状、含量、類縁物質、水分

3) 測定項目：性状、含量、類縁物質

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィーにより行う。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより行う。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 区別：注射剤(バイアル)
- 2) 性状：無色～黄色の澄明の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

- 1) pH：3.4-4.0(1バイアルを生理食塩液250mLに希釈したとき)
- 2) 浸透圧比：約1.3(1バイアルを生理食塩液250mLに希釈したとき)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量、(2) 添加物

有効成分 (活性成分)	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)

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 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 ² 120万lux・hr以上	類縁物質の増加が認められた
		ガラスバイアル・紙箱		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。

6. 希釈液の安定性

トレ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℃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℃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	無色澄明の液	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	無色澄明の液	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	無色澄明の液	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	無色澄明の液	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%

IV. 製剤に関する項目

保存条件：2-8℃、暗所

	測定項目	0時間	12時間	24時間
		希釈液 (1) 0.4mg/mL	外観	無色澄明の液
	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	無色澄明の液	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	無色澄明の液	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	無色澄明の液	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%

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) 輸液ライン中での接触混合時の他剤との配合変化

他剤との配合は推奨できないが、他剤に連続して本剤を投与する際に輸液ライン中での接触が想定されるため配合変化について検討した。

試験方法：本剤を生理食塩液で希釈して全量を50mLまたは250mLに調製した(投与液)。室温、室内散光下で投与液に下記に示す薬剤を用法・用量に従って規定量を配合し、配合直後及び10分後の外観、ベンダムスチン塩酸塩の含量を測定し、残存率(%)を算出した。

結果：下記の薬剤とは、配合10分後までは試験項目に変化が認められなかった。

配合薬剤名 (一般名)	試験項目	測定ポイント			
		50mL*		250mL*	
		配合直後	10分後	配合直後	10分後
カイトリル注3mg (グラニセトロン塩酸塩)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率(%)**		99.3		100.0
デカドロン注射液6.6mg (デキサメタゾン リン酸エステルナトリウム)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率(%)**		100.1		101.5
アロキシ静注0.75mg (パロノセトロンリン酸塩)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率(%)**		96.9		102.1
ソル・メドロール静注用500mg (メチルプレドニゾン コハク酸エステルナトリウム)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率(%)**		97.4		91.4
ポララミン注5mg (<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	残存率(%)**		100.7		98.4

*生理食塩液に希釈、**ベンダムスチン塩酸塩の残存率

(2) 輸液で希釈した場合の配合変化

本剤の生理食塩液での希釈以外は推奨できないが、各種輸液で希釈した場合の配合変化について検討した。

試験方法：本剤2バイアルを各種輸液で希釈し全量を250mLに調製した(投与液)。投与液を室温、室内散光下で、1時間後、2時間後、3時間後及び6時間後の外観、pH、浸透圧比、ベンダムスチン塩酸塩の含量を測定し、残存率(%)を算出した。

※配合した輸液の有効成分については測定せず。

IV. 製剤に関する項目

結果：電解質のみを含むラクテック注では2時間後には残存率93.0%まで、糖類を含むソルデム3A輸液では3時間後で残存率が92.3%まで低下した。また、ビーフリード輸液では1時間後に残存率が71.9%、メイロン静注8.4%では1時間後に残存率が37.1%まで低下した。

配合輸液名	試験項目	測定ポイント				
		配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後
ラクテック注 日本薬局方 L-乳酸ナトリウム リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.13	5.13	5.12	5.13	5.12
	浸透圧比	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	残存率(%)**		95.0	93.0	91.3	86.2
ソルデム3A ブドウ糖-電解質液 (維持液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.01	5.00	4.99	4.99	4.97
	浸透圧比	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
	残存率(%)**		97.0	94.6	92.3	85.6
ビーフリード輸液 ビタミンB1・糖・ 電解質・アミノ酸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.64	6.61	6.58	6.57	6.55
	浸透圧比	3.5	3.5	3.5	3.5	3.4
	残存率(%)**		71.9	53.5	40.5	17.9
メイロン静注8.4% 日本薬局方 炭酸水素ナトリウム 注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.94	7.99	8.02	8.03	8.07
	浸透圧比	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
	残存率(%)**		37.1	14.0	5.3	0.2

**ベンダムスチン塩酸塩の残存率

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーにより行う。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより行う。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は原薬の純度試験における規格を逸脱する不純物を含まない。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

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

(2) 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。

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

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。

V. 治療に関する項目

(2) 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。

〈解説〉

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。

〈解説〉

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) 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	
	<ul style="list-style-type: none"> ・前サイクル投与量120mg/m²の場合： 90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合： 60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²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	<ul style="list-style-type: none"> ・前サイクル投与量100mg/m²の場合： 75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合： 50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²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。	

〈解説〉

「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」(78例)、「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」(69例)及び「慢性リンパ性白血病」(10例)を対象とした国内臨床試験においてGrade 3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例)、10.8%(17/157例)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。

V. 治療に関する項目

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) 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トル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量 $120\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $90\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $90\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $60\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 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。	
減量 又は 中止	慢性リンパ性白血病の場合	Grade 3 ^注 以上の非血液毒性
	・前サイクル投与量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $75\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $75\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $50\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 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

〈解説〉

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Grade 2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Grade 3以上の非血液毒性を認めた場合には、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。

(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。

〈解説〉

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。[「VIII-14.適用上の注意」の項参照]

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈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〉(2016年12月効能追加)

	相	試験番号	試験の対象 (被験者数)	試験デザイン	薬物動態	有効性	安全性
国内	I	2008002 試験	中高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (9例)	多施設共同非盲検	◎	-	-
	II	2011002 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (59例)、マントル細胞リンパ腫 (10例)	多施設共同非盲検	-	◎	◎
	II	2014001 試験 (2011002 試験追跡調査)	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (59例)、マントル細胞リンパ腫 (10例)	多施設共同非盲検 追跡調査	-	◎	◎
海外	III	NHL 1-2003 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (224例)、マントル細胞リンパ腫 (50例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	◎	◎
	III	C18083/3064/NL/MN 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (187例)、マントル細胞リンパ腫 (37例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	◎	◎

◎：評価資料、-：使用せず

〈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〉

	相	試験番号	試験の対象 (被験者数)	試験デザイン	臨床薬理	有効性	安全性
国内	I	2006001 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (8例)、マントル細胞リンパ腫 (1例)	多施設共同非盲検	◎	◎	◎
	II	2007002 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (58例)、マントル細胞リンパ腫 (11例)	多施設共同非盲検	-	◎	◎
海外	II	SDX-105-01 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (76例)	多施設共同非盲検	-	○	○
	III	SDX-105-03 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (100例)	多施設共同非盲検	○	○	○
	II	SDX-105-02 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (67例)	多施設共同非盲検	-	○	○
	III	93BOP01 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (84例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	○	○
	I	98B03 試験	進行期悪性腫瘍 (37例)	多施設共同非盲検 並行群間比較	○	-	○
	I	BE04 試験	胆管細胞癌 (6例)	非盲検	○	-	○
	I	20BEN D1 試験	進行期悪性腫瘍 (26例)	非盲検	○	-	○
	I	20BEN03 試験	進行期悪性腫瘍 (15例)	非盲検	○	-	○
	I	98B02 試験	進行期悪性腫瘍 (18例)	非盲検	○	-	○
	I	98B02W 試験	進行期悪性腫瘍 (12例)	非盲検	-	-	○
	I/II	99CLL2E(BG) 試験	慢性リンパ性白血病 (15例)	非盲検	-	-	○
	I/II	99CLL2E(DE) 試験	慢性リンパ性白血病 (16例)	多施設共同非盲検	-	-	○
	III	02CLL III試験	慢性リンパ性白血病 (154例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	-	○
	III	94BP01 試験	多発性骨髄腫 (89例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	-	○
	III	96BMF02/1 試験	乳癌 (169例)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	-	○

◎：評価資料、○：参考資料、-：使用せず

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉(2018年7月用法・用量変更)

	相	試験番号	試験の対象 (被験者数)	試験デザイン	薬物動態	有効性	安全性
国際共同	III	GALLIUM試験	CD20 陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (1401例、日本人129例を含む)	多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較	-	◎	◎

◎：評価資料、-：使用せず

V. 治療に関する項目

〈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〉(2018年7月用法・用量変更)

	相	試験番号	試験の対象(被験者数)	試験デザイン	薬物動態	有効性	安全性
海外	Ⅲ	GADOLIN試験	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(413例)	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較	-	◎	◎

◎: 評価資料、-: 使用せず

〈慢性リンパ性白血病〉(2016年8月効能追加)

	相	試験番号	試験の対象(被験者数)	試験デザイン	有効性	安全性
国内	Ⅱ	2012003 試験	未治療及び先行化学療法(フルダラビンを含まない)再発・難治性の慢性リンパ性白血病(10例)	多施設共同非盲検	◎	◎
海外	Ⅲ	02CLL Ⅲ試験	未治療の慢性リンパ性白血病(154例)	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較	◎	◎
	I/Ⅱ	99CLL2E(DE) 試験	クロラムブシル(プレドニゾン併用/非併用)を含む先行化学療法抵抗性の進行期又は難治性慢性リンパ性白血病(16例)	多施設共同非盲検	◎	◎
	I/Ⅱ	99CLL2E(BG) 試験	クロラムブシルを含む先行化学療法抵抗性の進行期又は難治性慢性リンパ性白血病(15例)	単一施設非盲検	◎	◎
	I	C18093/1039/PK/NL 試験	固形がん(6例)	非盲検	-	○
	Ⅲ	C18083/3070 試験	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(53例)	多施設共同非盲検	-	○

◎: 評価資料、○: 参考資料、-: 使用せず

(2) 臨床効果

〈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) 国内で実施された臨床試験(第Ⅱ相臨床試験-2011002試験)¹⁾

対 象: 未治療の進行期・高腫瘍量^注低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 59例、未治療の造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫 10例(完全解析対象集団)

注: 高腫瘍量の規準はGELF(Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)の規準を参考に設定した

方 法: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日をDay 1及び2に60分かけて点滴静脈内投与、リツキシマブ(遺伝子組換え) 375mg/m²をDay 1(1サイクル目はDay 0)に静脈内投与し、その後少なくとも26日間経過観察する。これを1サイクルとして最大6サイクルまで繰り返し投与した。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: 主要評価項目-『International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma 1999(IWRC)』に従って判定した総合効果の完全寛解率(CR+CRu)

副次評価項目-IWRCに従って判定した総合効果の奏効率(CR+CRu+PR)、『Rivised Response Criteria of Malignant Lymphomas 2007(Revised RC)』に従って判定した総合効果の完全寛解率(CR)及び奏効率(CR+PR)、無増悪生存期間、奏効期間、全生存期間、安全性など

有効性: IWRCに従って施設外効果判定委員会が判定した最良総合効果の完全寛解率は、全病型で68.1%(47/69例、95%信頼区間:55.8%-78.8%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫で67.8%(40/59例、95%信頼区間:54.4%-79.4%)、マントル細胞リンパ腫で70.0%(7/10例、95%信頼区間:34.8%-93.3%)であった。

V. 治療に関する項目

奏効率は、全病型で95.7%(66/69例、95%信頼区間:87.8%-99.1%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫で96.6%(57/59例、95%信頼区間:88.3%-99.6%)、マントル細胞リンパ腫で90.0%(9/10例、95%信頼区間:55.5%-99.7%)であった。

■IWRCに従った最良総合効果：施設外効果判定委員会判定

解析対象集団：完全解析対象集団

病型	対象例数	総合効果、例数 (%)						完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注	奏効率、% (95%信頼区間) ^注
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	68.1 (55.8-78.8)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	67.8 (54.4-79.4)	96.6 (88.3-99.6)
マントル細胞リン パ腫	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	70.0 (34.8-93.3)	90.0 (55.5-99.7)

CR: Complete Response(完全寛解)、CRu: CR 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)
注: 二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間

Revised RCに従って施設外効果判定委員会が判定した最良総合効果の完全寛解率は、全病型で66.7%(46/69例、95%信頼区間:54.3%-77.6%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫で64.4%(38/59例、95%信頼区間:50.9%-76.4%)、マントル細胞リンパ腫で80.0%(8/10例、95%信頼区間:44.4%-97.5%)であり、奏効率はIWRCの結果と同じであった。

■Revised RCに従った最良総合効果：施設外効果判定委員会判定

解析対象集団：完全解析対象集団

病型	対象例数	総合効果、例数 (%)					完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注	奏効率、% (95%信頼区間) ^注
		CR	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	46 (66.7)	20 (29.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	66.7 (54.3-77.6)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	59	38 (64.4)	19 (32.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	64.4 (50.9-76.4)	96.6 (88.3-99.6)
マントル細胞リン パ腫	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	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)
注: 二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間

安全性: 有害事象が69例全例(100%)に発現した。主な有害事象は、白血球数減少(69例、100%)、リンパ球数減少(67例、97.1%)、好中球数減少(65例、94.2%)、CD4リンパ球減少(64例、92.8%)であった。

2) 国内で実施された臨床試験(第Ⅱ相臨床試験-2014001試験)¹⁾

上記第Ⅱ相臨床試験-2011002試験の患者を対象として追跡調査を実施した。

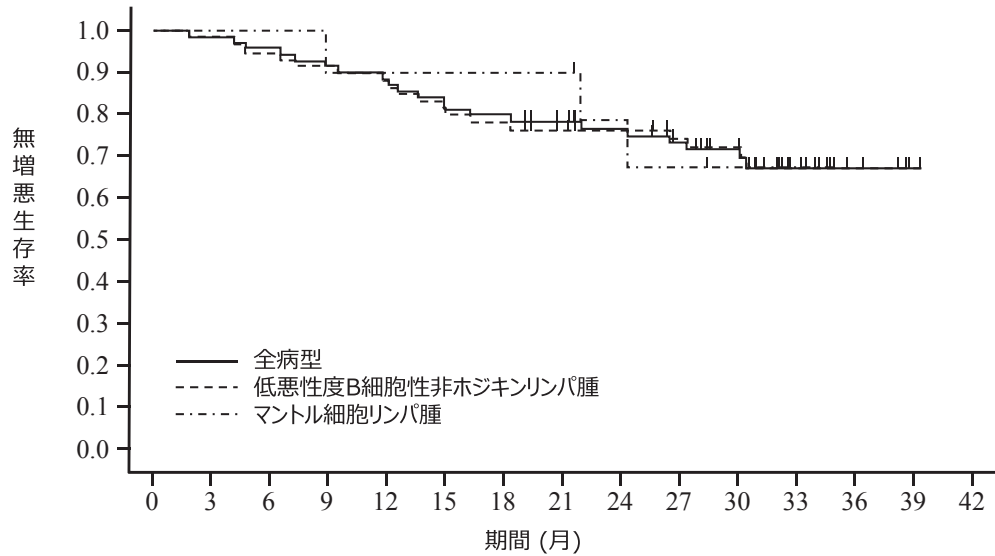
評価: 主要評価項目-IWRCに従って評価した無増悪生存期間*、副次評価項目-全生存期間

有効性: 観察期間中央値30.1カ月(範囲:1.9-39.3カ月)で無増悪生存期間は中央値に到達せず、30カ月無増悪生存率は全病型で71.5%(95%信頼区間:58.9-80.8%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫で72.1%(95%信頼区間:58.5%-82.0%)、マントル細胞リンパ腫で67.5%(95%信頼区間:29.1%-88.2%)と算出された。

