

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

| 抗悪性腫瘍剤 | |
|---|--|
| トレアキシシン[®] 点滴静注用 25mg トレアキシシン[®] 点滴静注用 100mg TREAKISYM [®] Injection | トレアキシシン[®] 点滴静注液 100mg/4mL TREAKISYM [®] Injection Solution |
| 剤形 | トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg：凍結乾燥注射剤 トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL：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 | トレアキシシン点滴静注用 25mg： 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩25mg含有 トレアキシシン点滴静注用 100mg： 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩100mg含有 トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL： 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩水和物104.6mg含有 (ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当) |
| 一般名 | トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg： 和名：ベンダムスチン塩酸塩（JAN） 洋名：Bendamustine Hydrochloride（JAN） bendamustine（INN） トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL： 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 ・発売開始年月日 | 製造販売承認年月日： 2010年10月27日（トレアキシシン点滴静注用 100mg） 2016年9月28日（トレアキシシン点滴静注用 25mg） 2020年9月18日（トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL） 薬価基準収載年月日： 2010年12月10日（トレアキシシン点滴静注用 100mg） 2016年11月18日（トレアキシシン点滴静注用 25mg） 2020年11月25日（トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL） 発売開始年月日： 2010年12月10日（トレアキシシン点滴静注用 100mg） 2017年1月31日（トレアキシシン点滴静注用 25mg） 2021年1月12日（トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL） |
| 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 https://www.symbio-med-pro.com/ |

本IFはトレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg 2021年11月改訂の添付文書、トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL 2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置づけられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

| | | | |
|------------------------------|----------|---------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | (6) 分配係数 | 9 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 3 | (7) その他の主な示性値 | 9 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 5 | 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 9 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 5 | 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 10 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 5 | III-2. トレアキシシン点滴静注液 | |
| (1) 承認条件 | 5 | 100mg/4mL | 11 |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 5 | 1. 物理化学的性質 | 11 |
| 6. RMP の概要 | 6 | (1) 外観・性状 | 11 |
| | | (2) 溶解性 | 11 |
| | | (3) 吸湿性 | 11 |
| | | (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 11 |
| | | (5) 酸塩基解離定数 | 11 |
| | | (6) 分配係数 | 11 |
| | | (7) その他の主な示性値 | 11 |
| | | 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 11 |
| | | 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 11 |
| II. 名称に関する項目 | 7 | | |
| II-1. トレアキシシン点滴静注用 | | | |
| 25mg、100mg | 7 | IV. 製剤に関する項目 | 12 |
| 1. 販売名 | 7 | IV-1. 製剤に関する項目 トレアキシシン | |
| (1) 和名 | 7 | 点滴静注用 25mg、100mg | 12 |
| (2) 洋名 | 7 | 1. 剤形 | 12 |
| (3) 名称の由来 | 7 | (1) 剤形の区別 | 12 |
| 2. 一般名 | 7 | (2) 製剤の外観及び性状 | 12 |
| (1) 和名 (命名法) | 7 | (3) 識別コード | 12 |
| (2) 洋名 (命名法) | 7 | (4) 製剤の物性 | 12 |
| (3) ステム | 7 | (5) その他 | 12 |
| 3. 構造式又は示性式 | 7 | 2. 製剤の組成 | 12 |
| 4. 分子式及び分子量 | 7 | (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び | |
| 5. 化学名 (命名法) または本質 | 7 | 添加剤 | 12 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 7 | (2) 電解質等の濃度 | 12 |
| II-2. トレアキシシン点滴静注液 | | (3) 熱量 | 12 |
| 100mg/4mL | 8 | 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 12 |
| 1. 販売名 | 8 | 4. 力価 | 12 |
| (1) 和名 | 8 | 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 13 |
| (2) 洋名 | 8 | 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 13 |
| (3) 名称の由来 | 8 | 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 14 |
| 2. 一般名 | 8 | 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 15 |
| (1) 和名 (命名法) | 8 | (1) 輸液ライン中での接触混合時の | |
| (2) 洋名 (命名法) | 8 | 他剤との配合変化 | 15 |
| (3) ステム | 8 | (2) 輸液で希釈した場合の配合変化 | 15 |
| 3. 構造式又は示性式 | 8 | 9. 溶出性 | 16 |
| 4. 分子式及び分子量 | 8 | 10. 容器・包装 | 16 |
| 5. 化学名 (命名法) または本質 | 8 | (1) 注意が必要な容器・包装、外観が | |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 8 | 特殊な容器・包装に関する情報 | 16 |
| | | (2) 包装 | 16 |
| | | (3) 予備容量 | 16 |
| | | (4) 容器の材質 | 16 |
| | | 11. 別途提供される資材類 | 17 |
| | | 12. その他 | 17 |
| III. 有効成分に関する項目 | 9 | | |
| III-1. トレアキシシン点滴静注用 | | | |
| 25mg、100mg | 9 | | |
| 1. 物理化学的性質 | 9 | | |
| (1) 外観・性状 | 9 | | |
| (2) 溶解性 | 9 | | |
| (3) 吸湿性 | 9 | | |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 9 | | |
| (5) 酸塩基解離定数 | 9 | | |

| | |
|-------------------------|----|
| IV-2. 製剤に関する項目 トレアキシシ | |
| 点滴静注液 100mg/4mL..... | 18 |
| 1. 剤形 | 18 |
| (1) 剤形の区別..... | 18 |
| (2) 製剤の外観及び性状..... | 18 |
| (3) 識別コード..... | 18 |
| (4) 製剤の物性..... | 18 |
| (5) その他 | 18 |
| 2. 製剤の組成 | 18 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び | |
| 添加剤 | 18 |
| (2) 電解質等の濃度..... | 18 |
| (3) 熱量 | 18 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 18 |
| 4. 力価 | 19 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 19 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 19 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 19 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 22 |
| (1) 輸液ライン中での接触混合時の | |
| 他剤との配合変化..... | 22 |
| (2) 輸液で希釈した場合の配合変化.. | 22 |
| 9. 溶出性 | 23 |
| 10. 容器・包装 | 23 |
| (1) 注意が必要な容器・包装、外観が | |
| 特殊な容器・包装に関する情報.. | 23 |
| (2) 包装 | 23 |
| (3) 予備容量 | 23 |
| (4) 容器の材質..... | 23 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 23 |
| 12. その他 | 23 |

V. 治療に関する項目..... 24

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 効能又は効果 | 24 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 24 |
| 3. 用法及び用量 | 25 |
| 3-1. トレアキシシ点滴静注用 | |
| 25mg、100mg..... | 25 |
| (1) 用法及び用量の解説..... | 25 |
| 3-2. トレアキシシ点滴静注液 100mg/4mL | |
| | 26 |
| (1) 用法及び用量の解説..... | 26 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.. | 27 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 30 |
| 5. 臨床成績 | 31 |
| (1) 臨床データパッケージ..... | 31 |
| (2) 臨床薬理試験..... | 34 |
| (3) 用量反応探索試験..... | 34 |
| (4) 検証的試験..... | 35 |
| (5) 患者・病態別試験..... | 65 |

| | |
|-----------------|----|
| (6) 治療的使用 | 65 |
| (7) その他 | 65 |

VI. 薬効薬理に関する項目..... 66

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は | |
| 化合物群 | 66 |
| 2. 薬理作用 | 66 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 66 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 68 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 70 |

VII. 薬物動態に関する項目..... 71

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 71 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 71 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 . | 71 |
| (3) 中毒域 | 74 |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 74 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 75 |
| (1) 解析方法 | 75 |
| (2) 吸収速度定数 | 75 |
| (3) 消失速度定数 | 75 |
| (4) クリアランス | 75 |
| (5) 分布容積 | 75 |
| (6) その他 | 75 |
| 3. 母集団解析により判明した薬物体内 | |
| 動態変動要因 | 76 |
| 4. 吸収 | 77 |
| 5. 分布 | 77 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 77 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 77 |
| (3) 乳汁への移行性 | 77 |
| (4) 髄液への移行性 | 77 |
| (5) その他の組織への移行性 | 77 |
| (6) 血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i> 、 | |
| 外国人のデータ) | 78 |
| 6. 代謝 | 78 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | |
| (外国人のデータ) | 78 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の | |
| 分子種、寄与率 (<i>in vitro</i> 、 | |
| 海外非臨床試験) | 78 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその | |
| 割合 | 78 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 | |
| 存在比率 | 78 |
| 7. 排泄 | 79 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 79 |
| (2) 排泄率 | 79 |
| (3) 排泄速度 | 79 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 79 |

| | | | |
|---------------------------------|------------|--|------------|
| 9. 透析等による除去率 | 79 | 2. 毒性試験 | 112 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 80 | (1) 単回投与毒性試験 | 112 |
| 11. その他 | 80 | (2) 反復投与毒性試験 | 113 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 81 | (3) 遺伝毒性試験 | 113 |
| 1. 警告内容とその理由 | 81 | (4) がん原性試験 | 114 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 81 | (5) 生殖発生毒性試験 | 114 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意と その理由 | 82 | (6) 局所刺激性試験 | 114 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意と その理由 | 82 | (7) その他の特殊毒性 | 115 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 82 | X. 管理的事項に関する項目 | 116 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 83 | 1. 規制区分 | 116 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 83 | 2. 有効期間 | 116 |
| (2) 腎機能障害患者 | 84 | 3. 包装状態での貯法 | 116 |
| (3) 肝機能障害患者 | 84 | 4. 取扱い上の注意点 | 116 |
| (4) 生殖能を有する者 | 85 | 5. 患者向け資材 | 116 |
| (5) 妊婦 | 85 | 6. 同一成分・同効薬 | 117 |
| (6) 授乳婦 | 85 | 7. 国際誕生年月日 | 117 |
| (7) 小児等 | 86 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 117 |
| (8) 高齢者 | 86 | 9. 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 | 118 |
| 7. 相互作用 | 86 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 120 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 86 | 11. 再審査期間 | 120 |
| (2) 併用注意とその理由 | 86 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 120 |
| 8. 副作用 | 87 | 13. 各種コード | 120 |
| 8-1. トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg | 87 | 14. 保険給付上の注意 | 120 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 87 | XI. 文献 | 121 |
| (2) その他の副作用 | 88 | 1. 引用文献 | 121 |
| 8-2. トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL | 90 | 2. その他の参考文献 | 123 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 90 | XII. 参考資料 | 124 |
| (2) その他の副作用 | 91 | 1. 主な外国での発売状況 | 124 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 109 | 2. 海外における臨床支援情報 | 125 |
| 10. 過量投与 | 110 | XIII. 備考 | 127 |
| 11. 適用上の注意 | 110 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 | 127 |
| 12. その他の注意 | 111 | 2. その他の関連資料 | 127 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 111 | | |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 111 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 112 | | |
| 1. 薬理試験 | 112 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 112 | | |
| (2) 安全性薬理試験 | 112 | | |
| (3) その他の薬理試験 | 112 | | |

II、III、IV、V-3、VIII-8はトレアキシシン点滴静注用25mg、100mgとトレアキシシン点滴静注液100mg/4mLを分けて記載しています。

略語表

| 略語 | 英名 | 和名 |
|----------------------|--|--|
| ALP | Alkaline Phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| APD | Action potential duration | 活動電位持続時間 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度・時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | Area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity | 0時間から無限大時間まで外挿した濃度・時間曲線下面積 (AUC _{0-∞} と同義) |
| AUC _{0-t} | Area under the curve from the time of dosing to t | 0 時間から t 時間までの濃度・時間曲線下面積 (AUC _{0-last} と同義) |
| AUC _{all} | Area under the concentration-time curve from zero to the last sampling point | 最終採血時間までの濃度・時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白 |
| Bq | Becquerel | ベクレル (放射エネルギーの国際単位) |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血中尿素窒素 |
| CD4 | Cluster of differentiation 4 | 白血球表面分化抗原：分類番号4 |
| CD5 | Cluster of Differentiation 5 | 白血球表面分化抗原：分類番号5 |
| CD8 | Cluster of differentiation 8 | 白血球表面分化抗原：分類番号8 |
| CD19 | Cluster of Differentiation 19 | 白血球表面分化抗原：分類番号19 |
| CD20 | Cluster of Differentiation 20 | 白血球表面分化抗原：分類番号20 |
| CD23 | Cluster of Differentiation 23 | 白血球表面分化抗原：分類番号23 |
| CHOP | Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine (Oncovin®), Prednisolone | シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの4剤併用化学療法 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| Ci | Curie | キュリー (放射エネルギーの国際単位) |
| CL | Clearance | クリアランス |
| CLL | Chronic lymphocytic leukemia | 慢性リンパ性白血病 |
| CL _{tot} | Total body clearance | 全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum concentration | 最高濃度 |
| CR | Complete Response/Complete Remission | 完全寛解 |
| CRu | Complete Response/unconfirmed | 不確定完全寛解 |