*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

V. 治療に関する項目

解析対象集団：完全解析対象集団



全病型	被験者数：69例、イベント発生数：21例、打ち切り例数：48例
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	被験者数：59例、イベント発生数：18例、打ち切り例数：41例
マンテル細胞リンパ腫	被験者数：10例、イベント発生数：3例、打ち切り例数：7例

観察期間中、死亡は認められなかった。

〈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及びマンテル細胞リンパ腫〉

1) 国内で実施された臨床試験(第Ⅱ相臨床試験-2007002試験)²⁾

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及びマンテル細胞リンパ腫患者
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫：58例、マンテル細胞リンパ腫：11例(完全解析対象集団)

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。

評 価：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—『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

有効性：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例、95%信頼区間：82.0%-96.7%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫89.7%(52/58例、95%信頼区間：78.8%-96.1%)、マンテル細胞リンパ腫100.0%(11/11例、95%信頼区間：71.5%-100.0%)であった。また、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例、95%信頼区間：83.9%-97.6%)、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫91.4%(53/58例、95%信頼区間：81.0%-97.1%)、マンテル細胞リンパ腫100.0%(11/11例、95%信頼区間：71.5%-100.0%)であり、IWRCによる奏効率と同程度であった。

V. 治療に関する項目

■IWRCによる総合効果

解析対象集団：完全解析対象集団

病型	例数	例数 (%)				完全寛解率 ^a 、% (95%信頼区間) ^b	奏効率 ^c 、% (95%信頼区間) ^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細胞性 非ホジキンリンパ腫	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)
マントル細胞リン パ腫	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

■Revised RCによる総合効果

解析対象集団：完全解析対象集団

病型	例数	例数 (%)				完全寛解率 ^d 、% (95%信頼区間) ^b	奏効率 ^c 、% (95%信頼区間) ^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細胞性 非ホジキンリンパ腫	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)
マントル細胞リン パ腫	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

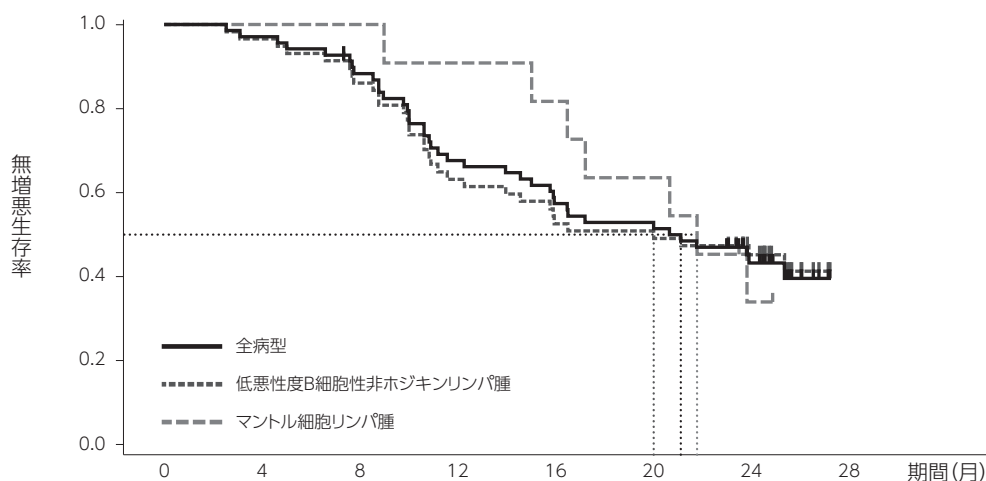
CR：Complete Response(完全寛解)、CRu：Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)、
PR：Partial Response(部分寛解)、SD：Stable Disease(安定)、PD：Progressive Disease(増悪)
a：CRu以上、b：二項確率に基づく正確な95%信頼区間、c：PR以上、d：CR

■無増悪生存期間*

無増悪生存期間の中央値は、全病型21.09カ月、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫19.98カ月、マントル細胞リンパ腫21.75カ月であった。また2年無増悪生存率は、全病型43.3%、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫45.2%、マントル細胞リンパ腫34.1%であった。

*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

解析対象集団：完全解析対象集団



全病型 被験者数：69例、イベント発生数：39例(56%)、打ち切り例：30例(44%)
無増悪生存期間の中央値：21.09カ月(95%信頼区間：15.77- -)

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 被験者数：58例、イベント発生数：32例(55%)、打ち切り例：26例(45%)
無増悪生存期間の中央値：19.98カ月(95%信頼区間：12.25- -)

マントル細胞リンパ腫 被験者数：11例、イベント発生数：7例(64%)、打ち切り例：4例(36%)
無増悪生存期間の中央値：21.75カ月(95%信頼区間：16.46- -)

V. 治療に関する項目

病型	対象例数	無増悪生存率 (%)		無増悪生存例の 観察期間中央値 (月)
		1年 (12月)	2年 (24月)	
全病型	69	67.7	43.3	20.63
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	58	63.3	45.2	18.23
マントル細胞リンパ腫	11	90.9	34.1	21.75

2) 海外で実施された臨床試験(参考データ: 海外第Ⅲ相臨床試験-SDX-105-03試験)³⁾

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の再発が確認された患者100例(完全解析対象集団)

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: 主要評価項目—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 カ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カ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カ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カ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。

有効性:

■ 総合効果(奏効率)

完全解析対象集団全例における総合効果の奏効率は、75.0%(75/100例、95% 信頼区間: 65.34%-83.12%)であった。

解析対象集団: 完全解析対象集団

病型	例数	例数 (%)						奏効率 ^a 、% (95%信頼区間) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	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。

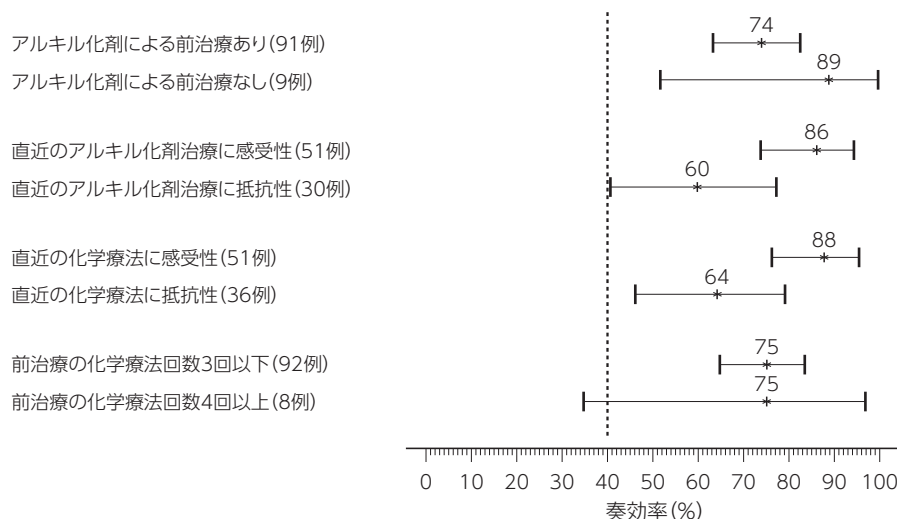
■ ベースライン時の特性による層別奏効率

ほとんどの被験者(91例)はアルキル化剤による前治療を受けており、これらの被験者における奏効率は74%(95%信頼区間: 63.35%-82.31%)であった。直近のアルキル化剤治療に抵抗性を示した30例においても奏効率は60%(95%信頼区間: 40.60%-77.34%)であった。

また、直近の化学療法に感受性を示した51例における奏効率は88%(95%信頼区間: 76.13%-95.56%)、抵抗性を示した36例における奏効率は64%(95%信頼区間: 46.22%-79.18%)であった。

V. 治療に関する項目

解析対象集団：完全解析対象集団



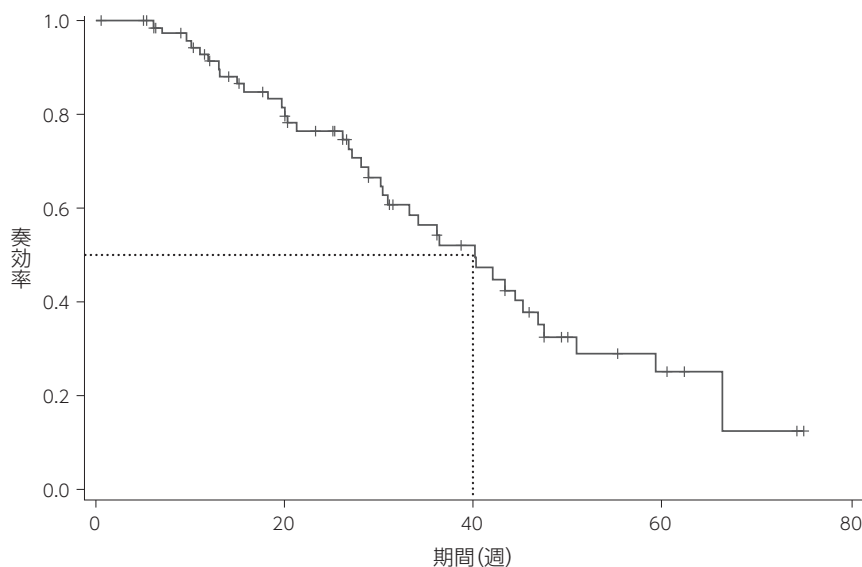
注：各被験者で最良総合効果を合計した。95%信頼区間は繰り返し検定の補正をしない二項分布に基づく正確法を用いて算出した。直近の化学療法又はアルキル化剤の治療でCR又はPRを示した被験者を感受性を有する被験者とし、SD又はPDを示した被験者を抵抗性を有する被験者とした。縦線は、帰無仮説とした臨床的に意味のない効果と規定した値を示す（40%以下、17週時点）。

■ 奏効期間*

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

*：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

解析対象集団：完全解析対象集団



被験者数：75例、イベント発生日数：39例(52%)、打ち切り例：36例(48%)
奏効期間の中央値：40.14週(95%信頼区間：31.00-46.86)

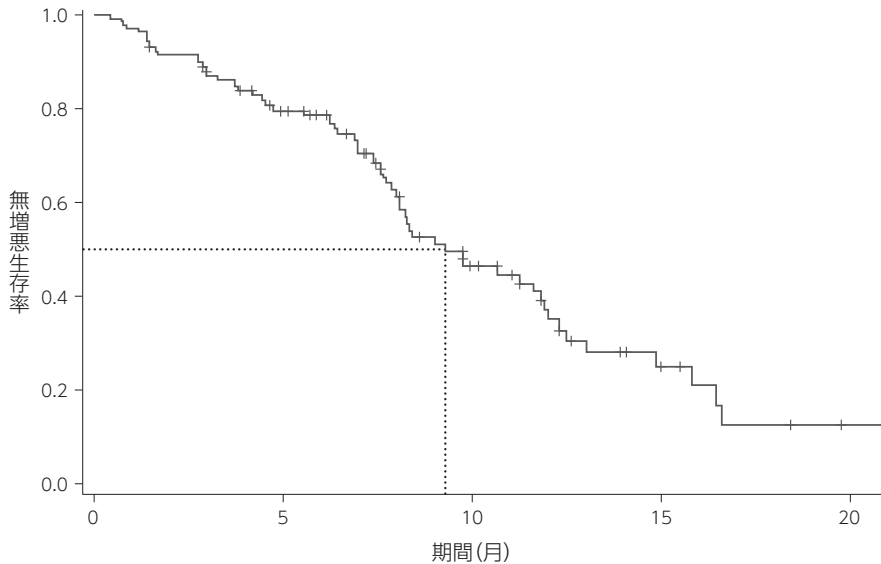
V. 治療に関する項目

■無増悪生存期間^{4)**}

無増悪生存期間の中央値は、9.27カ月(95%信頼区間:8.05-11.93)であった。

**：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

解析対象集団：完全解析対象集団



被験者数：100例、イベント発生例数：57例(57%)、打ち切り例：43例(43%)
無増悪生存期間の中央値：9.27カ月(95%信頼区間：8.05-11.93)

〈慢性リンパ性白血病〉

国内で実施された臨床試験(第Ⅱ相臨床試験-2012003試験)⁵⁾

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例、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(Binet分類による臨床病期B又はC) 2例(完全解析対象集団)

方法：ベンダムスチン塩酸塩100mg/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26日間経過観察する。これを1サイクルとして最大6サイクルまで繰り返し投与した。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：主要評価項目-International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia(IWCLL)guidelineに基づく効果判定による奏効率(CR+CRi+nPR+PR)

副次評価項目-無増悪生存期間、全生存期間、安全性など

有効性：IWCLL guidelineに基づいて効果判定した最良総合効果の奏効率は60.0%(6/10例、95%信頼区間^注:26.2%-87.8%)であった。

解析対象集団：完全解析対象集団

対象例数	最良総合効果判定 例数 (%)							奏効率、% (95%信頼区間 ^注)	完全寛解率、% (95%信頼区間 ^注)
	CR	CRi	nPR	PR	SD	PD	NE		
10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	60.0 (26.2-87.8)	20.0 (2.5-55.6)

CR：Complete Response(完全寛解)、CRi：CR with incomplete marrow recovery(不完全骨髓回復CR)、

PR：Partial Response(部分寛解)、nPR：nodular PR、SD：Stable Disease(安定)、

PD：Progressive Disease(進行)、NE：Not Evaluable(評価不能)

注：二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間

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

安全性：有害事象が10例全例(100%)に発現した。主な有害事象は、CD4リンパ球減少(10例、100%)、好中球減少症(10例、100%)であった。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

〈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) 国内で実施された忍容性試験(国内第I相臨床試験-2006001試験)⁶⁾

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及びマントル細胞リンパ腫患者9例、90mg/m²/日投与群:3例(低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫:2例、マントル細胞リンパ腫:1例)、120mg/m²/日投与群:6例(低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫:6例)(完全解析対象集団)

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:主要評価項目—用量制限毒性の発現例数、副次評価項目—安全性、有効性、薬物動態パラメータ。

用量制限毒性: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用量制限毒性は認められず、120mg/m²/日までの投与量で最大耐量は求められなかった。

有効性:最良総合効果の奏効率は、90mg/m²/日投与群で100.0%(3/3例)、120mg/m²/日投与群で83.3%(5/6例)であった。

解析対象集団:完全解析対象集団

投与群 (mg/m ² /日)	例数	最良総合効果 例数				完全寛解率 ^a %	奏効率 ^b %
		CR	CRu	PR	≤SD		
90	3	0	2	1	0	66.7	100.0
120	6	0	0	5	1	0	83.3
合計	9	0	2	6	1	22.2	88.9

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) 海外で実施されたQT/QTc評価試験(参考データ:海外第III相臨床試験-C18083/3070試験)⁷⁾

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53例に対して、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²投与の15分前(ベースライン)、投与終了直後(C_{max})、投与終了後1時間に心電図を測定(各々3回)した。

QT間隔をFriderica法で補正したQTcFで評価したところ、ベースラインからの変動の平均値は点滴静注終了時、点滴静注終了1時間後において、それぞれ+6.7ms(90%信頼区間:4.3-9.1ms)、+4.1ms(90%信頼区間:1.9-6.3ms)になり、わずかにQTcFに影響する可能性が認められた。しかし、変化の程度は小さく直ちに重大な臨床上の問題につながる可能性は低いと結論した。また、心電図に異常波形の出現は認められなかった。

(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

〈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) 海外で実施された臨床試験(第Ⅲ相臨床試験-NHL 1-2003 試験)⁸⁾

目的: 本剤とリツキシマブ併用(BR)療法の有効性、安全性をリツキシマブ、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1}併用(R-CHOP)療法と比較検討する。

注1: 国内未承認

対象: 未治療の進行期・高腫瘍量^{注2}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

BR群: 274例、R-CHOP群: 275例(無作為化対象集団)

注2: 高腫瘍量の規準はGLSG(German Low-Grade Lymphoma Study Group)の規準を参考に設定した

主な選択規準: 18歳以上で治療が必要な未治療のCD20陽性低悪性度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

主な除外規準: 重篤な心機能または肺機能、肝機能、腎機能障害

試験方法: 下記の用法用量で、BR療法は4週間を1サイクルとして、R-CHOP療法は3週間を1サイクルとして6サイクル(最大8サイクル)投与する。

BR: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日をDay1及び2に静脈内投与し、リツキシマブ375mg/m²をDay1(1サイクル目はDay0)に静脈内投与する。

R-CHOP: リツキシマブ375mg/m²(1サイクル目はDay0)、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を第1日目に静脈内投与し、プレドニゾン100mg/日をDay1-5に連日経口投与する。

主要評価項目: 『WHO効果判定規準』及び『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007(Revised RC)』に従って判定した無増悪生存期間

副次評価項目: 奏効率、全生存期間、無イベント生存期間など

統計手法: 無増悪生存期間の解析は、Kaplan-Meier法による生存曲線を示し、Log-rank検定を行った。

結果:

評価対象集団

無作為化対象集団(BR群274例、R-CHOP群275例)から薬剤を投与されなかった患者を除いて安全性解析対象集団(BR群267例、R-CHOP群252例)とした。

主要評価項目

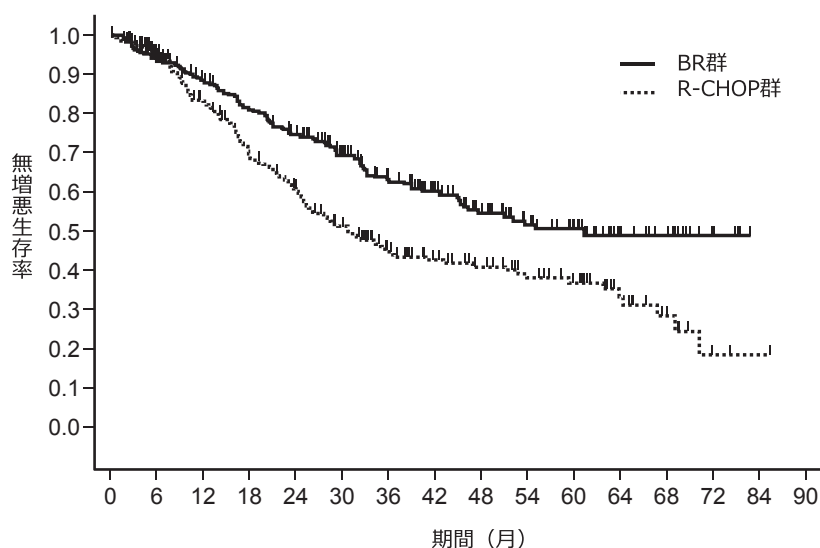
■ 治験責任医師判定による無増悪生存期間*

治験責任医師によるWHO効果判定規準に基づく無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、BR群(274例)61.4カ月(45.3カ月-未到達)、R-CHOP群(275例)31.3カ月(25.4-40.7カ月)であり、ハザード比0.607(99%信頼区間: 0.43-0.86、p<0.0001)であった。^{注3}

注3: 治験実施計画書に事前に規定されていない解析結果に基づくものであるため、R-CHOP群に対する優越性は検証されていない。

*無作為化した日を起算日として、進行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

V. 治療に関する項目



BR群 被験者数：274例、イベント発生数：96例、打ち切り例数：178例
 R-CHOP群 被験者数：275例、イベント発生数：125例、打ち切り例数：150例

■独立評価委員会判定による無増悪生存期間

WHO効果判定規準で評価可能と判断された患者について独立評価委員会で評価したところ、無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)はBR群(182例)30.6カ月(23.6-33.3カ月)、R-CHOP群(171例)23.3カ月(16.5-26.0カ月)であり、ハザード比0.735(99%信頼区間：0.5-1.08、 $p=0.042$)と統計的な優越性は認められなかったが、BR療法が劣る結果ではなかった。

Revised RCで評価可能と判断された患者について独立評価委員会で評価したところ、無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)はBR群(180例)33.1カ月(30.7-43.9カ月)、R-CHOP群(167例)28.2カ月(24.5-32.8カ月)であり、ハザード比0.687(99%信頼区間：0.45-1.05、 $p=0.0329$)と統計的な優越性は認められなかったが、BR群が劣る結果ではなかった。

副次評価項目

■奏効率

治験責任医師によるWHO効果判定規準による無作為化対象集団を解析対象とした最良総合効果の奏効率は、BR群88%、R-CHOP群83%($p=0.0938$)と同程度であった。一方、完全寛解率は、BR群43%、R-CHOP群29%($p=0.0009$)とBR群で有意に高くなった。

WHO効果判定規準に従った最良総合効果：治験責任医師

解析対象集団：無作為化対象集団

治療群	対象例数	総合効果、例数 (%)						奏効率、% (95%信頼区間) ^{注1}	完全寛解率、% (95%信頼区間) ^{注1}
		CR	PR	MR	SD	PD	不明		
BR	274	118 (43)	123 (45)	2 (< 1)	5 (2)	6 (2)	20 (7)	88 (83.50-91.56)	43 (37.12-49.16)
R-CHOP	275	81 (29)	147 (53)	8 (3)	5 (2)	1 (< 1)	33 (12)	83 (77.93-87.16)	29 (24.13-35.23)
								$p=0.0938$ ^{注2}	$p=0.0009$ ^{注2}

CR:Complete Response(完全寛解)、PR:Partial Response(部分寛解)、MD:Minimal Response(最小寛解)、SD:Stable Disease(安定)、PD:Progressive Disease(増悪)

注1:95%信頼区間は二項分布に基づき算出

注2:p値はPearsonのカイ二乗検定を用いて算出

V. 治療に関する項目

■全生存期間

データカットオフ時点 (BR群54.3カ月、R-CHOP群49.4カ月) において、BR群で55例、R-CHOP群で47例の死亡を認めたが、全生存期間の中央値を算出することができなかった。

安全性: 安全性解析対象集団における有害事象はBR群(267例)では265例、R-CHOP群(252例)では250例と両群ともに99%以上に認められた。

有害事象のまとめ

	BR群 症例数 (%)	R-CHOP群 症例数 (%)
安全性評価例数	267	252
有害事象発現例数	265(>99%)	250(>99%)
重度有害事象発現例数	175(66%)	224(89%)
副作用発現例数	263(99%)	249(99%)
死亡	55(20%)	47(17%)
重篤な有害事象	101(38%)	103(41%)
有害事象による中止	7(3%)	7(3%)

主な有害事象(発現率:20%以上)

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)	BR群 症例数 (%)		R-CHOP群 症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
対象例数	267		252	
発現例数	264(98.9)	159(59.6)	249(98.8)	221(87.7)
胃腸障害	141(52.8)	19(7.1)	158(62.7)	35(13.9)
口内炎	20(7.5)	4(1.5)	63(25.0)	8(3.2)
嘔吐	113(42.3)	6(2.2)	115(45.6)	11(4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	119(44.6)	28(10.5)	96(38.1)	25(9.9)
発熱	56(21.0)	15(5.6)	55(21.8)	12(4.8)
感染症および寄生虫症	75(28.1)	27(10.1)	94(37.3)	26(10.3)
細菌感染	36(13.5)	10(3.7)	54(21.4)	7(2.8)
臨床検査	244(91.4)	119(44.6)	235(93.3)	205(81.3)
顆粒球数減少	145(54.3)	65(24.3)	182(72.2)	158(62.7)
ヘモグロビン減少	101(37.8)	7(2.6)	145(57.5)	13(5.2)
血小板数減少	75(28.1)	18(6.7)	77(30.6)	15(6.0)
白血球数減少	218(81.6)	95(35.6)	228(90.5)	177(70.2)
トランスアミナーゼ上昇	60(22.5)	4(1.5)	44(17.5)	2(0.8)
神経系障害	45(16.9)	7(2.6)	99(39.3)	13(5.2)
末梢性感覚ニューロパチー	24(9.0)	3(1.1)	78(31.0)	6(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51(19.1)	11(4.1)	59(23.4)	16(6.3)
皮膚および皮下組織障害	108(40.4)	18(6.7)	190(75.4)	95(37.7)
脱毛症	43(16.1)	11(4.1)	179(71.0)	94(37.3)
発疹	71(26.6)	3(1.1)	40(15.9)	2(0.8)

V. 治療に関する項目

2) 海外で実施された臨床試験(第Ⅲ相試験-C18083/3064/NL/MN試験)⁹⁾

目的: 本剤とリツキシマブ併用(BR)療法の有効性、安全性をリツキシマブ、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1)}(R-CHOP)療法又はリツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン^{注1)}(R-CVP)療法と比較検討する。

注1: 国内未承認

対象: 未治療の進行期・高腫瘍量^{注2)}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

BR群: 224例、R-CHOP/R-CVP群: 223例 (無作為化対象集団)

注2: 高腫瘍量の規準はGELF(Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)の規準を参考に設定した

主な選択規準: 18歳以上で治療が必要な未治療のCD20陽性低悪性度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

主な除外規準: 濾胞性リンパ腫(grade 3)又は慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫患者

試験方法: 下記の用法用量で、BR療法は4週間を1サイクルとして、R-CHOP/R-CVP療法は3週間を1サイクルとして6サイクル(最大8サイクル)投与する。

BR: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²をDay 1及び2に静脈内投与し、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与する。

R-CHOP: リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)をDay 1に静脈内投与し、プレドニゾン100mg/日をDay 1-5に連日経口投与する。

R-CVP: リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750又は1000mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)をDay 1に静脈内投与し、プレドニゾン100mg/日をDay 1-5に連日経口投与する。

主要評価項目: 「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)」に従って判定した総合効果の完全寛解率についてBR療法のR-CHOP/R-CVP療法に対する非劣性

副次評価項目: 奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、Quality of life、安全性など

統計手法: 完全寛解率は層別化因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定で解析した。

結果:

評価対象集団

無作為化対象集団から薬剤を投与されなかった患者を除いたBR群221例、R-CHOP/R-CVP群215例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団の内、ベースライン時と投与後1時点以上で独立評価委員会により効果判定された患者及び病勢進行による中止で、治験実施計画書から重大な逸脱が認められなかった患者を評価可能解析対象集団とし、BR群213例、R-CHOP/R-CVP群206例であった。

主要評価項目

独立評価委員会による評価可能解析対象集団の完全寛解率は、BR群が31%(67/213例、95%信頼区間: 25.3%-38.2%)、R-CHOP/R-CVP群が25%(52/206例、95%信頼区間: 19.5%-31.7%)であり、BR群の非劣性(p=0.0225^{注3)}が示された。

注3: 完全寛解率の群間比(BR群対R-CHOP/R-CVP群)を0.88とする非劣性検定の重み付きz統計量に基づき算出

V. 治療に関する項目

投与群別の最良総合効果：独立評価委員会

解析対象：評価可能解析対象集団

投与群	対象例数	総合効果、例数 (%)					完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注	奏効率、% (95%信頼区間) ^注
		CR	PR	SD	PD	不明		
BR	213	67 (31)	139 (65)	6 (3)	1 (< 1)	0 (0)	31 (25.3-38.2)	97 (93.3-98.7)
R-CHOP/R-CVP	206	52 (25)	135 (66)	18 (9)	0 (0)	1 (< 1)	25 (19.5-31.7)	91 (86.0-94.4)

CR：Complete Response(完全寛解)、PR：Partial Response(部分寛解)、

SD：Stable Disease(安定)、PD：Progressive Disease(増悪)

注：95%信頼区間は二項分布に基づき算出

安全性：BR群は221例中221例(100%)に、R-CHOP/R-CVP群は215例中213例(>99%)に有害事象が認められた。

有害事象のまとめ(安全性解析対象集団)

	BR群 症例数 (%)	R-CHOP/R-CVP群 症例数 (%)
安全性解析対象例数	221	215
有害事象発現例数	221 (100%)	213 (> 99%)
重度の (grade 3-5) 有害事象発現例数	130 (59%)	127 (59%)
副作用発現例数	209 (95%)	-
死亡	12 (5%)	9 (4%)
重篤な有害事象発現例数	60 (27%)	49 (23%)
有害事象による中止	10 (5%)	3 (1%)

主な有害事象(発現率：20%以上)

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)	BR群 症例数 (%)		R-CHOP/R-CVP群 症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
対象例数	221		215	
発現例数	221 (100.0)	129 (58.4)	213 (99.1)	125 (58.1)
血液およびリンパ系障害	102 (46.2)	75 (33.9)	101 (47.0)	85 (39.5)
好中球減少症	74 (33.5)	59 (26.7)	85 (39.5)	78 (36.3)
胃腸障害	189 (85.5)	15 (6.8)	183 (85.1)	11 (5.1)
便秘	64 (29.0)	0 (0.0)	90 (41.9)	3 (1.4)
下痢	46 (20.8)	2 (0.9)	49 (22.8)	0 (0.0)
悪心	139 (62.9)	4 (1.8)	102 (47.4)	0 (0.0)
嘔吐	60 (27.1)	7 (3.2)	28 (13.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (69.7)	13 (5.9)	161 (74.9)	8 (3.7)
疲労	113 (51.1)	8 (3.6)	107 (49.8)	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	106 (48.0)	20 (9.0)	108 (50.2)	13 (6.0)
傷害、中毒および処置合併症	69 (31.2)	13 (5.9)	68 (31.6)	14 (6.5)
注入に伴う反応	52 (23.5)	13 (5.9)	45 (20.9)	8 (3.7)
臨床検査	45 (20.4)	13 (5.9)	51 (23.7)	18 (8.4)
代謝および栄養障害	69 (31.2)	10 (4.5)	49 (22.8)	10 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害	86 (38.9)	2 (0.9)	102 (47.4)	8 (3.7)
神経系障害	115 (52.0)	3 (1.4)	142 (66.0)	10 (4.7)
頭痛	47 (21.3)	1 (0.5)	44 (20.5)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	9 (4.1)	1 (0.5)	51 (23.7)	1 (0.5)
精神障害	68 (30.8)	2 (0.9)	76 (35.3)	1 (0.5)
不眠症	37 (16.7)	0 (0.0)	47 (21.9)	0 (0.0)

V. 治療に関する項目

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)	BR群 症例数 (%)		R-CHOP/R-CVP群 症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (40.3)	14 (6.3)	97 (45.1)	4 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	107 (48.4)	2 (0.9)	123 (57.2)	2 (0.9)
脱毛症	8 (3.6)	0 (0.0)	74 (34.4)	1 (0.5)

〈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〉
該当資料なし

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

国際共同臨床試験(第Ⅲ相臨床試験-GALLIUM試験)^{10),11)}

目的: オビヌツズマブ^{注1}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)の有効性と安全性を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)と比較検討する。

注1: オビヌツズマブの承認効能・効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

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例、リツキシマブ/化学療法群: 699例(ITT集団)