| | | |
|------------------|--|------------------------------------|
| CRi | CR with incomplete marrow recovery | 不完全骨髄回復を伴う完全寛解 |
| CT | Computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common Toxicity Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| CVP | Cyclophosphamide, Vincristine (Oncovin®), Prednisolone | シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンの3剤併用化学療法 |
| CYP | Cytochrome | チトクローム |
| DLT | Dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DLBCL | Diffuse large B-cell lymphoma | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| DOR | Duration of response | 奏効期間 |
| EFS | Event free survival | 無イベント生存期間 |
| FAS | Full Analysis Set | 完全解析対象集団 |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| GOT | Glutamic oxaloacetic transaminase | グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素 |
| GPT | Glutamic pyruvic transaminase | グルタミン酸ピルビン酸転移酵素 |
| hERG | human Ether-a-go-go Related Gene | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| HPLC | High-performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| IC ₅₀ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH | International Conference on Harmonisation | 国際調和会議 |
| IgA | Immunoglobulin A | 免疫グロブリンA |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリンG |
| IgM | Immunoglobulin M | 免疫グロブリンM |
| iv | Intravenous | 静脈注射 |
| IWCLL | International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia | 慢性リンパ性白血病国際ワークショップ |
| IWRC | Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas | 非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定規準 |
| JCOG | Japan Clinical Oncology Group | 日本臨床腫瘍研究グループ |
| JSCO | Japan Society of Clinical Oncology | 日本癌治療学会 |

| | | |
|------------|--|-----------------------------|
| LC-MS/MS | High-performance liquid chromatograph-tandem mass spectrometer | 液体クロマトグラフィー質量分析法 |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| Lg-B-NHL | Low-grade B-cell non Hodgkin lymphoma | 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| MCL | Mantle cell lymphoma | マントル細胞リンパ腫 |
| MedDRA | Medical Dictionary Regulatory Activities | ICH国際医薬用語集 |
| MM | Multiple Myeloma | 多発性骨髄腫 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NHL | Non-Hodgkin lymphoma | 非ホジキンリンパ腫 |
| OAT2 | Organic anion transporter 2 | 有機アニオントランスポーター2 |
| OAT3 | Organic anion transporter 3 | 有機アニオントランスポーター3 |
| OCT1 | Organic cation transporter 1 | 有機カチオントランスポーター1 |
| ORR | Overall Response Rate | 奏効率 |
| OS | Overall Survival | 全生存期間 |
| p53 | Protein 53 | がん抑制遺伝子 |
| PD | Progressive Disease | 増悪 |
| PET | Positron emission tomography | 陽電子放射断層撮影 |
| PFS | Progression Free Survival | 無増悪生存期間 |
| PR | Partial Response | 部分寛解 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| RD | Relapsed Disease | 再発 |
| Revised RC | Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma | 非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定規準の改訂版 |
| ROS | Reactive oxygen species | 活性酸素種 |
| SCID | Severe combined immunodeficiency | 重症複合免疫不全 |
| SD | Stable Disease | 安定 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| T_{max} | Time of maximum observed concentration | 最高濃度到達時間 |
| V_z | Volume of distribution based on the terminal phase | 末端消失相から算出した分布容積 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

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（以下、Lg-B-NHL）、多発性骨髄腫（以下、MM）及び慢性リンパ性白血病（以下、CLL）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Lg-B-NHL及びMMの2つの適応症が再承認された。また、2008年には未治療のCLL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Lg-B-NHL、未治療のMM及びCLL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CLL、2008年10月には再発又は難治性のLg-B-NHLの適応症が承認された。

本邦では再発又は難治性のLg-B-NHL及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）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、トレアキシ点滴静注用 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CLL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Lg-B-NHL及びMCLを対象として、本剤とリツキシマブ併用療法（以下、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Lg-B-NHL及びMCL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。

Lg-B-NHL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Lg-B-NHL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。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（以下、DLBCL）を対象として、BR療法の国際共同第Ⅱ相臨床試験並びに2017年9月から国内第Ⅲ相臨床試験が実施された。再発又は難治性のDLBCLを適応症として、BR療法に関して、2020年5月に効能又は効果、用法及び用量追加の製造販売承認事項一部変更承認申請し、2021年3月に承認された。

また、DLBCLを対象として、2014年10月からBRとポラツズマブ ベドチンの併用療法（以下、BR+Pola療法）の海外第Ⅱ相臨床試験、2018年10月から国内第Ⅱ相臨床試験が実施された。中外製薬株式会社がDLBCLに対する新たな治療選択肢としてポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）の製造販売承認申請を行うにあたり、併用薬である本剤の製造販売会社として製造販売承認事項一部変更承認申請し、2021年3月に承認された。

2019年9月、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、トレアキシ点滴静注液 100mg/4mL（有効成分：ベン

I. 概要に関する項目

ダムスチン塩酸塩水和物)を製造販売承認申請し、2020年9月に承認された。2021年3月にDLBCLを対象としたBR療法およびBR+Pola療法の効能効果および用法用量の追加承認を申請し、2021年4月に承認された。

ベンダムスチン点滴静注液100mg/4mL(10分投与)とベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤(1時間投与)との生物学的同等性、安全性及び忍容性プロファイルを検討した海外第I相臨床試験(EGL-BDM-C-1301試験)、及び安全性フォローアップ試験(EGL-BDM-C-1301-OLE試験)が米国Eagle Pharmaceuticals社により実施され、さらに、これらの試験結果を参考にして実施した国内第I/II相臨床試験(2018001試験)により、トレアキシン点滴静注液100mg/4mLの90mg/m²/日及び120mg/m²/日の10分投与の忍容可能な安全性プロファイルと有効性が確認されたことを受け、2021年5月にトレアキシン点滴静注液100mg/4mLの従来の1時間投与の用法に加えて10分投与の用法を追加する用法及び用量承認事項一部変更承認申請し、2022年2月に承認された。

「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」、「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」の適応症については、2022年3月9日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果が通知された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

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。(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の項参照)
- ・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。(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用の項参照)
- ・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。(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用の項参照)
- ・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。(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用の項参照)

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Lg-B-NHL及びMCL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 (以下、CR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、以下、ORR) 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。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

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Lg-B-NHL及びMCL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 (以下、PFS) 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、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン^註) 群では31.3カ月であった。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

注：国内未承認

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Lg-B-NHL及びMCL患者に対する本剤のORRは89.7% (52/58例)、100.0% (11/11例) であった。また、PFSの中央値は21.1カ月であった。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

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Lg-B-NHL患者に対する本剤のORRは75% (75/100例) であった。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

6. トレアキシンの有効性 (国際共同第Ⅲ相臨床試験-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PFS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PFSのハザード比は0.61 (95%信頼性区間：0.43-0.86) であった。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

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

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性のLg-B-NHL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PFS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。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

8. トレアキシンの有効性 (国内第Ⅱ相臨床試験-2012003試験)

CLL患者に対する本剤のORRは60.0% (6/10例) であった。PFS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。(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照)

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CLL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ORR 39.2%（49/125例）に対して、本剤は67.6%（94/139例）であった。PFSの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。
（V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照）
注：国内未承認
10. トレアキシンの有効性（国内第Ⅲ相臨床試験-2017002試験）
再発又は再燃DLBCL患者に対する本剤とリツキシマブ併用療法のORRは76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であり、CR率は47.4%（18/38例、95%信頼区間：31.0～64.2%）であった。PFSの中央値は357.0日（95%信頼区間：151.0日～上限得られず）であった。
（V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照）
11. トレアキシンの有効性（参考データ：海外第Ⅱ相臨床試験-G029365試験）
自家造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした多施設共同非盲検試験のランダム化パートにおいて、対照群の本剤+リツキシマブ併用療法（BR療法）群のCRRは17.5%であり、BRとポラツズマブ ベドチンの併用療法（BR+po1a療法）群では40%であった。PFS中央値はBR群が3.7カ月（95%CI：2.1～4.5カ月）、BR+Po1a群が9.5カ月（95%CI：6.2～13.9カ月）であった。
（V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照）
12. トレアキシンの有効性（参考データ：国内第Ⅱ相臨床試験-J040762試験）
再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国内第Ⅱ相多施設共同単群非盲検試験においてPRA時点のPET-CTを用いたORR（主治医評価）は42.9%（95%信頼区間：26.3～60.7%）、CRRは34.3%（95%信頼区間：19.1～52.2%）、であった。PFS（主治医評価）中央値は5.2カ月（95%信頼区間：3.6カ月～推定不能）であった。
13. トレアキシン点滴静注液 100mg/4mLの10分投与時の有効性（国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験-2018001試験）
未治療のLg-B-NHL又はMCL患者に対する本剤90mg/m²とリツキシマブ併用療法（グループ1）において、有効性評価項目であるCR率は75.9%（22/29例、95%信頼区間：56.5～89.7%）、ORRは93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）であり、また、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本剤120mg/m²とリツキシマブ併用療法（グループ2）において、CR率は50.0%（3/6例、95%信頼区間：11.8～88.2%）、ORRは66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であったことから、トレアキシン点滴静注液10分投与時の有効性が確認された。
14. トレアキシンの副作用（一部変更承認時）
未治療のLg-B-NHL患者及びMCL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Lg-B-NHL患者及びMCL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Lg-B-NHL患者及びMCL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。CLL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。再発又は再燃DLBCL患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験の安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。自家造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性のDLBCL患者に対する海外多施設共同臨床試験のBR群39例中33例（84.6%）、BR+po1a群45例中41例（91.1%）に副作用が認められた。自家造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性のDLBCL患者に対する国内臨床試験のBR+po1a療法を受けた35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。トレアキシン点滴静注液90mg/m²又は120mg/m²を10分点滴静脈投与した2018001試験では、副作用は36例全例に発現した。
（V. 治療に関する項目 5. 臨床成績の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

3-1 トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

本剤は白色の結晶性の粉末又は塊の凍結乾燥注射剤である。(IV. 製剤に関する項目1. 剤形の項参照)

3-2 トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

本剤は無色～黄色の澄明の液の注射剤である。(IV. 製剤に関する項目1. 剤形の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|-----------------------------|
| 医薬品リスク管理計画 (RMP) | 有 | (「I. 6. RMPの概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成 されている資材 | 有 | 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

本剤は「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^{注1}」及び「慢性リンパ性白血病^{注2}」について希少疾病用医薬品に指定されている。

注1：平成21年10月28日付 薬食審査発1028第4号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、
指定番号：(21薬)第227号

注2：平成24年6月13日付 薬食審査発0613第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、
指定番号：(24薬)第273号

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(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) 流通・使用上の制限事項

本剤は、副作用発現による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副作用発現の可能性も含め、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。

(「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | |
|--|--|--|
| 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄抑制 ・感染症 ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 ・腫瘍崩壊症候群 ・ショック、アナフィラキシー ・間質性肺疾患 | <ul style="list-style-type: none"> ・二次性悪性腫瘍 | <ul style="list-style-type: none"> ・なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 |
| 医薬品安全性監視計画 | | リスク最小化計画 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 | | 通常のリスク最小化活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | 追加のリスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査（慢性リンパ性白血病における重症感染症発現状況に関する調査） | | <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 |
| 有効性に関する調査・試験の計画 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・なし | | |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

1. 販売名

(1) 和名

トレアキシシン[®] 点滴静注用 25mg

トレアキシシン[®] 点滴静注用 100mg

(2) 洋名

TREAKISYM[®] Injection 25mg

TREAKISYM[®] Injection 100mg

(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 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

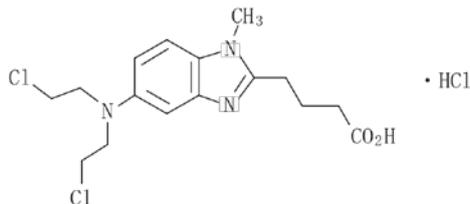
Bendamustine Hydrochloride (JAN)

bendamustine (INN)

(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 : C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂ · HCl

分子量 : 394.72

5. 化学名 (命名法) または本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : SyB L-0501

II. 名称に関する項目

トリアキシン点滴静注液
100mg / 4mL

II-2. トリアキシン点滴静注液 100mg/4mL

1. 販売名

(1) 和名

トリアキシン[®] 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)

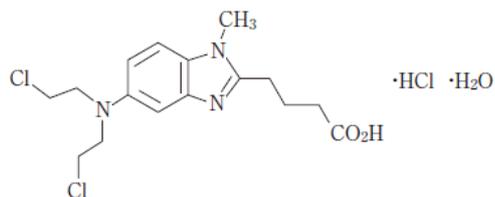
(2) 洋名 (命名法)

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

分子量 : 412.74

5. 化学名 (命名法) または本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : SyB L-0501

Ⅲ. 有効成分に関する項目

III-1. トリアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ベンダムスチン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

ベンダムスチン塩酸塩は、メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ベンダムスチン塩酸塩の水分吸脱着等温線を測定した結果、その吸湿性は低かった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：164～170℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.8～4.0

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

- ① 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：旋光性を示さない。
- ② pH：2.0～3.0 (1.0gを水100mLに溶かした液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 光 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|--------------|---------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 長期保存試験 ¹⁾ | 25℃/60%R. H. | 暗所 | 低密度ポリエチレン製袋で二重包装/高密度ポリエチレン製黒色ボトル | 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60カ月 | すべての項目が規格内であった |
| 加速試験 ¹⁾ | 40℃/75%R. H. | 暗所 | 低密度ポリエチレン製袋で二重包装/高密度ポリエチレン製黒色ボトル | 3, 6カ月 | すべての項目が規格内であった |
| 苛酷試験 ²⁾ | 80℃ | 暗所 | ガラス瓶 | 24時間 | 変化は認めず、規格内であった |
| | 光 | キセノンランプ | キューベットアルミホイルで遮光 | 22時間 (35℃, 250W/m ²) | 変化は認めず、規格内であった |

- 1) 測定項目：性状、確認試験 (HPLC)、pH、溶状、類縁物質、残留溶媒 (塩化エチル)、水分、含量、微生物限度、エンドトキシン
- 2) 測定項目：確認試験 (HPLC)、類縁物質

Ⅲ. 有効成分に関する項目

トリアキシシン点滴静注用
25 mg・100 mg

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、塩化物試験法

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅲ. 有効成分に関する項目

III-2. トリアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

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

ベンダムスチン塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解性 (37°C)
ベンダムスチン塩酸塩水和物はエタノール及び水にやや溶けにくく、
ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ベンダムスチン塩酸塩水和物の水分吸脱着等温線を測定した結果、その吸湿性は低かった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 145-155°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.5 ~ 7.24 (25°C)

(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°C 暗所 | ポリエチレン袋で二重包装 /プラスチック缶 | 36カ月 | 規格の範囲内 |
| 加速試験 ²⁾ | 25±2°C/ 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カ月 | 規格の範囲内 |
| 苛酷試験 ³⁾ | 温度 85°C | 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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 製剤に関する項目 トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は凍結乾燥注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色の結晶性の粉末又は塊である。

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

| 販売名 | トレアキシシン点滴静注用 25mg | トレアキシシン点滴静注用 100mg |
|------------------|--|----------------------------------|
| pH | 2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水10mLに溶解したとき） | 2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水40mLに溶解したとき） |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 約0.9 [100mg製剤1バイアルに注射用水40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL）] | |

(5) その他

バイアル内は窒素置換されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | トレアキシシン点滴静注用 25mg | トレアキシシン点滴静注用 100mg |
|------|-------------------------|--------------------------|
| 有効成分 | 1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg含有 | 1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg含有 |
| 添加物 | D-マンニトール30mg | D-マンニトール120mg |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

ベンダムスチン塩酸塩の力価は、ベンダムスチン塩酸塩の塩基としての重量を表す。

IV. 製剤に関する項目

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<点滴静注用 25mg>

| 試験 | 保存条件 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|--|----|---|-------------------------------------|---|
| 長期保存試験 ¹⁾ | 25℃/60%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30及び36カ月 | すべて規格内であった。 |
| 中間的試験 ¹⁾ | 30℃/60%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3, 6, 9, 12, 18 及び24カ月 | すべて規格内であった。 |
| 加速試験 ¹⁾ | 40℃/75%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3及び6カ月 | すべて規格内であった。 |
| 光 ²⁾ | Suntester (ヘレウス社製) を 250W/m ² に調整 (約23時間後には総照度は120万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは200W・hr/m ² 以上) | 光 | 無色ガラス バイアル (密栓)、 褐色ガラス バイアル (密栓) | 12, 24, 48及び 72時間 | いずれの場合も光の影響を受け、無色ガラスバイアル中では、光の影響を著しく受け、非常に不安定であり、類縁物質の増加及び含量の低下がみられた。 |

1) 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、平均質量、無菌、溶解時間、含量

2) 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、含量

<点滴静注用100mg>

| 試験 | 保存条件 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|--|----|---|-------------------------------------|---|
| 長期保存試験 ¹⁾ | 25℃/60%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30及び36カ月 | すべて規格内であった。 |
| 中間的試験 ¹⁾ | 30℃/60%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30及び36カ月 | すべて規格内であった。 |
| 加速試験 ¹⁾ | 40℃/75%R. H. | 暗所 | 褐色ガラス バイアル (密栓) | 1, 3及び6カ月 | すべて規格内であった。 |
| 光 ²⁾ | Suntester (ヘレウス社製) を 250W/m ² に調整 (約23時間後には総照度は120万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは200W・hr/m ² 以上) | 光 | 無色ガラス バイアル (密栓)、 褐色ガラス バイアル (密栓) | 12, 24, 48及び 72時間 | いずれの場合も光の影響を受け、無色ガラスバイアル中では、光の影響を著しく受け、非常に不安定であり、類縁物質の増加及び含量の低下がみられた。 |

1) 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、平均質量、無菌、溶解時間、含量

2) 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、含量

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

100mg製剤1バイアルを注射用水40mLで溶解した後、この液32mL（投与液（1）：ベンダムスチン塩酸塩として80mg）、40mL（投与液（2）：ベンダムスチン塩酸塩として100mg）又は120mL（投与液（3）：ベンダムスチン塩酸塩として300mg）をそれぞれ、予め溶解液の量と同量の液を抜き取った生理食塩液のポリエチレン製輸液バッグに添加し全量を250mLとし、室内散光下 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で3.5時間保存した。いずれの投与液においても3時間後のベンダムスチン塩酸塩の残存率は95%であり、ベンダムスチン塩酸塩の含量は低下したが、いずれも規格値内であった。以上のことから、本剤は調製後3時間以内に投与を終了すること。（溶解方法は、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。）

投与液の安定性（室内散光下 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ）

| 投与液 | 測定項目 | 保存期間（時間） | | | | |
|-----------------------|----------------|----------|-----|-----|------|------|
| | | 試験開始時 | 1 | 2 | 3 | 3.5 |
| 投与液（1） 80mg/250mL | 外観 | 無色澄明の液 | — | — | 変化なし | 変化なし |
| | pH | 3.76 | — | — | 3.67 | 3.67 |
| | 浸透圧比 | 0.9 | — | — | — | — |
| | 不溶性微粒子 | 適合 | — | — | 適合 | 適合 |
| | 総類縁物質（%） | 2.2 | 3.6 | 5.0 | 6.3 | — |
| | 定量値 （残存率：%） | 100 | 98 | 96 | 95 | — |
| 投与液（2） 100mg/250mL | 外観 | 無色澄明の液 | — | — | 変化なし | 変化なし |
| | pH | 3.69 | — | — | 3.61 | 3.60 |
| | 浸透圧比 | 0.9 | — | — | — | — |
| | 不溶性微粒子 | 適合 | — | — | 適合 | 適合 |
| | 総類縁物質（%） | 1.9 | 3.3 | 4.8 | 6.1 | — |
| | 定量値 （残存率：%） | 100 | 99 | 97 | 95 | — |
| 投与液（3） 300mg/250mL | 外観 | 無色澄明の液 | — | — | 変化なし | 変化なし |
| | pH | 3.41 | — | — | 3.30 | 3.29 |
| | 浸透圧比 | 0.6 | — | — | — | — |
| | 不溶性微粒子 | 適合 | — | — | 適合 | 適合 |
| | 総類縁物質（%） | 2.2 | 3.8 | 5.4 | 6.9 | — |
| | 定量値 （残存率：%） | 100 | 98 | 97 | 95 | — |

IV. 製剤に関する項目

8. 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：100mg製剤を注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して全量を250mLに調製した（投与液）。

投与液に他剤を用法・用量に従って規定量（リツキサンについては実臨床で投与される量の1/5スケール）を配合し、配合直後及び室温、室内散光下（25℃以下）で10分後に外観、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。

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。

| 製品名（一般名） | 試験項目 | 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 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 3.65 | 3.65 |
| | 浸透圧比 | 0.72 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 99.2 |
| 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 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 4.28 | 4.27 |
| | 浸透圧比 | 0.71 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 100 |
| ナゼア注射液0.3mg（ラモセトロン塩酸塩） | 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 3.58 | 3.58 |
| | 浸透圧比 | 0.71 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 96.0 |
| アロキシ静注0.75mg（パロノセトロン塩酸塩） | 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 3.77 | 3.76 |
| | 浸透圧比 | 0.72 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 99.1 |
| 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 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 5.71 | 5.66 |
| | 浸透圧比 | 0.76 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 98.6 |
| ポララミン注5mg（d-クルルフェニラミンマレイン酸塩） | 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 3.59 | 3.55 |
| | 浸透圧比 | 0.71 | — |
| | 残存率（%） | 100 | 99.8 |
| リツキサン注10mg/mL（リツキシマブ（遺伝子組換え）） | 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| | pH | 5.96 | 5.98 |
| | 浸透圧比 | — | — |
| | 残存率（%） | 100 | 98.9 |

—：測定せず

(2) 輸液で希釈した場合の配合変化

本剤を注射用液で溶解後、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：100mg製剤2バイアルをそれぞれ40mLの注射用水に溶解後、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（25℃以下）に放置し、1時間後、2時間後、3時間後及び4時間後の外観、pH、浸透圧比及びベンダムスチン塩酸塩の初期値（調製直後）に対する残存率を算出した。

※配合した輸液の有効成分については測定せず。

結果：電解質のみを含むラクテック注では3時間後まで安定であったが、4時間後には残存率92.9%まで低下した。また、糖類を含むソルデム3A輸液、ビーフリード輸液では3時間後でそれぞれ残存率が92.5%、94.1%まで低下した。さらに、メイロン静注8.4%では1時間後から残存率が70.6%まで低下し、アルカリ性の影響が考えられた。

IV. 製剤に関する項目

ラクテック注 電解質輸液製剤：日本薬局方 L-乳酸ナトリウムリンゲル液

| 試験項目 | 調製直後 | 1時間後 | 2時間後 | 3時間後 | 4時間後 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| pH | 4.80 | 4.79 | 4.77 | 4.76 | 4.75 |
| 浸透圧比 | 0.66 | 0.67 | 0.64 | 0.66 | 0.64 |
| 残存率 (%) | 100 | 98.0 | 98.3 | 95.6 | 92.9 |

ソルデム3A輸液 電解質輸液製剤：ブドウ糖-電解質液（維持液）

| 試験項目 | 調製直後 | 1時間後 | 2時間後 | 3時間後 | 4時間後 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| pH | 4.68 | 4.67 | 4.65 | 4.63 | 4.63 |
| 浸透圧比 | 0.88 | 0.87 | 0.88 | 0.87 | 0.88 |
| 残存率 (%) | 100 | 97.5 | 94.8 | 92.5 | 90.3 |

ビーフリード輸液 ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液

| 試験項目 | 調製直後 | 1時間後 | 2時間後 | 3時間後 | 4時間後 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| pH | 6.55 | 6.51 | 6.48 | 6.44 | 6.42 |
| 浸透圧比 | 2.08 | 2.10 | 2.10 | 2.11 | 2.10 |
| 残存率 (%) | 100 | 97.3 | 95.7 | 94.1 | 92.2 |

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

| 試験項目 | 調製直後 | 1時間後 | 2時間後 | 3時間後 | 4時間後 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 外観 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 | 無色澄明で沈殿はなかった。 |
| pH | 8.03 | 8.06 | 8.02 | 8.04 | 8.04 |
| 浸透圧比 | 3.95 | 4.00 | 3.98 | 3.99 | 3.98 |
| 残存率 (%) | 100 | 70.6 | 42.3 | 33.9 | 30.8 |

9. 溶出性

該当なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

25mg製剤：1 包装あたり1 バイアル

100mg製剤：1 包装あたり1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| 容器 | シール | フリップオフキャップ |
|-----------|--------|------------|
| 褐色ガラスバイアル | アルミニウム | ポリプロピレン |

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

トリアキシシン点滴静注用
25 mg・100 mg

IV. 製剤に関する項目

IV-2. 製剤に関する項目 トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は注射剤（バイアル）である。

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は無色～黄色の澄明の液である。

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

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

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

| | |
|------|------------------|
| pH | 3.0-3.6 |
| 浸透圧比 | 約2.7（生理食塩液に対する比） |

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

| | |
|------|------------------|
| pH | 3.4-4.0 |
| 浸透圧比 | 約1.3（生理食塩液に対する比） |

(5) その他

バイアル内は窒素置換されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|------|--|
| 販売名 | トレ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104.6mg含有 （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） |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

ベンダムスチン塩酸塩の力価は、ベンダムスチン塩酸塩の塩基としての重量を表す。

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<点滴静注液 100mg/4mL>

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|--|------------|--|---------------|
| 長期保存試験 ¹⁾ | 2-8℃, 暗所 | ガラスバイアル | 30カ月 | 規格の範囲内 |
| 加速試験 ¹⁾ | 25℃/60% R.H., 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%R.H.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、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、定量

2) 測定項目：性状、類縁物質、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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