主な選択規準: 18歳以上の未治療で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)患者

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Day 1及び2に静脈内投与する。第1サイクルのDay 1にはプレドニゾロン/プレドニゾン^{注2}/メチルプレドニゾロン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Day 1に静脈内投与し、プレドニゾロン/プレドニゾン^{注2}/メチルプレドニゾロン80又は100mg/日をDay 1-5に連日経口投与する。

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Day 1に静脈内投与し、プレドニゾロン/プレドニゾン^{注2}/メチルプレドニゾロン80又は100mg/日をDay 1-5に連日経口投与する。

オビヌツズマブは、1000mgを第1サイクルはDay 1、8、15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mg単剤を2カ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Day 1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カ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。

注2: 国内未承認

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*

* 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

統計手法: 無増悪生存期間は、Kaplan-Meier法を用いて推計し、両側層別Log-rank検定(有意水準0.05)を行う。

V. 治療に関する項目

結果：

評価対象集団

濾胞性リンパ腫患者(1202例、日本人123例を含む；オビヌツズマブ/化学療法群601例、リツキシマブ/化学療法群601例)を有効性解析対象集団とし、ITT集団(1401例)のうち、薬剤を投与された患者(1390例；オビヌツズマブ/化学療法群698例、リツキシマブ/化学療法群692例)を安全性解析対象集団とした。

主要評価項目

■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

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

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

参考データ(部分集団解析^{注3})

■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

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。

注3：プロトコールで事前に規定されていない部分集団解析

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

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

安全性

■安全性解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者

安全性解析対象集団の濾胞性リンパ腫患者における有害事象は下表のようになった。

有害事象のまとめ(安全性解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者)

	オビヌツズマブ/化学療法群 症例数(%)	リツキシマブ/化学療法群症 例数(%)
安全性評価例数	595	597
全有害事象	593 (100)	585 (98)
Grade 3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)

V. 治療に関する項目

■参考データ(部分集団解析): 化学療法として本剤を選択した安全性解析集団^{注4}

化学療法として本剤を選択した安全性解析対象集団(オビヌツズマブ/本剤群又はリツキシマブ/本剤群)における有害事象は下表のようになった。

注4: プロトコ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

有害事象のまとめ(安全性解析対象集団: 本剤投与患者)

	オビヌツズマブ/本剤群 症例数 (%)	リツキシマブ/本剤群 症例数 (%)
安全性評価例数	413	402
全有害事象	413 (100)	391 (97.3)
Grade 3 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 ^{注5} に至った有害事象	66 (16.0)	56 (13.9)
休薬 ^{注6} に至った有害事象	277 (67.1)	235 (58.5)
減量 ^{注7} に至った有害事象	61 (14.8)	55 (13.7)

注5: 本剤を含むすべての治験薬の投与中止

注6: 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

注7: 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)

主な有害事象(発現率: 10%以上)

事象名 (MedDRA/J ver 19.1)	オビヌツズマブ/本剤群 413例 例数 (%)		リツキシマブ/本剤群 402例 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 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)

V. 治療に関する項目

事象名 (MedDRA/J ver 19.1)	オビヌツズマブ/本剤群 413例 例数 (%)		リツキシマブ/本剤群 402例 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
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、胸郭および縦隔障害				
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)

〈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〉

海外で実施された臨床試験(第Ⅲ相臨床試験-GADOLIN試験)¹²⁾

目的: 本剤とオビヌツズマブ^{註1)}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)の有効性と安全性を本剤単剤療法(本剤単剤群)と比較検討する。

注1: オビヌツズマブの承認効能・効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

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例、本剤単剤群: 209例(ITT集団)

主な選択規準: 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カ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

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、1000mgを第1サイクルはDay 1、8、15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mg単剤を2カ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。

V. 治療に関する項目

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*

*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

統計手法：無増悪生存期間中央値はKaplan-Meierを用いて推定し、両側有意水準5%とする層別Log-rank検定を実施。

結果：

評価対象集団

低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例（本剤/オビヌツズマブ群194例、本剤単剤群202例）を有効性解析対象集団とし、ITT集団（413例）のうち、治験薬を投与された患者407例（本剤/オビヌツズマブ群204例、本剤単剤群203例）を安全性解析対象集団とした。

主要評価項目

■中央判定による無増悪生存期間

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

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

参考データ：部分集団解析^{注2}

■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

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

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

注2：プロトコールで事前に規定されていない部分集団解析

V. 治療に関する項目

安全性

安全性解析対象集団における有害事象は下表のようになった。

有害事象のまとめ(安全性解析対象集団)

	本剤/オピヌツズマブ群 症例数 (%)	本剤単剤群 症例数 (%)
安全性評価例数	204	203
全有害事象	202 (99.0)	200 (98.5)
Grade 3 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 ^{注3} に至った有害事象	7 (3.4)	5 (2.5)
休薬 ^{注4} に至った有害事象	121 (59.3)	62 (30.5)
減量 ^{注5} に至った有害事象	39 (19.1)	52 (25.6)

注3: 本剤を含むすべての治験薬の投与中止

注4: 本剤又はオピヌツズマブのいずれか1剤以上の休薬

注5: 本剤の減量 (オピヌツズマブの減量基準は設定されなかった)

主な有害事象(発現率:10%以上)

事象名 (MedDRA/J ver 19.0)	本剤/オピヌツズマブ群 204例 例数 (%)		本剤単剤群 203例 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 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、胸郭および縦隔障害				
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)

V. 治療に関する項目

事象名 (MedDRA/J ver 19.0)	本剤/オビヌズマブ群 204例 例数 (%)		本剤単剤群 203例 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
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

〈慢性リンパ性白血病〉

海外で実施された臨床試験(第Ⅲ相試験-02CLLⅢ試験)¹³⁾

目的: 本剤の有効性、安全性を対照薬のクロラムブシル^注と比較検討する。

注: 国内未承認

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 (Binet分類による臨床病期B又はC)

本剤投与群: 154例、クロラムブシル投与群: 144例(安全性解析対象集団)

主な選択規準: 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

主な除外規準: Richter症候群または前リンパ球性白血病への転換が認められる患者

方法: 本剤又はクロラムブシルを以下の用法・用量で4週間を1サイクルとして最大6サイクル投与する。

本剤: 100mg/m²をDay 1及び2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Day 1及び15に経口投与。

評価: 主要評価項目-総合効果判定の奏効率(NCI Working Groupの1996年規準に基づく最良総合効果がCR、nPR又はPRと判定された症例の割合)、無増悪生存期間

副次評価項目-無増悪期間、奏効期間、全生存期間、Quality of life、安全性

結果:

評価対象集団

安全性解析対象集団から第1サイクル未完了の4例(いずれもクロラムブシル投与群)及び完了したサイクル数が5サイクル未満の30例(各群15例)を除いた264例(本剤投与群139例、クロラムブシル投与群125例)を有効性解析対象集団とした。

主要評価項目

■総合効果

独立評価委員会による総合効果の奏効率は、本剤投与群が67.6%、クロラムブシル投与群が39.2%であり、本剤のクロラムブシルに対する優越性が認められた(p=0.000022、Binet分類で補正したCochrane-Mantel-Haenszel検定)。

V. 治療に関する項目

Binet分類別の総合効果の奏効率(独立評価委員会、解析対象集団：有効性解析対象集団)

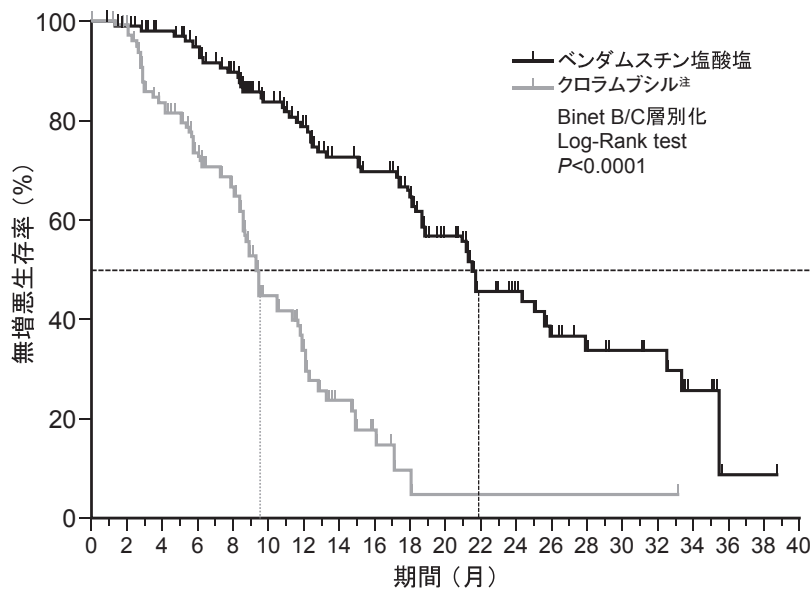
Binet 分類	本剤 (139例)	クロラムブシル (125例)
病期B	70.4%(69/ 98例)	46.6%(41/ 88例)
病期C	61.0%(25/ 41例)	21.6%(8/ 37例)
合計	67.6%(94/139例)	39.2%(49/125例)
オッズ比 (95%信頼区間)	0.3005 (0.1799-0.5020)	

■無増悪生存期間*

無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、本剤投与群が21.7カ月(18.7-25.9カ月)、クロラムブシル^注投与群が9.3カ月(8.6-11.7カ月)であり、本剤投与群で有意に長くなった(p<0.0001、Log-rank検定)。

*治験薬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

注：国内未承認



Kaplan-Meier法による無増悪生存期間(独立評価委員会、解析対象集団：有効性解析対象集団)

本剤 被験者数：139例、イベント発生：53例、打ち切り：86例

クロラムブシル 被験者数：125例、イベント発生：66例、打ち切り：59例

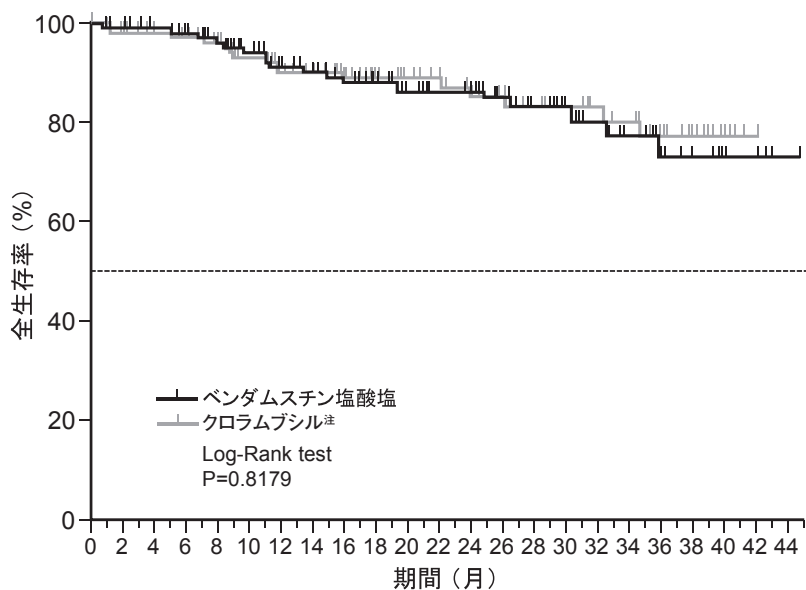
副次評価項目

■生存期間**

カットオフ日までに合計37例(本剤：20例、クロラムブシル：17例)が死亡したが、生存期間の中央値は推定できず、両群間で生存期間に差を認められなかった。

**治験薬の投与開始から理由を問わない死亡までの期間

V. 治療に関する項目



Kaplan-Meier法による全生存期間（独立評価委員会、解析対象集団：有効性解析対象集団）

本剤 被験者数：139例、イベント発生：20例、打ち切り：119例

クロラムブシル 被験者数：125例、イベント発生：17例、打ち切り：108例

■安全性

本剤の有害事象は154例中135例(87.7%)に認められ、主な有害事象は血液毒性の90例(58.4%)であった。

有害事象のまとめ

	本剤 症例数 (%)	クロラムブシル ^注 症例数 (%)
安全性評価例数	154	144
有害事象発現例数	135 (87.7%)	113 (78.5%)
重篤有害事象発現例数	29 (18.8%)	17 (11.8%)
副作用発現例数	124 (80.5%)	90 (62.5%)
Grade 3/4*の血液毒性	54 (35.1%)	27 (18.8%)
Grade 3/4*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

注：国内未承認

主な有害事象

	本剤	クロラムブシル ^注
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%)

V. 治療に関する項目

	本剤	クロラムブシル ^注
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) 規準

注：国内未承認

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

〈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〉

[特定使用成績調査(全例調査)]

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。

登録症例数は583例であり、全症例の調査票を収集した。

安全性評価対象例583例中565例(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例)、悪心19.4%(113例)、発熱11.0%(64例)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例)、好中球数減少61.4%(358例)、白血球数減少60.0%(350例)、血小板数減少42.7%(249例)、C-反応性蛋白増加12.3%(72例)等であった。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例数のうち、適応外疾患症例4例、前治療歴のない症例2例及び有効性未評価症例80例の計86例を除外した497例であり、奏効率は69.4%(345/497例)、完全寛解率は40.8%(203/497例)であった。

〈慢性リンパ性白血病〉

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

〈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〉

承認条件に基づき上記特定使用成績調査(全例調査)を実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキル化剤(ナイトロジェンマスタード類)

シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メルファラン

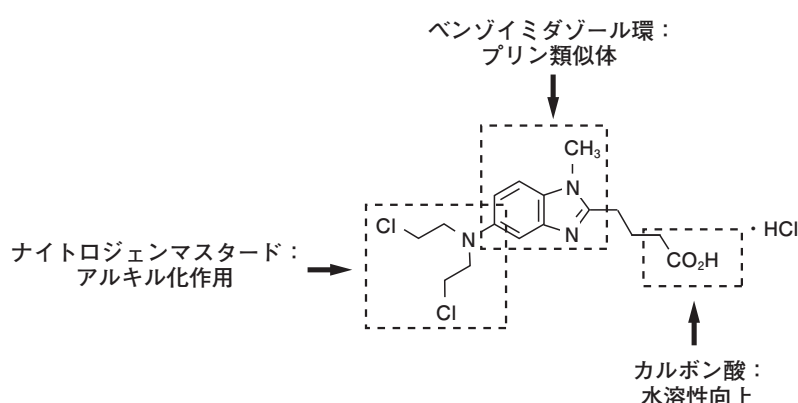
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。

ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能



2. 細胞増殖抑制作用の特徴

①細胞増殖抑制の活性プロファイル^{14),15)}

ベンダムスチン塩酸塩の細胞増殖抑制作用をNCIのヒト腫瘍細胞株パネル(55種)を用いて検討し、活性プロファイルを他の抗悪性腫瘍剤(全175種)と比較(NCI COMPARE統計学的解析プログラム)した。クロラムブシル、シクロホスファミド活性代謝物及びメルファラン等のアルキル化剤の間では相関係数が0.762-0.934であったのに対して、ベンダムスチン塩酸塩と他のアルキル化剤との相関係数が0.542-0.792と小さいことから既存のアルキル化剤とは異なる作用機序を有する可能性が示唆された。