(希釈後の安定性)

トレアキシシン点滴静注液 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。また、トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mLを生理食塩液50mLで2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、トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mLを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。(調製方法は、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。)

IV. 製剤に関する項目

希釈液の安定性

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 (100mg/250mL) | 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 (200mg/250mL) | 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 (300mg/250mL) | 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 (360mg/250mL) | 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 |
| | 測定項目 | 0時間 | 3時間 | 6時間 |
| 希釈液(5) 1.85mg/mL (92.5mg/50mL) | 外観 | — | — | — |
| | 総類縁物質(%) | 0.2 | 2.8 | 5.2 |
| | 不溶性微粒子 | — | — | — |
| | 定量値(残存率:%) | 100.0 | 96.1 | 94.9 |
| 希釈液(6) 5.6mg/mL (280mg/50mL) | 外観 | — | — | — |
| | 総類縁物質(%) | 0.2 | 1.2 | 1.9 |
| | 不溶性粒子 | — | — | — |
| | 定量値(残存率:%) | 100.0 | 97.9 | 97.6 |

トリアキシニン点滴静注液 100 mg / 4 mL

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 (100mg/250mL) | 外観 | 無色澄明の液 | 変化なし | 変化なし |
| | 総類縁物質(%) | 0.95 | 1.99 | 2.74 |
| | 不溶性微粒子 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | 定量値(残存率:%) | 100.0 | 97.6 | 96.4 |
| 希釈液(2) 0.8mg/mL (200mg/250mL) | 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 (300mg/250mL) | 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 (360mg/250mL) | 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 |
| | 測定項目 | 0 時間 | 12 時間 | 24 時間 |
| 希釈液(5) 1.85mg/mL (92.5mg/50mL) | 外観 | — | — | — |
| | 総類縁物質(%) | 0.3 | 1.2 | 1.6 |
| | 不溶性粒子 | — | — | — |
| | 定量値(残存率:%) | 100.0 | 98.7 | 97.5 |
| 希釈液(6) 5.6mg/mL (280mg/50mL) | 外観 | — | — | — |
| | 総類縁物質(%) | 0.3 | 0.6 | 0.7 |
| | 不溶性粒子 | — | — | — |
| | 定量値(残存率:%) | 100.0 | 99.8 | 97.9 |

トリアキシシン点滴静注液 100 mg / 4 mL

IV. 製剤に関する項目

8. 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、他剤との配合変化について検討した。

試験方法：本剤1バイアル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 (メチルプレドニゾロン 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 (d-クロロ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

本剤は、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：100mg/4mL製剤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（25℃以下）に放置し、1時間後、2時間後、3時間後及び6時間後の外観、pH、浸透圧比及びベンダムスチン塩酸塩の含量の初期値（調製直後）に対する残存率（%）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。

結果：電解質のみを含むラクテック注では3時間後には残存率93.0%まで低下した。また、糖類を含むソルデム 3A輸液では3時間後でそれぞれ残存率が92.3%、ビーフリード輸液では1時間後で71.9%まで低下した。さらに、メイロン静注8.4%では1時間後から残存率が37.1%まで低下し、アルカリ性の影響が考えられた。

輸液との配合変化（室温及び室内散光下保存）

| 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 |

IV. 製剤に関する項目

| | | | | | | |
|--|----------|------|------|------|------|------|
| ソルデム 3A 輸液 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

トリアキシン点滴静注液
100 mg / 4 mL

9. 溶出性

該当なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

100mg/4mL : 1包装あたり1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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 |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

承認を受けた効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

<未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病>

「V.5. 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。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

3-1. トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

(1) 用法及び用量の解説

1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

1) 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

〈抗CD20抗体併用の場合〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）〉

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

2) マントル細胞リンパ腫

〈未治療の場合〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の場合〉

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

3) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

〈リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4) 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

5) 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

3-2. トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

(1) 用法及び用量の解説

1日用量の調製方法

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

- (1) 10分かけて投与する場合は、50mLの生理食塩液に加えること。
 - (2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。
- (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

1) 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

<抗CD20抗体併用の場合>

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

<単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）>

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

2) マントル細胞リンパ腫

<未治療の場合>

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、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10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性の場合>

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

3) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

<リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合>

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

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

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

4) 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10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

5) 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫＞

●抗CD20抗体併用の場合

国内第I相臨床試験（2006002試験）、第II相臨床試験（2011002試験、2014001試験）、海外第III相臨床試験（NHL1-2003試験、C18083/3064/NL/MN試験）において未治療のLg-B-NHL及びMCL患者に対する安全性及び有効性が確認されたことから、上記を主要な臨床成績としてリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用療法として承認申請を行い、本剤90mg/m²（体表面積）2日間連日投与、26日間休薬を1サイクルとする用法及び用量で承認された。（2016年12月効能追加）

その後、国際共同第III相臨床試験（GALLIUM試験）により未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する安全性・有効性が、国際共同第III相臨床試験（GADOLIN試験）により、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に対する安全性・有効性が確認されたことから、上記2試験を臨床成績として抗CD20抗体併用療法として用法及び用量の一部変更の申請を行い、本剤90mg/m²（体表面積）2日間連日投与、26日間休薬を1サイクルとする用法及び用量で承認された。（2018年7月）

●単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

国内第I相臨床試験（2006001試験）、国内第II相臨床試験（2007002試験）において、日本人の再発又は難治性のLg-B-NHL、MCL患者に対する安全性及び有効性が確認されたことから、上記2試験を主要な試験成績として承認申請を行い、本剤120mg/m²（体表面積）を2日間連日投与、19日間休薬を1サイクルとして、投与を繰り返す用法及び用量で承認された。（2010年10月）

＜マントル細胞リンパ腫＞

●リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

国内第I相臨床試験（2006002試験）、第II相臨床試験（2011002試験、2014001試験）、海外第III相臨床試験（NHL1-2003試験、C18083/3064/NL/MN試験）において未治療のLg-B-NHL及びMCL患者に対する安全性及び有効性が確認されたことから、上記を主要な臨床成績としてリツキシマブとの併用療法として承認申請を行い、本剤90mg/m²（体表面積）2日間連日投与、26日間休薬を1サイクルとして投与を繰り返す用法及び用量で承認された。（2016年12月効能追加）

●単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

＜低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫＞の項参照。

＜再発又は難治性びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫＞

●リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

国際共同第II相臨床試験（2010001試験）、国内第III相臨床試験（2017002試験）において再発又は再燃のDLBCL患者に対する安全性・有効性、薬物動態が確認されたことから上記を主要な臨床成績としてリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用療法として承認申請を行い、本剤120mg/m²（体表面積）2日間連日投与19日間休薬を1サイクルとする用法及び用量が承認された。（2021年3月効能追加）

V. 治療に関する項目

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

海外第I b/II相臨床試験（G029365試験）、国内第II相臨床試験（J040762試験）において自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は再燃のDLBCL患者に対する安全性・有効性、薬物動態が確認されたことから上記を主要な臨床成績としてリツキシマブとの及びポラツズマブ ベドチンとの併用療法として承認申請を行い、本剤90mg/m²（体表面積）を2日間、連日投与、19日間休薬を1サイクルとする用法及び用量が承認された。（2021年3月効能及び用法用量追加）

<慢性リンパ性白血病>

国内第II相臨床試験（2012003試験）において未治療及び先行化学療法（フルダラビンを含まない）における安全性・有効性が確認され、上記及び海外第III相臨床試験（02CLL III試験）を主要臨床成績として承認申請し、本剤100mg/m²（体表面積）2日間連日投与、26日間休薬を1サイクルとする用法及び用量が承認された。（2016年8月効能追加）

<トレアキシン点滴静注液 100mg/4mLの用法の追加>

進行がん患者（固形がん及びCLLを除く血液がん患者）を対象とした海外第I相臨床試験（EGL-BDM-C-1301試験）により、生物学的同等性、安全性及び忍容性プロファイルが確認された。上記及び続いて実施された国内第I/II相臨床試験（2018001試験）結果を主要な臨床成績として、用法及び用量の一部変更の申請を行い、これまでの「1日1回1時間かけて点滴静注する」に10分での投与を加え「1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する」とする用法が承認された。（2022年2月）

<副作用等による減量・中止規定>

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トル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | |
| | 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | |
| | 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 <リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合> ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | |

V. 治療に関する項目

| 投与間隔又は投与量の調節 | | 指標 |
|--|---|---|
| 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合〉 | 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：70mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量70mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | 好中球数1,000/mm ³ 未満 又は 血小板数50,000/mm ³ 未満 |

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（78例）、「未治療のLg-B-NHL及びMCL」（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。

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/mm³以上及び血小板数が75,000/mm³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が認められた場合には、次サイクルの減量又は中止を考慮すること。

なお、骨髄抑制の指標は次のとおりである。Lg-B-NHL及びMCL及びCLLの場合、好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満であること。再発又は難治性のDLBCLの場合、リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合は好中球数500/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満が2週間以上持続すること又は血小板数75,000/mm³未満であること、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合は、好中球数1,000/mm³未満又は血小板数50,000/mm³未満であること。

減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。

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 [≧] 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満 |
| 減量 又は 中止 | 治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 低悪性度B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B 細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | Grade 3 [≧] 以上の非血液毒性 |

注1：NCI -CTCAE Version 4.0

V. 治療に関する項目

<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2.0mg/dL未満又は血清クレアチニンが2.0mg/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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫>

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

*トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mLのみ。

<解説>

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のMCLに対する本剤の有効性及び安全性は、リツキシマブ併用下において確認されており、また、濾胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は、オビヌツズマブ併用下においても確認されている。治療にあたっては、本剤添付文書の「17. 臨床成績」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。

<再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病>

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

<解説>

再発又は難治性のMCL及びCLLでは、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確認できていないことから、注意喚起のために設定した。

V. 治療に関する項目

5. 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 | Lg-B-NHL (59例)、MCL (10例) | 多施設共同非盲検 | - | ◎ | ◎ |
| | II | 2014001試験 (2011002試験追跡調査) | Lg-B-NHL (59例)、MCL (10例) | 多施設共同非盲検 追跡調査 | - | ◎ | ◎ |
| 海外 | III | NHL1-2003試験 | Lg-B-NHL (224例)、MCL (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 | Lg-B-NHL (187例)、MCL (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ントル細胞リンパ腫> (2010年10月承認)

| | 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 | Lg-B-NHL (8例)、MCL (1例) | 多施設共同非盲検 | ◎ | ◎ | ◎ |
| | II | 2007002試験 | Lg-B-NHL (58例)、MCL (11例) | 多施設共同非盲検 | - | ◎ | ◎ |
| 海外 | II | SDX-105-01試験 | Lg-B-NHL (76例) | 多施設共同非盲検 | - | ○ | ○ |
| | III | SDX-105-03試験 | Lg-B-NHL (100例) | 多施設共同非盲検 | ○ | ○ | ○ |
| | II | SDX-105-02試験 | Lg-B-NHL (67例) | 多施設共同非盲検 | - | ○ | ○ |
| | III | 93B0P01試験 | Lg-B-NHL (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 | CLL (15例) | 非盲検 | - | - | ○ |
| | I / II | 99CLL2E (DE) 試験 | CLL (16例) | 多施設共同非盲検 | - | - | ○ |
| | III | 02CLL III 試験 | CLL (154例) | 多施設共同無作為化 非盲検並行群間比較 | - | - | ○ |
| | III | 94BP01試験 | MM (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

V. 治療に関する項目

<未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫> (2018年7月用法及び用量変更)

| | 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 | — | ◎ | ◎ |
| 海外 | III | GADOLIN試験 | リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性のLg-B-NHL (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

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫> (2021年3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 | III | 2017002試験 | 再発又は再燃のDLBCL患者 (38例) | 多施設共同非盲検 | — | ◎ | ◎ |
| 国際共同 | II | 2010001試験 | 再発又は難治性のDLBCL患者 (59例) | 多施設共同非盲検 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 海外 | I b / II | G029365試験 | 再発又は難治性のDLBCL患者 ・第I b相パート (6例) ・第II相ランダム化パート (80例) ・第II相新剤型コホート (42例) | 非盲検、単群 非盲検、2群 非盲検、単群 | — — — | — ◎ ○ | ◎ ◎ ◎ |
| 国内 | II | J040762試験 | 再発又は難治性のDLBCL患者 (35例) | 非盲検、単群 | — | ◎ | ◎ |

◎：評価資料、○：参考資料、—：使用せず

G029365試験のランダム化パートは2018年4月30日にデータカットオフした結果、J040762試験は2019年12月24日にデータカットオフした結果を記載した。

<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CLL (10例) | 多施設共同非盲検 | ◎ | ◎ |
| 海外 | III | 02CLL III試験 | 未治療のCLL (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CLL (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CLL (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Lg-B-NHL及びMCL (53例) | 多施設共同非盲検 | — | ○ |

◎：評価資料、○：参考資料、—：使用せず

V. 治療に関する項目

＜低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病＞

(2022年2月用法追加)

| | 相 | 試験番号 | 試験の対象（被験者数） | 試験デザイン | 生物学的 同等性 | 薬物 動態 | 有効性 | 安全性 |
|----------|------|---|--|--|-------------|----------|-----|-----|
| 国内 | I/II | 2018001 試験 | 【グループ1】 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 MCL 患者（30 例） | 多施設共同 非盲検 | — | ◎ | ◎ | ◎ |
| | | | 【グループ2】 再発又は難治性 DLBCL 患者 （6 例） | 多施設共同 非盲検 | — | ◎ | — | ◎ |
| 海外 | I | EGL-BDM- C-1301 試験 (C-1301 試験) | 進行がん患者（固形がん及び CLL を除く血液がん患者） （81 例） | 多施設共同 非盲検 クロスオーバー 無作為化 生物学的同等性 試験 | ◎ | — | — | ◎ |
| 海外 | I | EGL-BDM- C-1301-OLE 試験 (C-1301 試験の継 続投与) | 進行がん患者（固形がん及び CLL を除く血液がん患者） （21 例） | 多施設共同 非盲検 単群継続投与試 験 | — | — | — | ○ |
| 国内 | I | 2006001 試験 | 治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 患者（9 例） | 多施設共同 非盲検 | — | ○ | — | — |
| 国内 | I | 2008002 試験 | 治療歴を有する中高悪性度 B 細胞性非ホジキン リンパ腫患者（9 例） | 多施設共同 非盲検 | — | ○ | — | ○ |
| 国際 共同 | II | 2010001 試験 | 再発又は難治性 DLBCL 患者 （59 例） | 国際共同 多施設共同 非盲検 | — | ○ | — | ○ |
| 国内 | II | 2011002 試験 | 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 MCL 患者（69 例） | 多施設共同 非盲検 | — | — | ○ | ○ |
| 国内 | III | 2017002 試験 | 再発又は再燃 DLBCL 患者 （38 例） | 多施設共同 非盲検 | — | — | — | ○ |

◎：評価資料、○：参考資料、—：使用せず

V. 治療に関する項目

(2) 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Lg-B-NHL及びMCL患者9例、90mg/m ² /日投与群：3例（Lg-B-NHL：2例、MCL：1例）、120mg/m ² /日投与群：6例（Lg-B-NHL：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/m ² /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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>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。</p> <p>有効性： 最良総合効果のORR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。</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群 (mg/m²/日)</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">最良総合効果 例数</th> <th rowspan="2">完全寛解率^a %</th> <th rowspan="2">ORR^b %</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>CRu</th> <th>PR</th> <th>≤SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>66.7</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>120</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>83.3</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>22.2</td> <td>88.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）、ORR：Overall Survival（奏効率） 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。</p> | 投与群 (mg/m ² /日) | 例数 | 最良総合効果 例数 | | | | 完全寛解率 ^a % | ORR ^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 |
| 投与群 (mg/m ² /日) | 例数 | | | 最良総合効果 例数 | | | | | | 完全寛解率 ^a % | ORR ^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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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Lg-B-NHL及びMCL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的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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜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＞

試験名：国内第Ⅱ相臨床試験（2011002試験）¹⁾

目的：未治療のLg-B-NHL及び造血幹細胞移植の適応とならないMCLを対象に、本剤とリツキシマブを併用投与した際の有効性及び安全性を検討する。

| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------|----|-----|----|----|----|----|-----|----|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|---------------------|---------------------|
| 対象 | 未治療の進行期・高腫瘍量 ^注 Lg-B-NHL59例、未治療の造血幹細胞移植の適応とならないMCL10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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | ベンダムスチン塩酸塩90mg/m ² /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/m ² 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。有効性については、全病型の他、病型別の解析を行った。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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ORR（CR+CRu+PR）、「Revised 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ORR（CR+PR）、PFS、奏効期間（以下、DOR）、全生存期間（以下、OS）、安全性など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>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%）、Lg-B-NHLで67.8%（40/59例、95%信頼区間：54.4%-79.4%）、MCLで70.0%（7/10例、95%信頼区間：34.8%-93.3%）であった。効率は、全病型で95.7%（66/69例、95%信頼区間：87.8%-99.1%）、Lg-B-NHLで96.6%（57/59例、95%信頼区間：88.3%-99.6%）、MCLで90.0%（9/10例、95%信頼区間：55.5%-99.7%）であった。</p> <p style="text-align: center;">IWRCに従った最良総合効果：施設外効果判定委員会判定</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">病型</th> <th rowspan="2">対象例数</th> <th colspan="6">総合効果、例数 (%)</th> <th rowspan="2">完全寛解率、% (95%信頼区間)^注</th> <th rowspan="2">ORR、% (95%信頼区間)^注</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>CRu</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全病型</td> <td>69</td> <td>29 (42.0)</td> <td>18 (26.1)</td> <td>19 (27.5)</td> <td>2 (2.9)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.4)</td> <td>68.1 (55.8~78.8)</td> <td>95.7 (87.8~99.1)</td> </tr> <tr> <td>低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫</td> <td>59</td> <td>24 (40.7)</td> <td>16 (27.1)</td> <td>17 (28.8)</td> <td>1 (1.7)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.7)</td> <td>67.8 (54.4~79.4)</td> <td>96.6 (88.3~99.6)</td> </tr> <tr> <td>マントル細胞 リンパ腫</td> <td>10</td> <td>5 (50.0)</td> <td>2 (20.0)</td> <td>2 (20.0)</td> <td>1 (10.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>70.0 (34.8~93.3)</td> <td>90.0 (55.5~99.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）、ORR：Overall Survival（奏効率） 注：二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間</p> <p>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%）、Lg-B-NHLで64.4%（38/59例、95%信頼区間：50.9%-76.4%）、MCLで80.0%（8/10例、95%信頼区間：44.4%-97.5%）であり、ORRはIWRCの結果と同じであった。</p> | | 病型 | 対象例数 | 総合効果、例数 (%) | | | | | | 完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注 | ORR、% (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) |
| 病型 | 対象例数 | 総合効果、例数 (%) | | | | | | 完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注 | ORR、% (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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| 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%信頼期間) ^注 | ORR、% (95%信頼期間) ^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) |
| マンテル細胞リンパ腫 | 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）、ORR：Overall Survival（奏効率）
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。

試験名：国内第Ⅱ相臨床試験（2014001試験）¹⁾

目的：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、PFSおよび全生存期間を算出する。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同非盲検追跡調査試験 |
| 対象 | 未治療の進行期・高腫瘍量 ^注 Lg-B-NHL59例、未治療の造血幹細胞移植の適応とならないMCL10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。 |
| 試験方法 | 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。 |
| 主要評価項目 | IWRCに従って評価したPFS* * 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 |
| 副次評価項目 | OS |
| 結果 | <p>主要評価項目： 観察期間中央値30.1カ月（範囲：1.9-39.3カ月）でPFS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%）、MCLで67.5%（95%信頼区間：29.1%-88.2%）と算出された。</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <p>全病型 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マンテル細胞リンパ腫</p> <p>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</p> <p>副次評価項目： 観察期間中、死亡は認められなかった。</p> |

V. 治療に関する項目

試験名：海外第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、ドキシソルピシン、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

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験 |
| 対象 | 未治療の進行期・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 |
| 主な登録基準 | 18歳以上で治療が必要な未治療のCD20陽性Lg-B-NHL患者及びMCL患者 |
| 主な除外基準 | 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。なお、本剤は1時間かけて投与された。 BR：ベンダムスチン塩酸塩90mg/m ² /日をDay 1及び2に静脈内投与し、リツキシマブ375mg/m ² をDay 1（1サイクル目はDay 0）に静脈内投与する。 R-CHOP：リツキシマブ375mg/m ² （1サイクル目はDay 0）、シクロホスファミド750mg/m ² 、ドキシソルピシン50mg/m ² 、ビンクリスチン1.4mg/m ² （最大2mg）を第1日目に静脈内投与し、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 | 「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PFS |
| 副次評価項目 | ORR、OS、無イベント生存期間（以下、EFS）など |
| 統計手法 | PFS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 | <p>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。</p> <p>主要評価項目： ■ 治験責任医師判定によるPFS* 治験責任医師によるWHO効果判定規準に基づくPFS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。</p> <p>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</p> |

V. 治療に関する項目

| <p>■独立評価委員会判定によるPFS</p> <p>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、PFS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。</p> <p>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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------|-----------|-----------|----|----------|----------|-------------|-------------|-----------|-----------|----------|-----------|---------------------|---------------------|--------|-----|------------|-------------|----------|----------|-----------|------------|---------------------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|--------------------------|
| <p>副次評価項目：</p> <p>■ORR</p> <p>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ORR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。</p> <p style="text-align: center;">WHO効果判定規準に従った最良総合効果：治験責任医師</p> <p>解析対象集団：無作為化対象集団</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">治療群</th> <th rowspan="2">対象例数</th> <th colspan="6">総合効果、例数 (%)</th> <th rowspan="2">ORR、% (95%信頼区間)^{注1}</th> <th rowspan="2">完全寛解率、% (95%信頼区間)^{注1}</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BR</td> <td>274</td> <td>118 (43)</td> <td>123 (45)</td> <td>2 (<1)</td> <td>5 (2)</td> <td>6 (2)</td> <td>20 (7)</td> <td>88 (83.50~91.56)</td> <td>43 (37.12~49.16)</td> </tr> <tr> <td>R-CHOP</td> <td>275</td> <td>81 (29)</td> <td>147 (53)</td> <td>8 (3)</td> <td>5 (2)</td> <td>1 (<1)</td> <td>33 (12)</td> <td>83 (77.93~87.16)</td> <td>29 (24.13~35.23)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"></td> <td>$p=0.0938$^{注2}</td> <td>$p=0.0009$^{注2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR：Complete Response（完全寛解）、PR：Partial Response（部分寛解）、 MR：Minimal Response（最小寛解）、SD：Stable Disease（安定）、PD：Progressive Disease（増悪） ORR：Overall Survival（奏効率） 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</p> <p>■OS</p> <p>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、OSの中央値を算出することができなかった。</p> | | 治療群 | 対象例数 | 総合効果、例数 (%) | | | | | | ORR、% (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} |
| 治療群 | 対象例数 | | | 総合効果、例数 (%) | | | | | | | | ORR、% (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} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>安全性：</p> <p>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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>有害事象のまとめ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BR群 症例数 (%)</th> <th>R-CHOP群 症例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価例数</td> <td>267</td> <td>252</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現例数</td> <td>265 (>99%)</td> <td>250 (>99%)</td> </tr> <tr> <td>重度有害事象発現例数</td> <td>175 (66%)</td> <td>224 (89%)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数</td> <td>263 (99%)</td> <td>249 (99%)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>55 (20%)</td> <td>47 (17%)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>101 (38%)</td> <td>103 (41%)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による中止</td> <td>7 (3%)</td> <td>7 (3%)</td> </tr> </tbody> </table> | | | 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%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| 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) |

試験名：海外第Ⅲ相臨床試験（C18083/3064/NL/MN試験）

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：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。

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験 |
| 対象 | 未治療の進行期・高腫瘍量 ^{注2} Lg-B-NHL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GLSG（German Low-Grade Lymphoma Study Group）の規準を参考に設定した |
| 主な登録基準 | 18歳以上で治療が必要な未治療のCD20陽性Lg-B-NHL患者及びMCL患者 |
| 主な除外基準 | 濾胞性リンパ腫（grade3）又はCLL、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/m ² をDay 1及び2に静脈内投与し、リツキシマブ375mg/m ² をDay 1に静脈内投与する。 R-CHOP：リツキシマブ375mg/m ² 、シクロホスファミド750mg/m ² 、ドキソルビシン50mg/m ² 、ビンクリスチン1.4mg/m ² （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/m ² 、シクロホスファミド750又は1000mg/m ² 、ビンクリスチン1.4mg/m ² （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 |

V. 治療に関する項目

| | | | | | | | | |
|--|--|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|
| 副次評価項目 | ORR、PFS、OS、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 | <p>評価対象集団：</p> <p>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。</p> | | | | | | | |
| | <p>主要評価項目：</p> <p>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。</p> <p>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統計量に基づき算出</p> | | | | | | | |
| | <p>投与群別の最良総合効果：独立評価委員会</p> | | | | | | | |
| | 解析対象：評価可能解析対象集団 | | | | | | | |
| | | | 総合効果、例数 (%) | | | | | 完全寛解率、% (95%信頼区間) ^注 |
| 投与群 | 対象例数 | 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) |
| <p>CR：Complete Response（完全寛解）、PR：Partial Response（部分寛解）、SD：Stable Disease（安定）、PD：Progressive Disease（増悪）、ORR：Overall Survival（奏効率）</p> <p>注：95%信頼区間は二項分布に基づき算出</p> | | | | | | | | |
| <p>安全性：</p> <p>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。</p> | | | | | | | | |
| 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) | | | | |