②各種薬剤耐性腫瘍細胞に対する増殖抑制作用¹⁶⁾

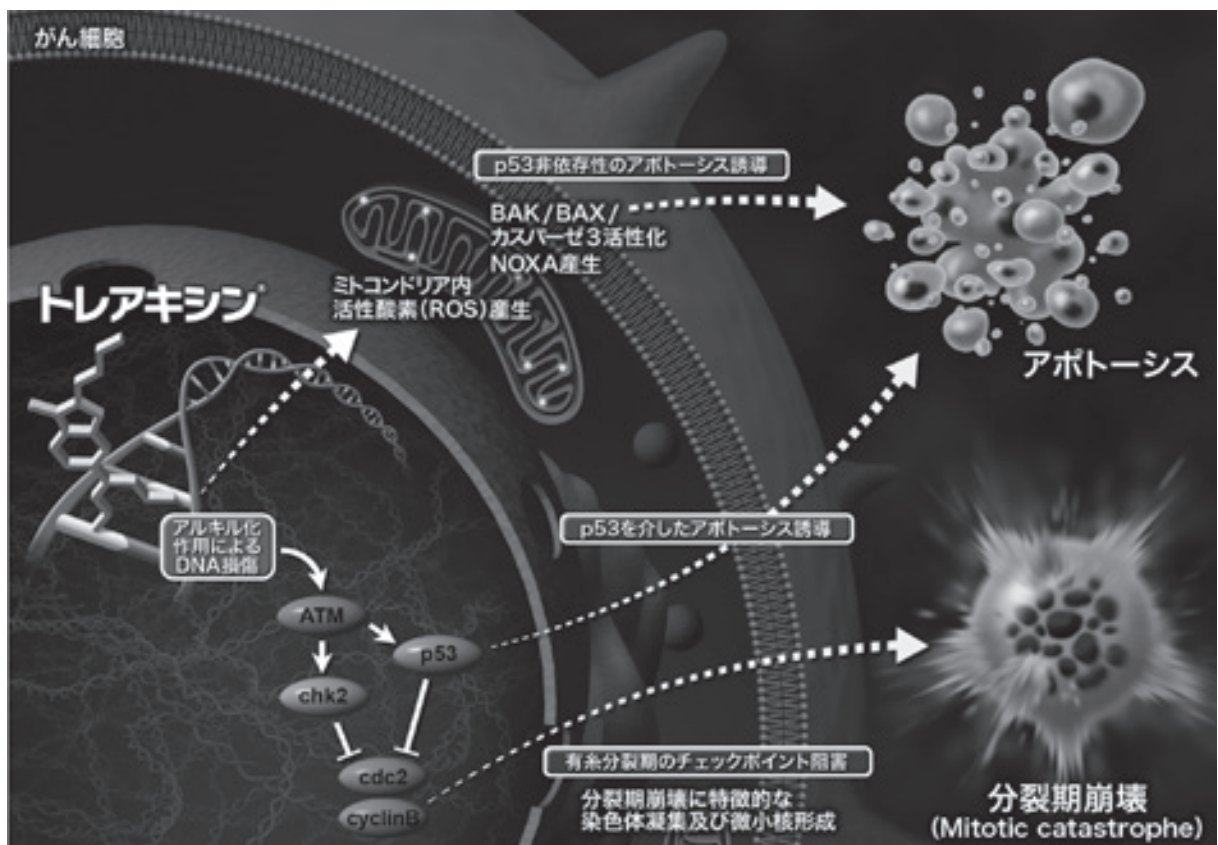
ベンダムスチン塩酸塩の薬剤耐性細胞への影響をドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7 Ad2000細胞株(P-糖蛋白質(P-gp)過剰発現)、ミトキサントロン耐性MCF-7 AdVp細胞株(mitoxantrone-resistance protein/breast cancer-resistance protein(MXR/BCRP)過剰発現)、エトポシド耐性MCF-7 VP細胞株(多剤耐性蛋白質(MRP)過剰発現)、メトトレキサート耐性MCF-7 MTX細胞株(ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)高含量)、メトトレキサート耐性CCRF-CEM細胞株(還元型葉酸キャリアー(RFC)欠失)、パク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-gp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-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-gp又はMXR/BCRP過剰発現

VI. 薬効薬理に関する項目

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-gp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. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し¹⁷⁾、p53依存性^{15)、18)}及び非依存性^{19)、20)}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¹⁵⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。



(イメージ図)

①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^{15)、17)}

- I) 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。
- II) 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見られなかった。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。

VI. 薬効薬理に関する項目

②p53依存性・非依存性のアポトーシス(apoptosis)の誘導^{18), 19)}

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ト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。

③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(mitotic catastrophe)の誘導¹⁵⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 薬理作用(*in vitro*)^{21), 22)}

〈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〉

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)、マント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)及びマント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ベンダムスチン塩酸塩の増殖抑制作用 (*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。

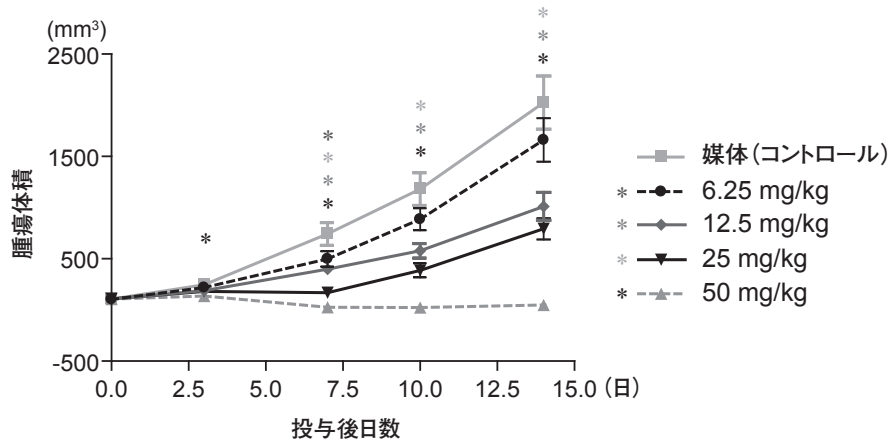
VI. 薬効薬理に関する項目

2. 抗腫瘍効果(*in vivo*)^{21), 22)}

〈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〉

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(Day 1)及びDay 2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。

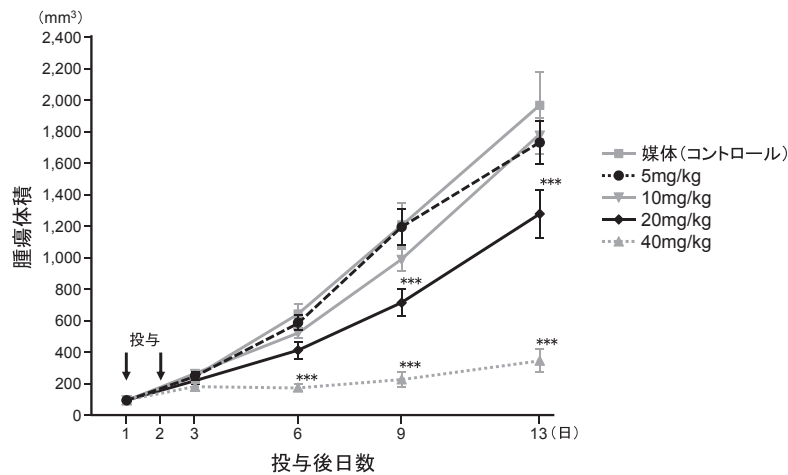
DOHH-2 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)



(各群n=10、平均値±標準誤差、*P<0.05 vs 媒体、Dunnettの多重比較検定)

〈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(Day 1)及びDay 2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。



(各群n=10、平均値±標準誤差、***P<0.001 vs 媒体、Bonferroniの多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

[「Ⅶ.1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照]

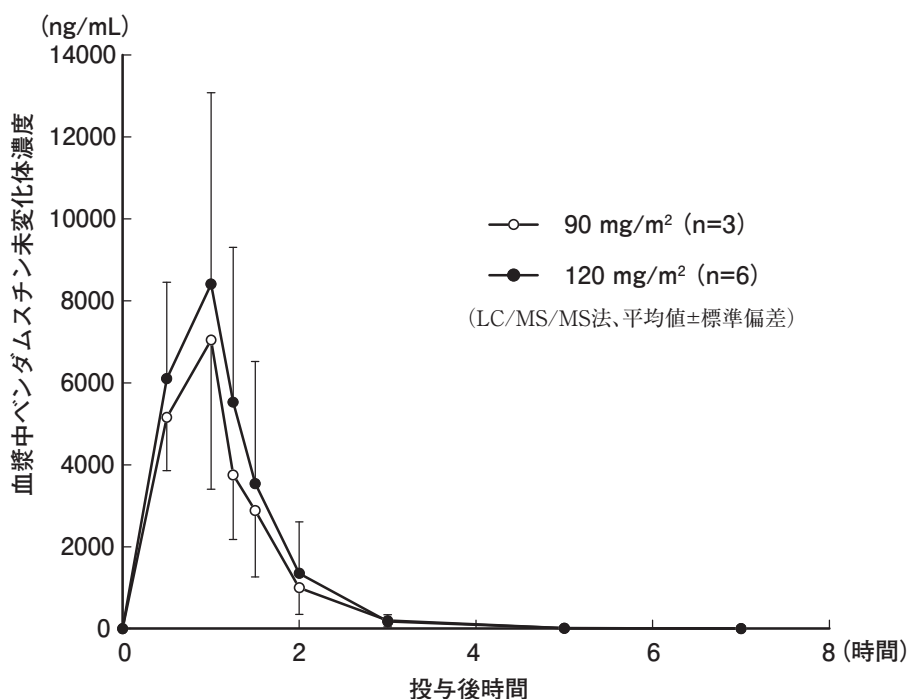
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

〈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〉

(国内第I相臨床試験)⁶⁾

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。

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
(日本人データ、2006001 試験)



日本人患者における薬物動態パラメータ
(2006001 試験)

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

(平均値±標準偏差)

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈再発又は難治性の中高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫^注〉

(国内第I相試験-2008002試験)²³⁾

日本人患者にDay 1にリツキシマブ375mg/m²を静脈内投与し、Day 2及び3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薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注：本剤の承認された効能又は効果は「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」、「慢性リンパ性白血病」である。

日本人患者における薬物動態パラメータ(リツキシマブ併用)
(2008002試験)

Dose (mg/m ²)	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{all} (ng·h/mL)
90	3	0.36 ±0.06	1.0 ±0.0	3810.96 ±1270.64	4546.46 ±1557.71
120	6	0.32 ±0.07	1.0 ±0.0	5405.44 ±1470.21	6145.65 ±1705.86

(平均値±標準偏差)

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_{all}：血漿中濃度時間曲線下面積

(外国人のデータ：海外第I相臨床試験)²⁴⁾

外国のがん患者において、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患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。

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
(外国人のデータ、98B03試験)

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

(平均値±標準偏差)

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

注1：総ビリルビン0.5-2.0mg/dLの患者

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

(4) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) リツキシマブのベンダムスチンの薬物動態に対する影響

(国内第Ⅰ相試験)^{6), 23)}

ベンダムスチン単剤投与試験(2006001試験)とリツキシマブ併用試験(2008002試験)で得られたC_{max}及びAUC値の平均値は、90mg/m²及び120mg/m²投与ともにベンダムスチン単剤試験のほうが高値となったが、ばらつきが大きく差は認められなかった。

〔Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照]

(外国人のデータ：海外第Ⅲ相試験)²⁵⁾

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Day 1及び2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与する試験において、52例のベンダムスチン血漿中濃度、21例のリツキシマブ血漿中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を実施した。

リツキシマブ併用時のベンダムスチン未変化体血中濃度の中央値、10及び90パーセントイル値の推移は、ベンダムスチン単剤投与後の母集団薬物動態解析モデルをもとに推定したベンダムスチン未変化体血漿中濃度の中央値、10及び90パーセントイル値の推移とほぼ一致した。

また、ベンダムスチンクリアランスのバイズ推定値をリツキシマブ併用及び非併用で比較したところ、リツキシマブ併用時のベンダムスチンのクリアランスの中央値は32.1L/h(49例)であり、単剤投与時のクリアランスの中央値は33.0L/h(78例)であった。対数変換したクリアランス値に対してWilcoxon符号順位検定(両側)を実施し、2群間に有意差はみられなかった(P>0.93)。

2) リツキシマブのクリアランスに対するベンダムスチンの影響

(外国人のデータ：海外第Ⅲ相試験)²⁵⁾

本試験でのリツキシマブ投与終了時の血中濃度は既報の値と比べて低値[既報の加重平均値と比べて54µg/mL(24%)低値]であったが、ベンダムスチン併用下での24時間後[45µg/mL(30%)低値]、7日後[35µg/mL(53%)低値]の血中濃度は既報と同様な推移を示し、ベンダムスチンはリツキシマブのクリアランスに影響を与えないと考えられた。

〔Ⅷ-7. 相互作用〕の項参照]

(6) 母集団解析により判明した薬物体内動態変動要因

(外国人のデータ：海外第Ⅲ相臨床試験)³⁾

①加齢による影響

海外第Ⅲ相臨床試験では、薬物動態評価対象となった外国人78例について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。

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(外国人のデータ、SDX-105-03試験)

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

(平均値±標準偏差)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②体表面積による影響

海外第Ⅲ相臨床試験では、薬物動態評価対象となった外国人78例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。

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（外国人のデータ、SDX-105-03試験）

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)n=19	5167.38±1180.70	12617.63±4063.50
第1四分位値-中央値 (1.795m ² -2.00m ²)n=22	5615.53±1067.02	13258.44±3978.72
中央値-第3四分位値 (2.00m ² -2.20m ²)n=23	6298.58±1679.39	14806.19±6013.08
第3四分位値-最大値 (2.20m ² -2.72m ²)n=14	6705.90± 992.64	14386.71±2930.45

（平均値±標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積

③性別による影響

海外第Ⅲ相臨床試験では、薬物動態評価対象となった外国人78例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。

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（外国人のデータ、SDX-105-03試験）

性別	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng·hr/mL)
男性 (n=50)	5962.56±1348.45	13495.97±3915.06
女性 (n=28)	5798.00±1478.23	14234.94±5567.41

（平均値±標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析(Model 202)により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

〔Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

〔「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

(7) 血漿蛋白結合率(*in vitro*、外国人のデータ)²⁶⁾

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。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考:ラット及びイヌ)^{27), 28)}

雄ラットに ^{14}C 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 $\mu\text{g salt equiv/g}$)を示した。その時の血液中の放射能濃度は8.575 $\mu\text{g salt equiv/g}$ であった。

雌雄ビーグル犬に ^{14}C ベンダムスチン3.3mg/kg(3.7MBq又は100 μCi /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 $\mu\text{g equiv/g}$)であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考:ラット)²⁹⁾

Lister Hooded系ラット(有色)に ^{14}C 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分には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 $\mu\text{g salt equiv/g}$ に対して、腎臓34.23 $\mu\text{g salt equiv/g}$ 、肝臓18.62 $\mu\text{g salt equiv/g}$)。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。