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 |
| 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) |
| 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>

試験名：国内第II相臨床試験（2007002試験）²⁾

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

| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|---|---|----|----|--------|--|--|--|---|---|----|-----|----|----|-----|----|--------------|--------------|--------------|------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------------|---------------------|----------------|----|-------------|------------|-------------|---|---------------------|-----------------------|
| 対象 | 再発又は難治性のLg-B-NHL：58例、MCL：11例（完全解析対象集団） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | ベンダムスチン塩酸塩120mg/m ² /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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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ORR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Revised RC)」に従ったORR及び完全寛解率、PFS、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目：</p> <p>■IWRCによる総合効果</p> <p>IWRCに従って判定した総合効果のORRは、全病型91.3%（63/69例、95%信頼区間：82.0%～96.7%）、Lg-B-NHL89.7%（52/58例、95%信頼区間：78.8%～96.1%）、MCL100.0%（11/11例、95%信頼区間：71.5%～100.0%）であった。</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">病型</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">例数 (%)</th> <th rowspan="2">完全寛解率^a、% (95%信頼区間)^b</th> <th rowspan="2">ORR^c、% (95%信頼区間)^b</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>CRu</th> <th>PR</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全病型</td> <td>69</td> <td>27 (39.1)</td> <td>19 (27.5)</td> <td>17 (24.6)</td> <td>6 (8.7)</td> <td>66.7 (54.3～77.6)</td> <td>91.3 (82.0～96.7)</td> </tr> <tr> <td>低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫</td> <td>58</td> <td>20 (34.5)</td> <td>18 (31.0)</td> <td>14 (24.1)</td> <td>6 (10.3)</td> <td>65.5 (51.9～77.5)</td> <td>89.7 (78.8～96.1)</td> </tr> <tr> <td>マントル細胞 リンパ腫</td> <td>11</td> <td>7 (63.6)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>3 (27.3)</td> <td>0</td> <td>72.7 (39.0～94.0)</td> <td>100.0 (71.5～100.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）、ORR：Overall Survival（奏効率） 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</p> | | | | | | | 病型 | 例数 | 例数 (%) | | | | 完全寛解率 ^a 、% (95%信頼区間) ^b | ORR ^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) |
| 病型 | 例数 | 例数 (%) | | | | 完全寛解率 ^a 、% (95%信頼区間) ^b | ORR ^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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

■Revised RCによる総合効果

Revised RCに従って判定した総合効果のORR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%)、MCL100.0% (11/11例、95%信頼区間：71.5%~100.0%) であり、IWRCによるORRと同程度であった。

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 ^b 、% (95%信頼区間) ^a | ORR ^c 、% (95%信頼区間) ^a |
|-----------------------|----|--------------|--------------|------------|------------|---|---|
| | | 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) |
| マンツル細胞 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)、PR：Partial Response (部分寛解)、SD：Stable Disease (安定)、

PD：Progressive Disease (増悪)、ORR：Overall Survival (奏効率)

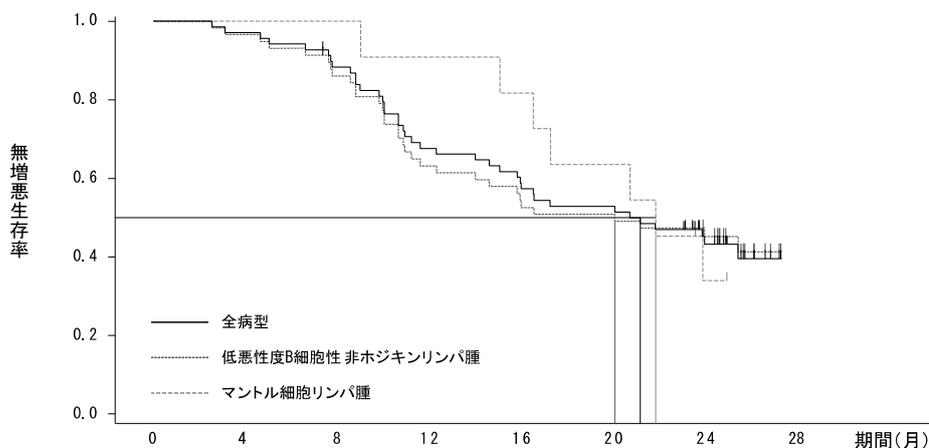
a：二項確率に基づく正確な95%信頼区間、b：CR、c：PR以上

■PFS*

PFS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、MCL21.75カ月であった。また2年無増悪生存率は、全病型43.3%、Lg-B-NHL45.2%、MCL34.1%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~ -)

マンツル細胞リンパ腫 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~ -)

| 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 |
| MCL | 11 | 90.9 | 34.1 | 21.75 |

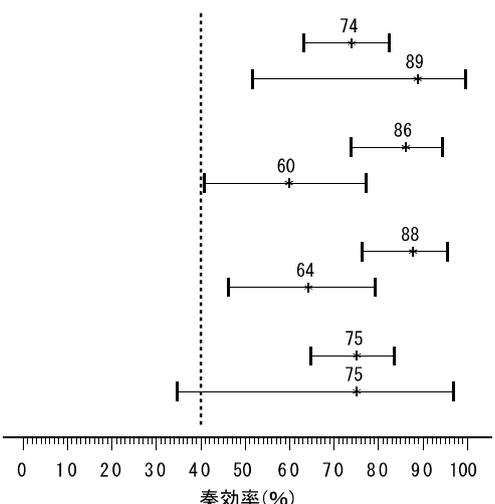
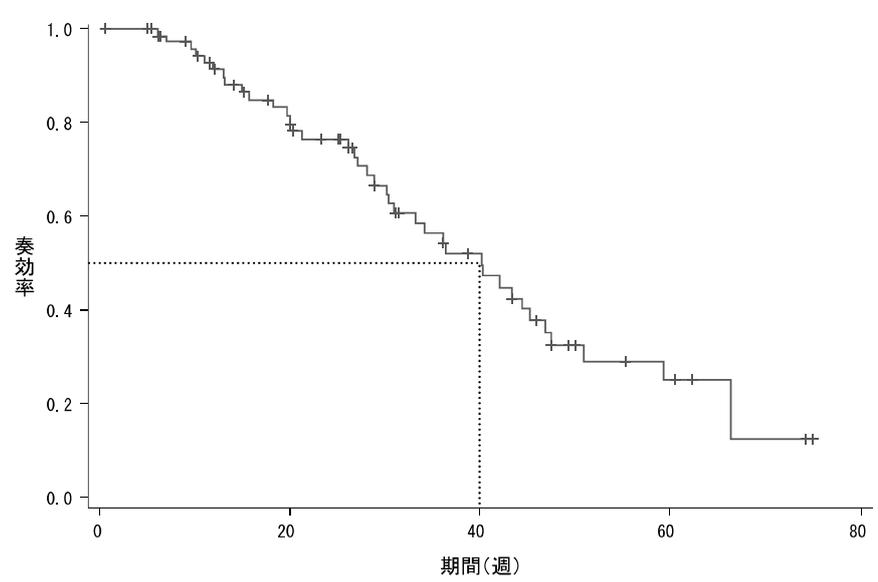
V. 治療に関する項目

試験名：海外第Ⅲ相臨床試験-SDX-105-03試験³⁾

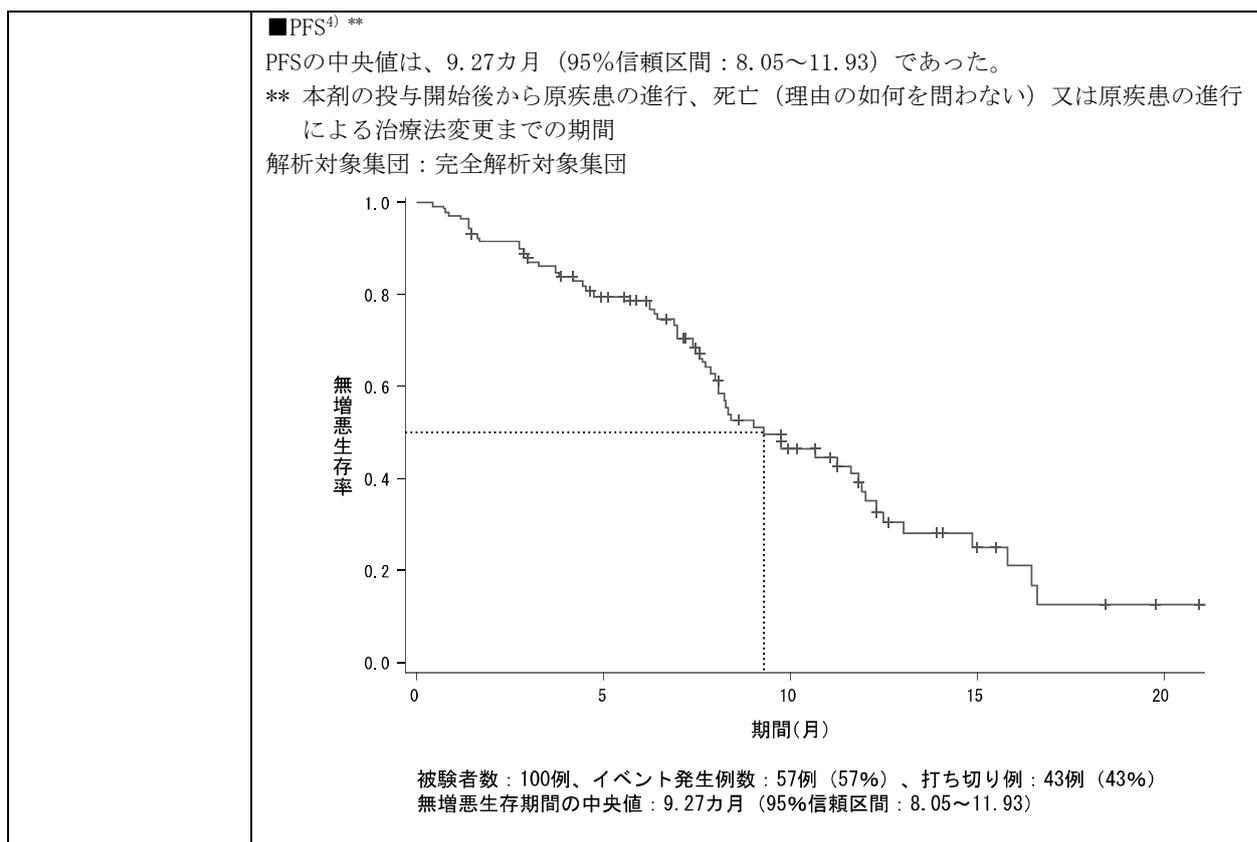
目的：リツキシマブ治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。

| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--------------|------------|--------------|--------------|------------|------------|-----------------------|--|---|---|-----|----|----|----|----|-----------------------|-----|--------------|------------|--------------|--------------|------------|------------|-----------------------|
| 対象 | <p>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）</p> <p>* 以下の基準のいずれかに該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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治療が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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | ベンダムスチン塩酸塩120mg/m ² /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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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ORR、DOR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | PFS、安全性、薬物動態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目：</p> <p>■総合効果（ORR）</p> <p>完全解析対象集団全例における総合効果のORRは、75.0%（75/100例、95%信頼区間：65.34%～83.12%）であった。</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">病型</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="6">例数（%）</th> <th rowspan="2">ORR^a、% （95%信頼区間）^b</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>CRu</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫</td> <td>100</td> <td>14 (14.0)</td> <td>3 (3.0)</td> <td>58 (58.0)</td> <td>16 (16.0)</td> <td>7 (7.0)</td> <td>2 (2.0)</td> <td>75.0 (65.34～83.12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）、ORR：Overall Survival（奏効率）</p> <p>a：PR以上、b：二項分布に基づく正確法を用いて算出</p> <p>注：各被験者で最良総合効果を合計した。</p> <p>■ベースライン時の特性による層別ORR</p> <p>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ORR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ORR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ORRは88%（95%信頼区間：76.13%～95.56%）、抵抗性を示した36例におけるORRは64%（95%信頼区間：46.22%～79.18%）であった。</p> | 病型 | 例数 | 例数（%） | | | | | | ORR ^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) |
| 病型 | 例数 | | | 例数（%） | | | | | | | ORR ^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) | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | |
|--|---|
| | <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <p>アルキル化剤による前治療あり(91例) アルキル化剤による前治療なし(9例)</p> <p>直近のアルキル化剤治療に感受性(51例) 直近のアルキル化剤治療に抵抗性(30例)</p> <p>直近の化学療法に感受性(51例) 直近の化学療法に抵抗性(36例)</p> <p>前治療の化学療法回数3回以下(92例) 前治療の化学療法回数4回以上(8例)</p>  <p>0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 奏効率(%)</p> <p>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)。</p> |
| | <p>副次評価項目： ■DOR*</p> <p>DORの中央値は、40.14週(95%信頼区間：31.00~46.86)であった。</p> <p>* 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</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p>  <p>0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 奏効率</p> <p>0 20 40 60 80 期間(週)</p> <p>被験者数：75例、イベント発生例数：39例(52%)、打ち切り例：36例(48%) 奏効率期間の中央値：40.14週(95%信頼区間：31.00~46.86)</p> |