5. 代謝

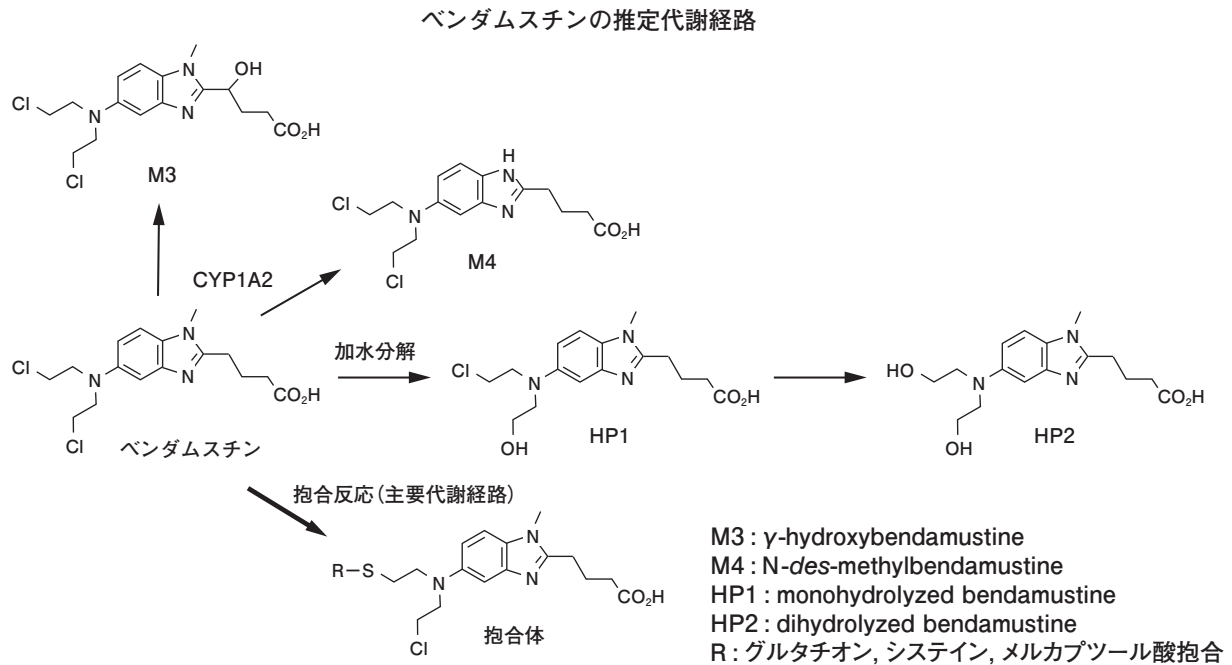
(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人のデータ)^{30), 31)}

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種(*in vitro*、海外非臨床試験)^{32), 33)}

ヒト肝ミクロソームを用いて*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。しかし、*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。



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

① 代謝物の活性の有無(*in vitro*、海外非臨床試験)³²⁾

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)、M4は未変化体の約1/5-1/15であった。

② 代謝物の比率(国内第I相臨床試験)⁶⁾

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。

注：本剤の承認された1回用量は120mg/m²(体表面積)である

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ(国内第I相臨床試験)⁶⁾

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塩酸塩代謝活性物(M3, M4)の薬物動態パラメータは次頁のとおりであった。

VII. 薬物動態に関する項目

血漿中ベンダムスチン代謝活性物(M3、M4)の薬物動態パラメータ

Dose (mg/m ²)	代謝活性物	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{all} (ng·hr/mL)
90 ^注	M3	3	0.64 ±0.02	1.3 ±0.0	245.51 ±71.69	360.95 ±108.94
	M4	3	0.54 ±0.08	1.3 ±0.0	46.05 ±16.07	74.42 ±27.47
120	M3	6	0.74 ±0.23	1.2 ±0.2	380.55 ±49.58	640.31 ±93.68
	M4		0.53 ±0.04	1.2 ±0.2	74.23 ±17.07	122.64 ±36.14

(平均値±標準偏差)

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_{all}: 血漿中濃度時間曲線下面積、

M3: γ -hydroxybendamustine、M4: N-des-methylbendamustine

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人のデータ)³⁴⁾

尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

(国内第I相臨床試験)³⁵⁾

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、本剤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、1.6%、0.2%及び0.1%であった。

(外国人のデータ: 海外第I相臨床試験-C18093/1039/PK/NL試験)³⁴⁾

6名の再発難治固形がん患者を対象に[¹⁴C] ベンダムスチン120mg/m²を60分静脈注射投与したとき、投与終了168時間後までに放射能は尿中に45.5%排泄され、25.2%が糞中に排泄された。

(外国人のデータ: 海外第I相臨床試験-BE04試験)³⁶⁾

胆管癌患者6例において、本剤140mg/m²/日、単回投与後(第1サイクル)のベンダムスチン塩酸塩及び代謝物の血漿中薬物動態、尿中排泄及び胆汁中排泄を評価した結果、ベンダムスチン塩酸塩の尿中排泄率は4.88%、代謝物(HP1、HP2、M3及びM4)の尿中排泄率は5.41%であり、全体では10.29%であった。また、ベンダムスチン塩酸塩並びに代謝物HP1、HP2、M3及びM4の胆汁中排泄率は、高度な肝機能障害を有する患者を除外した場合、それぞれ0.03%、0.08%、0.01%、0.01%及び0.05%であり胆汁中排泄はわずかであった。

注: 本剤の承認された効能又は効果は「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」、「慢性リンパ性白血病」、「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報^{37), 38), 39), 40)}

ベンダムスチン塩酸塩は、P-糖蛋白質の基質であることが報告されている。また、種々のトランスポーターを発現させた細胞株での検討からOCT1、OAT2及びOAT3の基質となる可能性が示唆されている。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

(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。

〈解説〉

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) 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〕。

〈解説〉

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。

〔「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

〔「VIII-8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

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) 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〕

〈解説〉

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。^{41), 42), 43)}

〔「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

〔「IX-2-(3) 生殖発生毒性試験」の項参照〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 治療に関する項目」の項参照〕

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 治療に関する項目」の項参照〕

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

〈解説〉

「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」(78例)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例)、白血球数減少97.4%(76/78例)、好中球数減少87.2%(68/78例)、血小板数減少76.9%(60/78例)、CD4リンパ球減少69.2%(54/78例)、ヘモグロビン減少69.2%(54/78例)、赤血球数減少69.2%(54/78例)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) 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)。]

〈解説〉

「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」(78例)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例)に認められた。複数例に認められた副作用は、鼻咽頭炎(10例)、ヘルペスウイルス感染(3例)、膀胱炎及び帯状疱疹(各2例)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例に認められた。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) 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。]

〈解説〉

「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」(78例)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例)に認められた。複数例に認められた副作用は、動悸(6例)、心室性期外収縮(3例)、洞性頻脈(2例)及び左室機能不全(2例)であった。また、臨床検査値異常として、心電図QT延長が7例、心電図T波振幅減少が1例に認められた。2例の左室機能不全のうち、1例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また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) 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。]

〈解説〉

「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」(78例)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(GOT)/ALT(GPT)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) 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。]

〈解説〉

「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」(78例)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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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]。

〈解説〉

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) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(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、ニューモシステイ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]。

〈解説〉

「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」(78例)を対象とした国内臨床試験においてGrade 3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イ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、B型肝炎ウイルス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

http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_Bver3.2_20200716.pdf

- (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]。

〈解説〉

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、間歇投与試験でイヌ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・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。^{41), 42), 43)}

- (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。

〈解説〉

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

〈解説〉

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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例中78例(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例)、食欲不振65.4%(51例)、便秘47.4%(37例)、嘔吐41.0%(32例)、疲労39.7%(31例)、発疹37.2%(29例)、発熱34.6%(27例)、体重減少33.3%(26例)、静脈炎30.8%(24例)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例)、白血球数減少97.4%(76例)、好中球数減少87.2%(68例)、血小板数減少76.9%(60例)、CD4リンパ球減少69.2%(54例)、ヘモグロビン減少69.2%(54例)、赤血球数減少69.2%(54例)、LDH増加50.0%(39例)、C-反応性蛋白増加47.4%(37例)、IgM低下43.6%(34例)、AST(GOT)上昇38.5%(30例)、ALT(GPT)上昇35.9%(28例)、IgA低下30.8%(24例)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例中69例(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例)、便秘62.3%(43例)、倦怠感53.6%(37例)、食欲不振43.5%(30例)、注入に伴う反応40.6%(28例)、発疹39.1%(27例)、貧血34.8%(24例)、静脈炎34.8%(24例)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例)、リンパ球数減少97.1%(67例)、好中球数減少94.2%(65例)、CD4リンパ球減少92.8%(64例)、血小板数減少55.1%(38例)、低γグロブリン血症52.2%(36例)、AST(GOT)上昇31.9%(22例)、LDH増加30.4%(21例)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例中565例(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例)、悪心19.4%(113例)、発熱11.0%(64例)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例)、好中球数減少61.4%(358例)、白血球数減少60.0%(350例)、血小板数減少42.7%(249例)、C-反応性蛋白増加12.3%(72例)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例中137例(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例)、悪心19.3%(31例)、貧血18.6%(30例)、嘔吐14.9%(24例)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例)、血小板数減少24.2%(39例)、白血球数減少17.4%(28例)等であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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例中10例(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例)、便秘70.0%(7例)、倦怠感50.0%(5例)、食欲不振50.0%(5例)、静脈炎30.0%(3例)、そう痒症30.0%(3例)、斑状丘疹状皮疹30.0%(3例)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例)、好中球数減少100%(10例)、リンパ球数減少90.0%(9例)、血小板数減少90.0%(9例)、白血球数減少90.0%(9例)、低γグロブリン血症50.0%(5例)、AST(GOT)上昇30.0%(3例)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例」、「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例」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例」の計157例の結果に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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]。

〈解説〉

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細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫(78例)、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(69例)及び慢性リンパ性白血病(10例)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例)、CD4リンパ球減少77.1%(121/157例)、好中球数減少76.4%(120/157例)、白血球数減少72.0%(113/157例)、血小板数減少10.8%(17/157例)、ヘモグロビン減少2.5%(4/157例)及び赤血球数減少1.3%(2/157例)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

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]。

〈解説〉

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。

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

〈解説〉

「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」(78例)、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(69例)及び慢性リンパ性白血病(10例)を対象とした国内臨床試験において間質性肺疾患が157例中2例に認められたことから設定した。

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。

〈解説〉

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例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^註)

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。

〈解説〉

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。

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。

6) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^註)

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。

〈解説〉

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。

(3) 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 ^{註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	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}
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	β 2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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈未治療の悪性度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〉

国内臨床試験で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)

(一部変更承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
対象例数	69			
発現例数	69	2035	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害	26	61	37.7	8.7
貧血	24	56	34.8	4.3
発熱性好中球減少症	4	4	5.8	4.3
リンパ筋炎	1	1	1.4	0.0
心臓障害	5	6	7.2	1.4
心不全	1	1	1.4	1.4
洞性徐脈	3	3	4.3	0.0
心室性不整脈	2	2	2.9	0.0
耳および迷路障害	2	4	2.9	0.0
耳鳴	1	1	1.4	0.0
回転性めまい	1	2	1.4	0.0
外耳の炎症	1	1	1.4	0.0
眼障害	1	1	1.4	0.0
閃輝暗点	1	1	1.4	0.0
胃腸障害	62	250	89.9	1.4
腹部不快感	1	1	1.4	0.0
腹部膨満	1	1	1.4	0.0
口唇炎	4	4	5.8	0.0
便秘	43	61	62.3	0.0
下痢	8	15	11.6	0.0
消化不良	2	2	2.9	0.0
胃炎	1	1	1.4	0.0
胃食道逆流性疾患	1	1	1.4	0.0
悪心	46	120	66.7	1.4
食道痛	1	1	1.4	0.0
口内炎	12	15	17.4	0.0
嘔吐	13	28	18.8	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	55	163	79.7	1.4
胸痛	5	5	7.2	0.0
悪寒	1	1	1.4	0.0
疲労	6	10	8.7	1.4
注射部位内出血	1	1	1.4	0.0
注射部位硬結	1	1	1.4	0.0
注射部位疼痛	8	9	11.6	0.0
注射部位静脈炎	1	1	1.4	0.0
注射部位反応	7	11	10.1	0.0
倦怠感	37	89	53.6	0.0
浮腫	2	2	2.9	0.0
末梢性浮腫	1	1	1.4	0.0
疼痛	2	2	2.9	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
	発熱	16	23	23.2	0.0
	注射部位腫脹	1	1	1.4	0.0
	非心臓性胸痛	1	1	1.4	0.0
	注入部位血管外漏出	1	1	1.4	0.0
	注射部位血管炎	1	4	1.4	0.0
肝胆道系障害		8	10	11.6	1.4
	胆石症	1	1	1.4	0.0
	肝機能異常	5	6	7.2	0.0
	肝障害	1	1	1.4	1.4
	胆嚢ポリープ	1	1	1.4	0.0
	薬物性肝障害	1	1	1.4	0.0
免疫系障害		4	4	5.8	0.0
	薬物過敏症	1	1	1.4	0.0
	過敏症	2	2	2.9	0.0
	低γグロブリン血症	1	1	1.4	0.0
感染症および寄生虫症		28	37	40.6	2.9
	蜂巣炎	1	1	1.4	0.0
	結膜炎	1	1	1.4	0.0
	膀胱炎	1	1	1.4	0.0
	胃腸炎	1	1	1.4	0.0
	ウイルス性肝炎	1	1	1.4	0.0
	単純ヘルペス	1	1	1.4	0.0
	帯状疱疹	1	1	1.4	0.0
	感染	1	1	1.4	0.0
	喉頭炎	1	1	1.4	0.0
	鼻咽頭炎	9	10	13.0	0.0
	口腔カンジダ症	2	2	2.9	0.0
	肺炎	1	1	1.4	0.0
	サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	1.4	1.4
	鼻炎	1	2	1.4	0.0
	副鼻腔炎	1	1	1.4	0.0
	皮膚感染	1	1	1.4	0.0
	上気道感染	4	4	5.8	0.0
	尿路感染	1	1	1.4	0.0
	ウイルス感染	2	2	2.9	0.0
	サイトメガロウイルス血症	1	1	1.4	0.0
細菌感染	1	1	1.4	1.4	
アスペルギルス感染	1	1	1.4	0.0	
傷害、中毒および処置合併症		28	35	40.6	2.9
	注入に伴う反応	28	35	40.6	2.9
臨床検査		69	1176	100.0	100.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	28	26.1	2.9
	アミラーゼ増加	1	1	1.4	1.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	34	31.9	2.9
	β2ミクログロブリン増加	3	3	4.3	0.0
	血中アルブミン減少	5	6	7.2	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
血中ビリルビン増加	3	6	4.3	0.0	
血中クレアチニン増加	3	5	4.3	0.0	
血中免疫グロブリンA減少	21	21	30.4	0.0	
血中免疫グロブリンG減少	21	21	30.4	0.0	
血中免疫グロブリンM減少	32	32	46.4	0.0	
血中乳酸脱水素酵素増加	20	39	29.0	0.0	
血中カリウム減少	1	1	1.4	0.0	
血中尿素増加	1	1	1.4	0.0	
血中尿酸増加	2	5	2.9	0.0	
C-反応性蛋白増加	15	26	21.7	0.0	
CD4リンパ球減少	64	69	92.8	91.3	
心電図QT延長	2	4	2.9	0.0	
好酸球数増加	11	18	15.9	0.0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	22	21.7	1.4	
尿中血陽性	1	1	1.4	0.0	
ヘモグロビン減少	7	22	10.1	0.0	
低比重リボ蛋白増加	1	1	1.4	0.0	
リンパ球数減少	67	194	97.1	97.1	
リンパ球数増加	1	1	1.4	0.0	
単球数減少	1	2	1.4	0.0	
好中球数減少	64	217	92.8	84.1	
好中球数増加	2	4	2.9	0.0	
血小板数減少	38	117	55.1	5.8	
総蛋白減少	8	8	11.6	0.0	
尿蛋白	1	1	1.4	0.0	
赤血球数減少	9	15	13.0	0.0	
体重減少	8	14	11.6	0.0	
体重増加	3	4	4.3	0.0	
白血球数減少	69	210	100.0	82.6	
白血球数増加	1	2	1.4	0.0	
血中ビリルビン減少	1	1	1.4	0.0	
好中球百分率減少	1	1	1.4	1.4	
心電図ST-T部分異常	1	1	1.4	0.0	
血中アルカリホスファターゼ増加	12	18	17.4	0.0	
代謝および栄養障害	36	69	52.2	4.3	
高カリウム血症	4	5	5.8	0.0	
高トリグリセリド血症	1	1	1.4	0.0	
高尿酸血症	3	3	4.3	0.0	
低アルブミン血症	1	3	1.4	0.0	
低カルシウム血症	1	1	1.4	0.0	
低ナトリウム血症	2	2	2.9	0.0	
低リン酸血症	1	1	1.4	0.0	
腫瘍崩壊症候群	3	4	4.3	1.4	
食欲減退	30	49	43.5	2.9	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
筋骨格系および結合組織障害	7	7	10.1	0.0
関節痛	4	4	5.8	0.0
背部痛	2	2	2.9	0.0
筋骨格硬直	1	1	1.4	0.0
神経系障害	23	44	33.3	0.0
浮動性めまい	2	3	2.9	0.0
体位性めまい	1	1	1.4	0.0
味覚異常	12	17	17.4	0.0
頭痛	12	15	17.4	0.0
末梢性ニューロパチー	2	4	2.9	0.0
錯感覚	1	1	1.4	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	1	1.4	0.0
感覚障害	1	1	1.4	0.0
ラクナ梗塞	1	1	1.4	0.0
精神障害	9	9	13.0	1.4
不眠症	9	9	13.0	1.4
腎および尿路障害	4	4	5.8	0.0
血尿	1	1	1.4	0.0
腎結石症	1	1	1.4	0.0
頻尿	2	2	2.9	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	20	26.1	0.0
咳嗽	3	3	4.3	0.0
呼吸困難	1	1	1.4	0.0
労作性呼吸困難	1	1	1.4	0.0
しゃっくり	2	2	2.9	0.0
胸水	1	1	1.4	0.0
湿性咳嗽	1	1	1.4	0.0
鼻漏	1	1	1.4	0.0
上気道の炎症	5	5	7.2	0.0
口腔咽頭不快感	4	4	5.8	0.0
口腔咽頭痛	1	1	1.4	0.0
皮膚および皮下組織障害	39	77	56.5	7.2
脱毛症	1	1	1.4	0.0
剥脱性皮膚炎	1	1	1.4	1.4
湿疹	1	1	1.4	0.0
紅斑	1	1	1.4	1.4
多形紅斑	1	1	1.4	0.0
寝汗	1	1	1.4	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1	1.4	0.0
丘疹	1	1	1.4	0.0
そう痒症	12	13	17.4	1.4
発疹	27	42	39.1	2.9
斑状丘疹状皮疹	7	12	10.1	2.9
蕁麻疹	1	1	1.4	0.0
乾皮症	1	1	1.4	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
血管障害	36	58	52.2	1.4
潮紅	1	1	1.4	0.0
高血圧	1	1	1.4	1.4
低血圧	2	4	2.9	0.0
起立性低血圧	1	1	1.4	0.0
静脈炎	4	6	5.8	0.0
血管痛	11	14	15.9	0.0
血管炎	20	29	29.0	0.0
ほてり	1	2	1.4	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0日本語訳JCOG/JSCO版に準拠

〈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〉

国内臨床試験で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)

(承認時：シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
対象例数	78			
発現例数	78	2636	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害	10	21	12.8	10.3
リンパ球減少症	6	13	7.7	7.7
貧血	2	5	2.6	0.0
白血球減少症	1	1	1.3	0.0
発熱性好中球減少症	1	1	1.3	1.3
溶血性貧血	1	1	1.3	1.3
心臓障害	11	21	14.1	0.0
動悸	6	9	7.7	0.0
心室性期外収縮	3	4	3.8	0.0
左室機能不全	2	2	2.6	0.0
洞性頻脈	2	2	2.6	0.0
上室性期外収縮	1	1	1.3	0.0
心不全	1	1	1.3	0.0
不整脈	1	1	1.3	0.0
房室ブロック	1	1	1.3	0.0
耳および迷路障害	1	1	1.3	0.0
耳管閉塞	1	1	1.3	0.0
眼障害	8	9	10.3	0.0
角膜炎	2	2	2.6	0.0
眼充血	2	2	2.6	0.0
眼そう痒症	1	1	1.3	0.0
眼瞼紅斑	1	1	1.3	0.0
強膜出血	1	1	1.3	0.0
結膜炎	1	1	1.3	0.0
流涙増加	1	1	1.3	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
胃腸障害	73	417	93.6	5.1
悪心	67	196	85.9	0.0
便秘	37	50	47.4	0.0
嘔吐	32	80	41.0	3.8
下痢	18	27	23.1	0.0
口内炎	14	16	17.9	0.0
胃不快感	8	11	10.3	0.0
口唇炎	6	7	7.7	0.0
口内乾燥	6	8	7.7	0.0
上腹部痛	5	5	6.4	0.0
おくび	2	3	2.6	0.0
消化不良	2	2	2.6	0.0
舌炎	2	2	2.6	0.0
びらん性十二指腸炎	1	1	1.3	0.0
下腹部痛	1	1	1.3	0.0
口腔障害	1	1	1.3	0.0
口腔内潰瘍形成	1	1	1.3	1.3
痔核	1	1	1.3	0.0
消化管運動過剰	1	1	1.3	0.0
舌障害	1	1	1.3	0.0
腹痛	1	1	1.3	0.0
腹部膨満	1	1	1.3	0.0
肛門出血	1	1	1.3	0.0
全身障害および投与局所様態	62	209	79.5	0.0
疲労	31	57	39.7	0.0
発熱	27	48	34.6	0.0
倦怠感	21	40	26.9	0.0
注射部位反応	19	25	24.4	0.0
悪寒	6	7	7.7	0.0
低体温	6	17	7.7	0.0
浮腫	5	6	6.4	0.0
熱感	2	4	2.6	0.0
圧痛	1	1	1.3	0.0
硬結	1	1	1.3	0.0
注射部位疼痛	1	1	1.3	0.0
無力症	1	2	1.3	0.0
肝胆道系障害	1	1	1.3	1.3
肝機能異常	1	1	1.3	1.3
免疫系障害	4	5	5.1	0.0
過敏症	3	4	3.8	0.0
節足動物刺傷アレルギー	1	1	1.3	0.0
感染症および寄生虫症	22	31	28.2	6.4
鼻咽頭炎	10	11	12.8	0.0
ヘルペスウイルス感染	3	4	3.8	0.0
帯状疱疹	2	2	2.6	1.3
膀胱炎	2	2	2.6	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
	インフルエンザ	1	1	1.3	0.0
	ウイルス性咽頭炎	1	1	1.3	1.3
	咽頭炎	1	1	1.3	0.0
	外陰部炎	1	1	1.3	0.0
	外陰部腔カンジダ症	1	1	1.3	0.0
	口腔カンジダ症	1	1	1.3	0.0
	口腔感染	1	2	1.3	0.0
	好中球減少性感染	1	1	1.3	1.3
	水痘	1	1	1.3	0.0
	肺炎	1	1	1.3	1.3
	副鼻腔炎	1	1	1.3	1.3
臨床検査		78	1480	100.0	94.9
	白血球数減少	76	170	97.4	62.8
	リンパ球数減少	72	192	92.3	91.0
	好中球数減少	68	147	87.2	67.9
	血小板数減少	60	120	76.9	14.1
	CD4リンパ球減少	54	54	69.2	64.1
	ヘモグロビン減少	54	92	69.2	5.1
	赤血球数減少	54	88	69.2	2.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	39	68	50.0	1.3
	C-反応性蛋白増加	37	78	47.4	1.3
	血中免疫グロブリンM減少	34	35	43.6	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	52	38.5	1.3
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28	53	35.9	2.6
	体重減少	26	34	33.3	1.3
	血中免疫グロブリンA減少	24	25	30.8	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	23	27	29.5	0.0
	総蛋白減少	19	40	24.4	0.0
	血中クレアチニン増加	18	40	23.1	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	21	19.2	5.1
	血中アルカリホスファターゼ増加	12	21	15.4	1.3
	CD4/CD8比減少	9	10	11.5	0.0
	血中アルブミン減少	8	16	10.3	0.0
	血中ビリルビン増加	8	15	10.3	0.0
	心電図QT延長	7	12	9.0	0.0
	好酸球数増加	6	6	7.7	0.0
	血中カリウム減少	5	7	6.4	2.6
	血中カリウム増加	4	5	5.1	1.3
	尿中血陽性	4	5	5.1	0.0
	脈拍異常	4	7	5.1	0.0
	血中カルシウム減少	3	7	3.8	0.0
	血中ナトリウム減少	3	5	3.8	0.0
	血中尿素増加	3	6	3.8	0.0
	血中尿酸増加	2	3	2.6	0.0
	白血球数増加	2	2	2.6	0.0
	CD4/CD8比増加	1	1	1.3	0.0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
	ヘモグロビン増加	1	1	1.3	0.0
	血圧上昇	1	2	1.3	0.0
	血中アルカリホスファターゼ減少	1	3	1.3	0.0
	血中クロール増加	1	1	1.3	0.0
	血中ブドウ糖増加	1	2	1.3	0.0
	血中尿素減少	1	2	1.3	0.0
	好中球数増加	1	1	1.3	0.0
	心電図T波振幅減少	1	1	1.3	0.0
	体重増加	1	1	1.3	0.0
	尿中ウロビリゲン陽性	1	1	1.3	0.0
	尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.3	0.0
代謝および栄養障害		51	138	65.4	2.6
	食欲不振	51	131	65.4	2.6
	高血糖	1	1	1.3	0.0
	低カルシウム血症	1	6	1.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害		10	12	12.8	0.0
	筋骨格硬直	2	2	2.6	0.0
	筋肉痛	2	3	2.6	0.0
	頸部痛	2	2	2.6	0.0
	背部痛	2	3	2.6	0.0
	関節痛	1	1	1.3	0.0
	四肢痛	1	1	1.3	0.0
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	2.6	0.0
	皮膚乳頭腫	1	1	1.3	0.0
	腫瘍疼痛	1	1	1.3	0.0
神経系障害		37	82	47.4	0.0
	頭痛	22	45	28.2	0.0
	味覚異常	19	24	24.4	0.0
	体位性めまい	4	4	5.1	0.0
	浮動性めまい	3	3	3.8	0.0
	感覚鈍麻	3	3	3.8	0.0
	嗅覚錯誤	2	2	2.6	0.0
	知覚過敏	1	1	1.3	0.0
精神障害		9	14	11.5	0.0
	不眠症	6	9	7.7	0.0
	無感情	2	4	2.6	0.0
	気分変化	1	1	1.3	0.0
腎および尿路障害		6	7	7.7	0.0
	蛋白尿	5	6	6.4	0.0
	頻尿	1	1	1.3	0.0
生殖系および乳房障害		1	1	1.3	0.0
	不規則月経	1	1	1.3	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		25	38	32.1	1.3
	上気道の炎症	7	8	9.0	0.0
	咳嗽	6	9	7.7	0.0
	口腔咽頭痛	5	5	6.4	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
	口腔咽頭不快感	3	3	3.8	0.0
	呼吸困難	2	2	2.6	1.3
	しゃっくり	2	3	2.6	0.0
	アレルギー性胞隔炎	1	1	1.3	0.0
	鼻出血	1	1	1.3	0.0
	間質性肺疾患	1	1	1.3	0.0
	胸水	1	1	1.3	0.0
	湿性咳嗽	1	2	1.3	0.0
	アレルギー性鼻炎	1	1	1.3	0.0
	鼻漏	1	1	1.3	0.0
皮膚および皮下組織障害		41	69	52.6	2.6
	発疹	29	38	37.2	1.3
	そう痒症	9	13	11.5	0.0
	色素沈着障害	2	2	2.6	0.0
	皮膚びらん	2	2	2.6	0.0
	蕁麻疹	2	2	2.6	1.3
	ざ瘡様皮膚炎	1	1	1.3	0.0
	そう痒性皮疹	1	1	1.3	0.0
	湿疹	1	3	1.3	0.0
	全身性皮疹	1	1	1.3	0.0
	多汗症	1	1	1.3	0.0
	点状出血	1	1	1.3	0.0
	皮膚剥脱	1	3	1.3	0.0
	皮膚疼痛	1	1	1.3	0.0
血管障害		42	78	53.8	3.8
	静脈炎	24	30	30.8	2.6
	血管障害	21	33	26.9	0.0
	ほてり	6	8	7.7	0.0
	低血圧	4	4	5.1	0.0
	高血圧	1	1	1.3	0.0
	静脈血栓症	1	1	1.3	1.3
	潮紅	1	1	1.3	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 3.0日本語訳JCOG/JSCO版に準拠

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈慢性リンパ性白血病〉

国内臨床試験で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

（一部変更承認時：シンバイオ製薬株式会社集計）

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
			全Grade	Grade 3以上
対象例数	10			
発現例数	10	309	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害	2	5	20.0	10.0
貧血	1	3	10.0	0.0
発熱性好中球減少症	1	2	10.0	10.0
心臓障害	1	1	10.0	0.0
動悸	1	1	10.0	0.0
胃腸障害	10	30	100.0	0.0
腹部不快感	1	3	10.0	0.0
便秘	7	8	70.0	0.0
口内乾燥	1	1	10.0	0.0
胃炎	1	1	10.0	0.0
悪心	8	13	80.0	0.0
口内炎	2	3	20.0	0.0
嘔吐	1	1	10.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	24	60.0	0.0
疲労	2	2	20.0	0.0
倦怠感	5	14	50.0	0.0
末梢性浮腫	1	1	10.0	0.0
疼痛	1	1	10.0	0.0
発熱	2	6	20.0	0.0
免疫系障害	1	1	10.0	0.0
低γグロブリン血症	1	1	10.0	0.0
感染症および寄生虫症	4	7	40.0	10.0
結膜炎	2	2	20.0	0.0
サイトメガロウイルス感染	1	1	10.0	0.0
口腔カンジダ症	1	1	10.0	0.0
肺炎	2	2	20.0	10.0
細菌感染	1	1	10.0	10.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	10.0	0.0
注入に伴う反応	1	1	10.0	0.0
臨床検査	10	183	100.0	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	4	20.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	6	30.0	0.0
血中アルブミン減少	1	1	10.0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	10.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	10.0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	3	10.0	10.0
血中免疫グロブリンA減少	3	3	30.0	0.0
血中免疫グロブリンG減少	3	3	30.0	0.0
血中免疫グロブリンM減少	3	4	30.0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3	10.0	0.0
血中尿素増加	1	1	10.0	0.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
				全Grade	Grade 3以上
	CD4リンパ球減少	10	10	100.0	80.0
	心電図QT延長	2	2	20.0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	3	20.0	0.0
	ヘマトクリット減少	2	2	20.0	0.0
	ヘモグロビン減少	2	5	20.0	0.0
	リンパ球数減少	9	30	90.0	90.0
	好中球数減少	10	41	100.0	80.0
	血小板数減少	9	24	90.0	20.0
	赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
	網状赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
	体重減少	1	1	10.0	0.0
	白血球数減少	9	30	90.0	70.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	10.0	0.0
代謝および栄養障害		5	16	50.0	0.0
	食欲減退	5	16	50.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		1	1	10.0	0.0
	筋肉痛	1	1	10.0	0.0
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	1	10.0	10.0
	胃腺癌	1	1	10.0	10.0
神経系障害		4	6	40.0	0.0
	体位性めまい	1	1	10.0	0.0
	味覚異常	2	4	20.0	0.0
	頭痛	1	1	10.0	0.0
精神障害		1	1	10.0	0.0
	不眠症	1	1	10.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	6	40.0	0.0
	咳嗽	1	1	10.0	0.0
	鼻漏	1	1	10.0	0.0
	上気道の炎症	1	2	10.0	0.0
	口腔咽頭痛	2	2	20.0	0.0
皮膚および皮下組織障害		6	16	60.0	10.0
	ざ瘡様皮膚炎	1	1	10.0	0.0
	紅斑	1	2	10.0	0.0
	多形紅斑	1	1	10.0	0.0
	寝汗	1	2	10.0	0.0
	そう痒症	3	4	30.0	0.0
	発疹	1	2	10.0	10.0
	斑状丘疹状皮疹	3	4	30.0	0.0
血管障害		5	10	50.0	10.0
	高血圧	2	3	20.0	10.0
	静脈炎	2	2	20.0	0.0
	血管痛	2	4	20.0	0.0
	血管炎	1	1	10.0	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0日本語訳JCOG版に準拠