V. 治療に関する項目



<未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

試験名：国際共同第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。

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験 |
| 対象 | 未治療のCD20陽性のLg-B-NHL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） |
| 主な登録基準 | 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/m ² /日をDay 1及び2に静脈内投与する。第1サイクルのDay 1にはプレドニゾン/プレドニゾン ^{注2)} /メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与する。なお、本剤は1時間かけて投与された。 CHOP：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m ² 、ドキシソルビシン50mg/m ² 、ビンクリスチン1.4mg/m ² （最大2mg）をDay 1に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン ^{注2)} /メチルプレドニゾン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/m ² 、ビンクリスチン1.4mg/m ² （最大2mg）をDay 1に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン ^{注2)} /メチルプレドニゾン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/m ² 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/m ² 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 |

V. 治療に関する項目

| 主要評価項目 | <p>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PFS*</p> <p>* 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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|---------------|---------------|--------------|----|-----|-----|------------|-----------|-----------|------------------|-------------|---------------|-----------------|------------------|--|--------|--------|--|--|-------------|------------|----|-----|-----|------------|----------|----------|------------------|---------------|---------------|-----------------|------------------|--|
| 統計手法 | PFS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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>評価対象集団：</p> <p>濾胞性リンパ腫患者（1,202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（1,401例）のうち、薬剤を投与された患者（1,390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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>主要評価項目：</p> <p>■濾胞性リンパ腫患者の治験責任医師判定によるPFS</p> <p>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）。</p> <p style="text-align: center;">投与群別のPFS：治験責任医師判定</p> <p>解析対象：濾胞性リンパ腫患者</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>オビヌツズマブ/化学療法群</th> <th>リツキシマブ/化学療法群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">601</td> <td style="text-align: center;">601</td> </tr> <tr> <td>死亡又は増悪数（%）</td> <td style="text-align: center;">101（16.8）</td> <td style="text-align: center;">144（24.0）</td> </tr> <tr> <td>中央値 [95%信頼区間]、カ月</td> <td style="text-align: center;">NE [NE, NE]</td> <td style="text-align: center;">NE [47.1, NE]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%信頼区間]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.66 [0.51~0.85]</td> </tr> <tr> <td>p値（両側）</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.0012</td> </tr> </tbody> </table> <p>■参考情報：部分集団解析^{注3}</p> <p>濾胞性リンパ腫患者集団で本剤を選択された患者における無増悪生存期間（治験責任医師判定）は下表のようになった。</p> <p>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</p> <p style="text-align: center;">本剤を選択した投与群別のPFS：治験責任医師判定</p> <p>解析対象：濾胞性リンパ腫患者</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>オビヌツズマブ/本剤群</th> <th>リツキシマブ/本剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">345</td> <td style="text-align: center;">341</td> </tr> <tr> <td>死亡又は増悪数（%）</td> <td style="text-align: center;">50（14.5）</td> <td style="text-align: center;">78（22.9）</td> </tr> <tr> <td>中央値 [95%信頼区間]、カ月</td> <td style="text-align: center;">NE [48.7, NE]</td> <td style="text-align: center;">NE [47.1, NE]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%信頼区間]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.61 [0.43~0.86]</td> </tr> </tbody> </table> | | 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 | | | 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] | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| <p>安全性：</p> <p>■安全性解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">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）</p> <table border="1" data-bbox="467 371 1457 694"> <thead> <tr> <th></th> <th>オビヌツズマブ/化学療法群 症例数 (%)</th> <th>リツキシマブ/化学療法群 症例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価例数</td> <td>595</td> <td>597</td> </tr> <tr> <td>全有害事象</td> <td>593 (100)</td> <td>585 (98)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上の有害事象</td> <td>449 (75)</td> <td>409 (69)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>42 (7)</td> <td>52 (9)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>281 (47)</td> <td>246 (41)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>98 (16)</td> <td>88 (15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>■参考情報（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}</p> <p>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。</p> <p>注4：プロトコールでは本剤併用患者での比較は事前に規定されていない</p> | | 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) | <p style="text-align: center;">有害事象のまとめ（安全性解析対象集団：本剤投与患者）</p> <table border="1" data-bbox="467 927 1457 1332"> <thead> <tr> <th></th> <th>オビヌツズマブ/本剤群 症例数 (%)</th> <th>リツキシマブ/本剤群 症例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価例数</td> <td>413</td> <td>402</td> </tr> <tr> <td>全有害事象</td> <td>413 (100)</td> <td>391 (97.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上の有害事象</td> <td>294 (71.2)</td> <td>277 (68.9)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>30 (7.3)</td> <td>20 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>227 (55.0)</td> <td>196 (48.8)</td> </tr> <tr> <td>投与中止^{注5}に至った有害事象</td> <td>66 (16.0)</td> <td>56 (13.9)</td> </tr> <tr> <td>休薬^{注6}に至った有害事象</td> <td>277 (67.1)</td> <td>235 (58.5)</td> </tr> <tr> <td>減量^{注7}に至った有害事象</td> <td>61 (14.8)</td> <td>55 (13.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注5：本剤を含むすべての治験薬の投与中止</p> <p>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</p> <p>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）</p> | | 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) |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|-----|-----|-------|-----------|----------|----------------|----------|----------|------------|--------|--------|---------|----------|----------|--------------|---------|---------|---|--|------------------------|-----------------------|---------|-----|-----|-------|-----------|------------|----------------|------------|------------|------------|----------|----------|---------|------------|------------|-----------------------------|-----------|-----------|---------------------------|------------|------------|---------------------------|-----------|-----------|
| | 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| 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) |
| 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 |

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 |
| 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>

試験名：海外第Ⅲ相臨床試験（GADOLIN試験）¹²⁾

目的：本剤とオビヌツズマブ^{注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。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験 |
| 対象 | リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性のLg-B-NHL患者 本剤/オビヌツズマブ群：204例、本剤単剤群：209例（ITT集団） |
| 主な登録基準 | ① 組織学的に確認されたCD20陽性の進行期Lg-B-NHL（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/m ² /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/m ² /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。なお、本剤は1時間かけて投与された。 |
| 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PFS* * 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 | PFS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。 |

V. 治療に関する項目

| 結果 | <p>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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------------|-------------------|---------|-----|-----|-------------|-------------|------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|-----------|-----------|-----------------------------|---------|---------|---------------------------|------------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|
| | <p>主要評価項目： ■中央判定によるPFS 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PFS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）。</p> <p style="text-align: center;">投与群別のPFS：中央判定</p> <p>解析対象集団：有効性解析対象集団</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤/オビヌツズマブ群</th> <th>本剤単剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>194</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td>死亡又は増悪数 (%)</td> <td>71 (36.6)</td> <td>104 (51.5)</td> </tr> <tr> <td>中央値 [95%信頼区間]、カ月</td> <td>NE [22.5, NE]</td> <td>14.9 [12.8, 16.6]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.55 [0.40, 0.74]</td> </tr> <tr> <td>p値 (両側)</td> <td colspan="2">0.0001</td> </tr> </tbody> </table> | | 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 | | | | | | | | | |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>参考情報：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PFS 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PFSは下表のようになった。</p> <p style="text-align: center;">投与群別のPFS：中央判定</p> <p>解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤/オビヌツズマブ群</th> <th>本剤単剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>155</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>死亡又は増悪数 (%)</td> <td>54 (34.8)</td> <td>90 (54.2)</td> </tr> <tr> <td>中央値 [95%信頼区間]、カ月</td> <td>NE [22.5, NE]</td> <td>13.8 [11.4, 16.2]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.48 [0.34, 0.68]</td> </tr> <tr> <td>p値 (両側)</td> <td colspan="2"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> | | 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 | | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>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。</p> <p style="text-align: center;">有害事象のまとめ（安全性解析対象集団）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤/オビヌツズマブ群 症例数 (%)</th> <th>本剤単剤群 症例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価例数</td> <td>204</td> <td>203</td> </tr> <tr> <td>全有害事象</td> <td>202 (99.0)</td> <td>200 (98.5)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上の有害事象</td> <td>148 (72.5)</td> <td>133 (65.5)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>16 (7.8)</td> <td>13 (6.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>89 (43.6)</td> <td>75 (36.9)</td> </tr> <tr> <td>投与中止^{注3}に至った有害事象</td> <td>7 (3.4)</td> <td>5 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>休薬^{注4}に至った有害事象</td> <td>121 (59.3)</td> <td>62 (30.5)</td> </tr> <tr> <td>減量^{注5}に至った有害事象</td> <td>39 (19.1)</td> <td>52 (25.6)</td> </tr> </tbody> </table> | | 本剤/オビヌツズマブ群 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) |
| | 本剤/オビヌツズマブ群 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>注3：本剤を含むすべての治験薬の投与中止 注4：本剤又はオビヌツズマブのいずれか1剤以上の休薬 注5：本剤の減量（オビヌツズマブの減量基準は設定されなかった）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| 主な有害事象（発現率：10%以上） | | | | |
|------------------------|------------------------------|------------|------------------------|------------|
| 事象名（MedDRA/J ver 19.0） | 本剤/オビヌツズマブ群 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) |
| 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 |

V. 治療に関する項目

<再発又は再燃びまん性大細胞型B細胞リンパ腫> (2021年3月承認)

試験名：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)¹³⁾

目的：再発又は再燃DLBCLを対象として、リツキシマブ(375mg/m²の点滴静脈内投与)併用時に本剤(120mg/m²/日の2日間連日点滴静脈内投与)を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|-----------|---------------------------|---------|---------|-------------------|------------------------------|-----------|----------------|--|--|----|----|----|-------|----|-------------------|------------------------------|-----|----------------|----|-----------|-----------|----------|---------|---------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| 対象 | 再発又は再燃DLBCL患者(解析対象例38例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 一次治療として標準的な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+プレドニゾン併用療法)又はこれに類する治療が実施された後に病勢進行を認める再発又は再燃DLBCL患者で、救援化学療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: HDC/ASCT)が実施された患者、HDC/ASCTの適応とならないため救援化学療法単独による治療が実施された患者、又は加齢、臓器機能低下、併存疾患等の医学的理由から2剤以上の抗がん化学療法薬の併用による救援化学療法の実施は困難と判断される患者のいずれかに該当する患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 前治療歴が3レジメン以上の患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 治験薬投与期間は、21日間を1サイクルとして、最大6サイクル繰り返し投与することとした。Day 1にリツキシマブ375mg/m ² を、Day 2及びDay 3に本剤120mg/m ² /日を点滴静脈内投与することとした。次サイクル移行基準を満たさない場合は、最大2週間投与を延期することができることとした。なお、第2サイクル以降は、減量基準に従い、本剤の投与量を減量又は投与を中止することとした。減量後の増量は行わないものとした。また、リツキシマブの減量を行わないこととした。治験薬投与期間終了後3カ月毎に転帰調査を実施した。なお、本剤は1時間かけて投与された。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 最大の解析対象集団(full analysis set: FAS) 38例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007)」による総合効果のORR(総合効果が部分寛解(partial response: PR)以上と判定された被験者の割合) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 最大の解析対象集団(full analysis set: FAS) 38例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007)」による総合効果の完全寛解率(Complete Response率: CR率)、PFS、DOR、OS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性評価項目 | 安全性解析対象集団(safety analysis set: SAS) 38例における有害事象(種類、頻度、程度)、臨床検査値の推移。重症度の判定基準には、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for adverse events: CTCAE) v4.0-JCOGを用いた | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 最大の解析対象集団における総合効果： FASにおける総合効果を下表に示す。 解析対象集団：FAS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対象 例数</th> <th colspan="9">総合効果¹⁾ 例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>RD/PD</th> <th>NE</th> <th>ORR²⁾</th> <th>ORR 95%信頼区間³⁾</th> <th>CR率</th> <th>CR率 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>38</td> <td>18 (47.4)</td> <td>11 (28.9)</td> <td>5 (13.2)</td> <td>2 (5.3)</td> <td>2 (5.3)</td> <td>29 (76.3)</td> <td>59.8 - 88.6</td> <td>18 (47.4)</td> <td>31.0 - 64.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007)に従って判定 2) PR以上と判定された症例数及び割合 (%) 3) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間</p> <p>主要評価項目： ORRは76.3% (29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%)であった。</p> | 対象 例数 | 総合効果 ¹⁾ 例数 (%) | | | | | | | | | CR | PR | SD | RD/PD | NE | ORR ²⁾ | ORR 95%信頼区間 ³⁾ | CR率 | CR率 95%信頼区間 | 38 | 18 (47.4) | 11 (28.9) | 5 (13.2) | 2 (5.3) | 2 (5.3) | 29 (76.3) | 59.8 - 88.6 | 18 (47.4) | 31.0 - 64.2 |
| 対象 例数 | 総合効果 ¹⁾ 例数 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CR | PR | SD | RD/PD | NE | ORR ²⁾ | ORR 95%信頼区間 ³⁾ | CR率 | CR率 95%信頼区間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 38 | 18 (47.4) | 11 (28.9) | 5 (13.2) | 2 (5.3) | 2 (5.3) | 29 (76.3) | 59.8 - 88.6 | 18 (47.4) | 31.0 - 64.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