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

重大な副作用

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。

その他の副作用

そう痒症、発疹(36.3%)、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)等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。

9. 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。

〈解説〉

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。

10. 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カ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カ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]。

〈解説〉

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必要があることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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]。

〈解説〉

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。

11. 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]。

〈解説〉

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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 $280\text{mg}/\text{m}^2$ である。

(1) 徴候・症状

$280\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した患者4例中3例で、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例)、洞性頻脈(1例)、ST及びT波の偏位(2例)、左脚前枝ブロック(1例)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。

〈解説〉

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⁴⁴⁾。

14. 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。

〈解説〉

- 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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。

〈解説〉

- 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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

〔Ⅵ. 薬効薬理に関する項目〕の項参照]

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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 ⁴⁵⁾	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 ^{46)、47)、48)、49)}	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HEK293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 ⁴⁹⁾	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 ⁵⁰⁾	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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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)		9.9mg/kg

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

①ラット⁴⁵⁾

雌雄各群5例のHsd:SD系ラットに25, 50, 100mg/kgのベンダムスチン塩酸塩を単回静脈内投与した。100mg/kg投与群で雄4/5例、雌5/5例、50mg/kg群で雄1/5例、雌5/5例、25mg/kg群で雄0/5例、雌1/5例が死亡した。観察された症状は立毛、眼・鼻周囲に分泌物に起因する痂皮様物質の付着、嗜眠、流涙、運動失調、下痢、虚脱、振戦などであった。以上より、概略の致死量は雄では50mg/kg、雌では25mg/kgであり、最大非致死量は雄では25mg/kgであったが、雌では25mg/kg未満と判断した。

②イヌ⁵¹⁾

雌雄各1例のビーグル犬に3.3から13.2mg/kg/dayの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。6.6mg/kg/dayから13.2mg/kg/dayの投与で嘔吐、赤色便、行動抑制などの症状が観察された。また6.6mg/kg/dayでの5日間連日(1回30分間)投与でも、投与後4日目以降で同様の毒性症状が発現した。これらの症状は胃腸障害とこれに伴う一般状態の悪化によるものと推定されたが、7-10日の休薬で回復した。これらの成績より最大耐量は9.9mg/kg/dayと判断した。

(2) 反復投与毒性試験

ラット15週間間歇点滴静脈内投与試験⁵²⁾

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。投与量は5, 10及び15mg/kg/dayとした。主要な所見は、用量相関的に観察された体重減少、白血球数、リンパ球数、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/day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/dayが反復投与での最大耐量と判断した。

イヌ15週間間歇点滴静脈内投与試験⁴⁸⁾

ビーグル犬にベンダムスチン塩酸塩を4日間連日(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。投与量は1.65, 3.3及び6.6mg/kg/dayとし、1群雌雄各3例とした。6.6mg/kg/dayを投与した群では衰弱する個体の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/dayを投与した群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。また、すべての雄に精巣の精細管の萎縮が観察された。最大耐量は死亡と重篤な消化管障害がみられなかった3.3mg/kg/dayと判断した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵³⁾

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/day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/dayでは精巣上部及び精巣上部尾部の重量の減少が観察され、12.5mg/kg/dayで着床前胚損失率の高値、7.5及び12.5mg/kg/day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は2.5mg/kg/dayと判断した。

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⁵⁴⁾

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/day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/day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/day以上で摂餌量の減少並びに体重増加抑制、12.5mg/kg/day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無毒性量はベンダムスチン2.5mg/kg/day未満、F1出生児では7.5mg/kg/day、F2出生児では12.5mg/kg/dayと判断した。

(4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験^{45), 55), 56)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット骨髄を対象とした*in vivo*小核試験を実施した。復帰突然変異試験で陽性と判定された。また、染色体異常試験のS9mix存在下(代謝活性化)、S9mix非存在下(非活性化)の双方で染色体異常誘発能を有することが示唆された。さらに小核試験の結果も陽性であった。

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⁵⁷⁾

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。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⁵⁸⁾

本剤はアルキル化作用を持ち、「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/dayを4日間反復腹腔内投与、62.5mg/kg/day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/day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、腫瘍発現の増加が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トレアキシ[®]点滴静注液 100mg/4mL 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ベンダムスチン塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：12ヵ月

3. 貯法・保存条件

遮光、2～8℃保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド、くすりのしおり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

(1) 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。

(2) 希少疾病用医薬品の指定

該当しない

(3) 医薬品リスク管理計画

本剤の医薬品リスク管理計画は下記URLにて公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(4) 使用制限

本品の納品に先立ち添付文書に記載された医療施設および医師要件を確認する。

(「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照)

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

100mg/4mL：1包装あたり1バイアル

7. 容器の材質

容器	シール	ゴム栓
ガラスバイアル	アルミニウム、プラスチック蓋	クロロブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トレアキシ点滴静注用25mg
トレアキシ点滴静注用100mg
同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

2010年7月7日(EU commission decision)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

トレアキシ点滴静注液100mg/4mL
製造販売承認年月日：2020年9月18日
承認番号：30200AMX00927000

11. 薬価基準収載年月日

2020年11月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 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)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
100mg/4mL	128190301	4219405A1025	622819001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

- | 1. 引用文献 | SYB番号 |
|---|----------------------|
| 1) Ogura M. et al.: Int. J. Hematol., 105, 470(2017)
社内資料(承認時評価資料): 国内第Ⅱ相臨床試験
(2011002試験、2014001試験) | SYB01784
SYB02193 |
| 2) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験) | SYB02191 |
| 3) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(SDX-105-03試験) | SYB02192 |
| 4) Kahl B.S. et al.: Cancer, 116, 106(2010) | SYB00001 |
| 5) Ogawa Y. et al.: Int. J. Hematol., 105, 631(2017) | SYB01801 |
| 6) 社内資料: 国内第Ⅰ相臨床試験(2006001試験) | SYB02183 |
| 7) Burke J.M. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 76, 211(2015) | SYB01515 |
| 8) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験) | SYB02187 |
| 9) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(C18083/3064/NL/MN試験) | SYB02194 |
| 10) Marcus R. et al.: N. Engl. J. Med., 377, 1331(2017) | SYB01896 |
| 11) Hiddemann W et al.: J. Clin. Oncol. (2018)doi:10.1200/JCO.2017.76.8960. | SYB02000 |
| 12) Sehn LH. et al.: Lancet Oncol., 17, 1081(2016) | SYB01696 |
| 13) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験) | SYB02188 |
| 14) 社内資料: 海外非臨床試験(F-DE-NCI/2004試験) | SYB02204 |
| 15) Leoni L.M. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 309(2008) | SYB00062 |
| 16) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C7.02試験) | SYB02205 |
| 17) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7, 415(1996) | SYB00140 |
| 18) Gaul L. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245(2008) | SYB00058 |
| 19) Roue G. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 6907(2008) | SYB00037 |
| 20) Alonso R. et al.: Blood, 114, 1563(2009) | SYB00014 |
| 21) 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 |
| 22) 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 |
| 23) Ogura M. et al.: Cancer Sci., 102, 1687(2011) | SYB00366 |
| 24) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験(98B03試験) | SYB02186 |
| 25) Darwish M. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 73, 1119(2014) | SYB01043 |
| 26) 社内資料: 海外非臨床試験(KLG/06試験) | SYB02184 |
| 27) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-006試験) | SYB02207 |
| 28) 社内資料: 海外非臨床試験(KLG/05試験) | SYB02208 |
| 29) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-007試験) | SYB02209 |
| 30) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 33, 984(2005) | SYB00101 |
| 31) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 37, 292(2009) | SYB00028 |
| 32) Teichert J. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 59, 759(2007) | SYB00084 |
| 33) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2008-006試験) | SYB02210 |
| 34) Dubbelman A.-C. et al.: Drug R D., 13, 17(2013) | SYB00724 |
| 35) Ogura M. et al.: Cancer Sci., 101, 2054(2010) | SYB00254 |
| 36) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験(BE04試験) | SYB02211 |
| 37) 社内資料: 海外非臨床試験(DP-2008-083試験) | SYB02212 |
| 38) Hagos Y. et al.: Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 308, F330(2015) | SYB01466 |
| 39) Marada V.V. et al.: Pharmacol. Res., 91, 78(2015) | SYB01452 |

XI. 文献

- | | |
|--|----------|
| 40) Arimany-Nardi C. et al. : Pharmacogenomics J., 15, 363(2015) | SYB01490 |
| 41) Heinecke H. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1067(1971) | SYB00262 |
| 42) Heinecke H. et al. : Arzneimittel-Forsch., 22, 122(1972) | SYB00263 |
| 43) Wendler D. et al. : Anat. Anz., 139, 100(1976) | SYB00265 |
| 44) Rasschaert M. et al. : Anticancer Drugs, 18, 587(2007) | SYB00081 |
| 45) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2007-001試験) | SYB02213 |
| 46) 社内資料：海外非臨床試験(20010339 PECM試験) | SYB02214 |
| 47) 社内資料：海外非臨床試験(RCC 853896試験) | SYB02215 |
| 48) 社内資料：海外非臨床試験(0640.98.C2.02試験) | SYB02216 |
| 49) Härtl A. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1057(1971) | SYB00266 |
| 50) 社内資料：海外非臨床試験(20010337PGR試験) | SYB02217 |
| 51) 社内資料：海外非臨床試験(0640.98.C2.01試験) | SYB02218 |
| 52) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2006-010試験) | SYB02219 |
| 53) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2011-016試験) | SYB02220 |
| 54) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2011-002試験) | SYB02221 |
| 55) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C4.01試験) | SYB02222 |
| 56) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C4.02試験) | SYB02223 |
| 57) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C14.01試験) | SYB02224 |
| 58) Güttner J. et al. : Arch. Geschwulstforsch., 43, 16(1974) | SYB00264 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベンダムスチン塩酸塩は、ドイツ、アメリカ、イギリスなど94カ国において、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫^注、慢性リンパ性白血病を適応として承認されており、ベンダムスチン塩酸塩水和物はBENDEKA[®]の販売名で米国において承認されている。(2019年1月現在)

注：国内未承認

販売名	BENDEKA [®]
販売国	アメリカ
会社名	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
剤型・規格	液体注射剤 100mg/4mL(25mg/mL)
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病 リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方での治療中に、又は治療6か月以内に進行した低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病：28日を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に100mg/m²を10分かけて静脈内投与する。6サイクルまでとする リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方での治療中に、又は治療6か月以内に進行した低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫：21日を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に120mg/m²を10分かけて静脈内投与する。8サイクルまでとする

(FDA添付文書：2019年10月改訂)

販売名	TREANDA [®]	LEVACT [®]
販売国	アメリカ	ドイツ
会社名	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.	Astellas Pharma GmbH
剤型・規格	凍結乾燥注射剤 25、100mg/バイアル	凍結乾燥注射剤 25、100mg/バイアル
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病 リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方での治療中に、又は治療6か月以内に進行した低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 	<ul style="list-style-type: none"> フルダラビン併用化学療法に適さない未治療の慢性リンパ性白血病 (Binet分類病期B又はC) 患者 リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンでの治療中、又は治療6か月以内に進行した低悪性度非ホジキンリンパ腫患者の単剤療法 65歳以上で、自家幹細胞移植に不適格であり、診断時に臨床的ニューロパチーがありサリドマイド又はボルテゾミブを含む治療ができない未治療の多発性骨髄腫 (Durie-Salmon分類病期IIで増悪がある、又は分類病期III) 患者に対する、プレドニゾンとの併用治療
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病：28日を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に100mg/m²を30分かけて静脈内投与する。6サイクルまでとする リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方での治療中に、又は治療6か月以内に進行した低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫：21日を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に120mg/m²を60分かけて静脈内投与する。8サイクルまでとする 	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病に対する単剤療法：4週を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に100mg/m²を投与する リツキシマブ抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する単剤療法：3週を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に120mg/m²を投与する 多発性骨髄腫：4週を1サイクルとし、Day 1及びDay 2に120-150mg/m²を投与し、Day 1からDay 4までプレドニゾン60mg/m²を静脈内又は経口投与する いずれもベンダムスチン塩酸塩は30-60分かけて静脈内投与する

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

In animal reproduction studies, intraperitoneal administration of bendamustine to pregnant mice and rats during organogenesis at doses 0.6 to 1.8 times the maximum recommended human dose (MRHD) resulted in embryo-fetal

XII. 参考資料

and/or infant mortality, structural abnormalities, and alterations to growth (see Data). There are no available data on bendamustine hydrochloride use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Bendamustine hydrochloride was intraperitoneally administered once to mice from 210 mg/m² (approximately 1.8 times the MRHD) during organogenesis and caused an increase in resorptions, skeletal and visceral malformations (exencephaly, cleft palates, accessory rib, and spinal deformities) and decreased fetal body weights. This dose did not appear to be maternally toxic and lower doses were not evaluated. Repeat intraperitoneal administration of bendamustine hydrochloride to mice on gestation days 7-11 resulted in an increase in resorptions from 75 mg/m² (approximately 0.6 times the MRHD) and an increase in abnormalities from 112.5 mg/m² (approximately 0.9 times the MRHD), similar to those seen after a single intraperitoneal administration.

Bendamustine hydrochloride was intraperitoneally administered once to rats from 120 mg/m² (approximately the MRHD) on gestation days 4, 7, 9, 11, or 13 and caused embryo and fetal lethality as indicated by increased resorptions and a decrease in live fetuses. A significant increase in external (effect on tail, head, and herniation of external organs [exomphalos]) and internal (hydronephrosis and hydrocephalus) malformations were seen in dosed rats.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of bendamustine hydrochloride or its metabolites in either human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with BENDEKA, and for at least 1 week after the last dose.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D

〈参考：オーストラリアの分類の概要〉

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA・オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

6. 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か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か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]。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

〈別表〉

該当資料なし

製造販売元



SyB-TRA/T0701
2021年1月作成