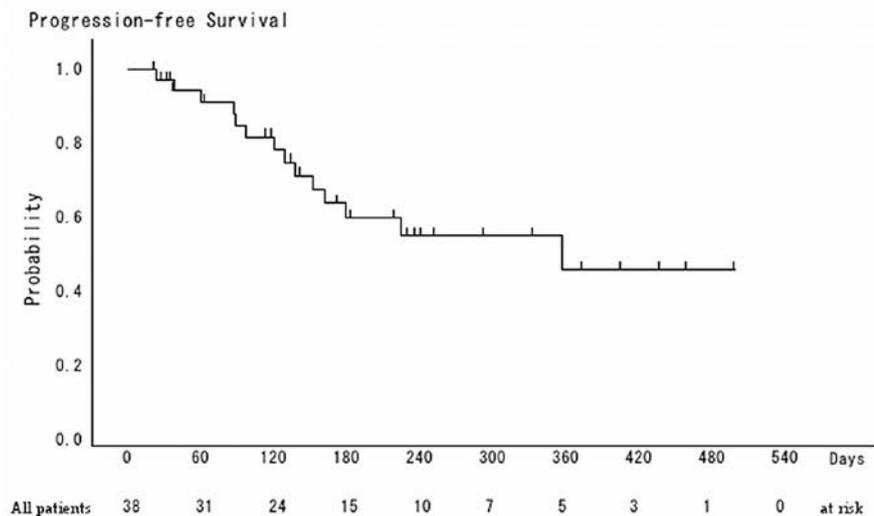
V. 治療に関する項目

副次評価項目：

CR率は47.4%（18/38例、95%信頼区間：31.0～64.2%）であった。FASにおけるPFSの中央値は357.0日（95%信頼区間：151.0日～上限得られず）であった。

PFS及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

解析対象集団：FAS



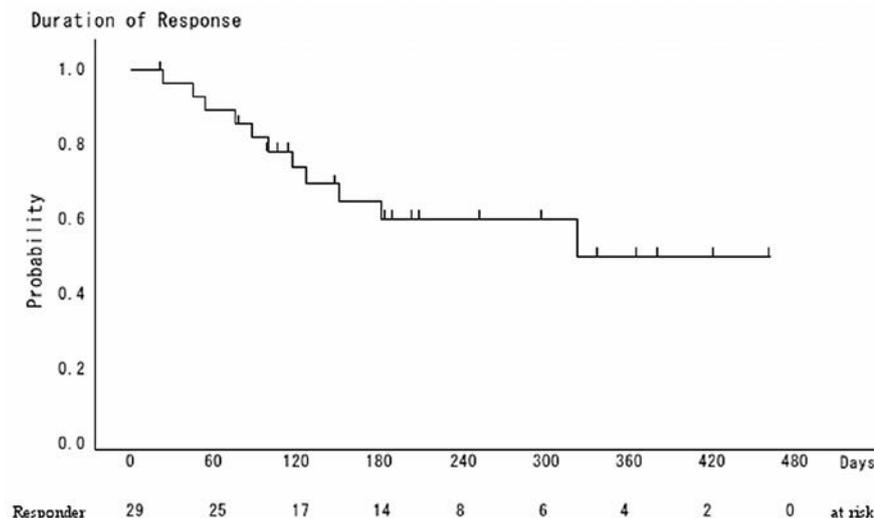
| 項目 | 対象例数 | 増悪発現例数 | PFS（日） | | 無増悪生存例の観察期間（日） | | | | |
|------|------|--------|--------|---------|----------------|-------|-------|-----|-----|
| | | | 中央値 | 95%信頼区間 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 全被験者 | 38 | 14 | 357.0 | 151.0 - | 182.0 | 132.4 | 146.5 | 22 | 499 |

第1サイクル投与開始日（Day 1）を起算日とした増悪（再発/再燃を含む）又は理由を問わない死亡までの期間。委員会によるRD/PD判定及び転帰調査期間中の主治医による再発又は増悪の確認を増悪（再発/再燃を含む）とした。

DORの中央値は未達（95%信頼区間：126.0日～上限得られず）であった。

FASにおけるDOR及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

解析対象集団：FAS



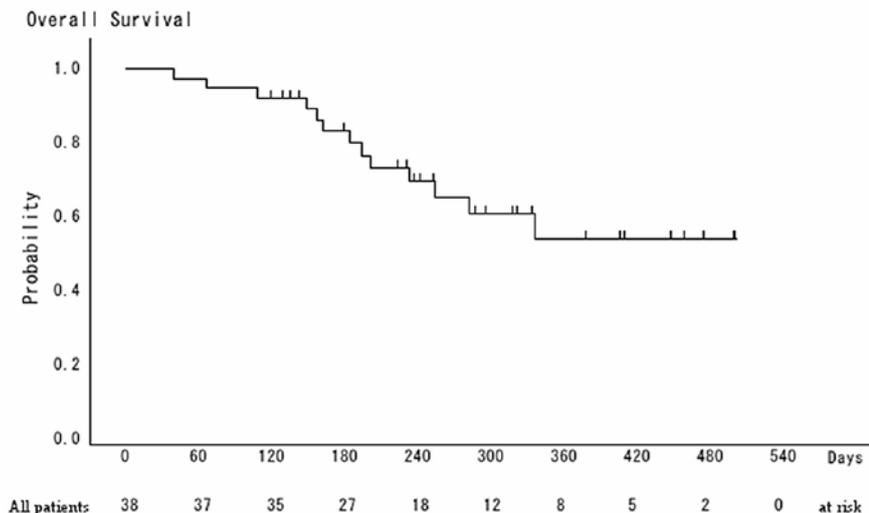
| 項目 | 対象例数 | 増悪発現例数 | DOR（日） | | 奏効例の観察期間（日） | | | | |
|-----|------|--------|--------|---------|-------------|-------|-------|-----|-----|
| | | | 中央値 | 95%信頼区間 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 奏効例 | 29 | 11 | - | 126.0 - | 183.9 | 123.2 | 150.0 | 21 | 462 |

CR又はPRが得られた日を起算日とした増悪（再発/再燃を含む）又は理由を問わない死亡までの期間。委員会によるRD/PD判定および転帰調査期間中の主治医による再発又は増悪の確認を増悪（再発/再燃を含む）とした。

V. 治療に関する項目

OSの中央値は未達（95%信頼区間：254.0日～上限得られず）であった。
FASにおけるOS及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

解析対象集団：FAS



| 項目 | 対象例数 | 死亡例数 | OS (日) | | 生存例の観察期間 (日) | | | | |
|------|------|------|--------|---------|--------------|-------|-------|-----|-----|
| | | | 中央値 | 95%信頼区間 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 全被験者 | 38 | 13 | - | 254.0 - | 256.4 | 123.4 | 234.5 | 39 | 501 |

症例登録日を起算日とした理由を問わない死亡までの期間

安全性：

<有害事象>

有害事象は38例全例に計783件発現し、副作用は37例（97.4%）に674件発現した。

20%以上の症例で認められた有害事象（以下、個別の有害事象名はMedDRAのPT）は、リンパ球数減少 [89.5%（34/38例）]、好中球数減少及び白血球数減少 [各81.6%（31/38例）]、CD4リンパ球減少及び血小板数減少 [各65.8%（25/38例）]、注入に伴う反応 [34.2%（13/38例）]、発熱及び血中免疫グロブリンM減少 [各31.6%（12/38例）]、便秘、悪心及び血中免疫グロブリンG減少 [各26.3%（10/38例）]、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退 [各23.7%（9/38例）]並びに貧血 [21.1%（8/38例）]であった。

Grade 3以上の有害事象は38例全例に発現した。10%以上の症例に発現したGrade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少 [89.5%（34/38例）]、好中球数減少 [73.7%（28/38例）]、CD4リンパ球減少及び白血球数減少 [各65.8%（25/38例）]、血小板数減少 [21.1%（8/38例）]並びに発熱性好中球減少症 [10.5%（4/38例）]であった。Grade 4の有害事象は34例（89.5%）に発現した。5%以上の症例に発現したGrade 4の有害事象は、リンパ球数減少 [81.6%（31/38例）]、CD4リンパ球減少 [52.6%（20/38例）]、好中球数減少 [26.3%（10/38例）]、血小板数減少 [13.2%（5/38例）]、白血球数減少 [7.9%（3/38例）]及び白血球減少症 [5.3%（2/38例）]であった。Grade 5の有害事象は1例（2.6%）に発現したサイトメガロウイルス性腸炎であった。

（関連情報：VIII.8. 副作用 副作用一覧表<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>（2007002試験）

V. 治療に関する項目

試験名：海外第 I b/ II 相臨床試験（G029365試験）⁶⁰⁾

目的：再発又は難治性のDLBCL患者においてポラツズマブ ベドチン（Po1a）とリツキシマブ（R）及びベンダムスチン（B）との併用投与の有効性・安全性等を評価する。

| | |
|----------------|--|
| 試験デザイン | 第 I b相パート（安全性、忍容性、第 II 相臨床試験推奨用量）：非盲検、単群 第 II 相ランダム化パート（有効性）：非盲検、2群 第 II 相新剤型コホート（PK、安全性）：非盲検、単群 |
| 第 II 相ランダム化パート | |
| 対象 | 再発又は難治性のDLBCL患者80例（BR+Po1a群：40例、BR群：40例） |
| 主な選択基準： | <u>再発または難治性のDLBCL患者</u> <ul style="list-style-type: none"> ・2次治療の幹細胞移植（SCT）に不適格であり、初回治療の開始から6カ月未満に病勢進行または非奏効（病勢安定 [SD]）を認めた患者（2L難治性） ・2次治療のSCTに不適格であり、初回治療の開始から6カ月以上の最初の奏効の後、再発した患者（2L再発） ・3次治療（またはそれ以降の治療）のSCTに不適格であり、過去の治療の開始から6カ月未満に病勢進行または非奏効（SD）を認めた患者（3L+難治性） ・3次治療（またはそれ以降の治療）のSCTに不適格であり、過去の治療の開始から6カ月以上の最初の奏効の後、再発した患者（3L+再発） ・以前ベンダムスチンの投与を受けている場合、DORが1年を超える（前治療後に再発した患者） |
| 試験方法 | BR+Po1a群：3週間を1サイクルとして、 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤：90mg/m²を各サイクルDay 1及びDay 2に点滴静脈内投与（サイクル1のみDay 2及びDay 3に投与） ・リツキシマブ：375mg/m²を各サイクルDay 1に点滴静脈内投与 ・ポラツズマブ ベドチン：1.8mg/kgを各サイクルDay1に点滴静脈内投与（サイクル1のみDay 2に投与） BR群：3週間を1サイクルとして、 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤：90mg/m²を各サイクルDay 1及びDay 2に点滴静脈内投与（サイクル1のみDay 2及びDay 3に投与） ・リツキシマブ：375mg/m²を各サイクルDay 1に点滴静脈内投与 投与期間：最大6サイクル、病勢進行、許容できない毒性発現又は妊娠のいずれかに該当するまで。なお、本剤は1時間かけて投与された。 |
| 主要評価項目 | Primary Response Assessment（PRA）時点のPET-CTを用いた完全奏効割合（CRR）（独立評価委員会IRC評価） |
| 統計解析方法 | Clopper-Pearson法、CMHカイ二乗検定 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・PRA時点のPET-CTを用いたCRR（主治医評価）、奏効割合ORR（主治医及びIRC評価） ・PRA時点のCTを用いたCRR、ORR（主治医及びIRC評価） ・PET-CTを用いた最良奏効割合BORR（主治医及びIRC評価）^{a)}、DOR（IRC評価）^{a)}及びPFS（IRC評価）^{a)} a) PET-CTを用いて評価するが、PET-CTの結果がない場合はCTの結果で補完。 |
| 探索的評価項目 | ・PET-CTを用いたDOR（主治医評価）、PFS（主治医評価）、EFS（主治医評価）、OS |
| 結果 | <p>有効性：</p> <p>主要評価項目：</p> <p>PRA時点のPET-CTを用いたCRR（IRC評価）はBR+Po1a群が40.0%（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群が17.5%（95%信頼区間：7.3～32.8%）とBR+Po1a群が高く、BR+Po1a群で統計学的に有意なCRRの改善が認められた（CMHカイ二乗検定、P=0.0261）</p> <p>副次評価項目：</p> <p>PRA時点のPET-CTを用いたCRR（主治医評価）、PET-CTを用いた又はCTを用いたORR（IRC評価、主治医評価）、CTを用いたCRR（IRC評価、主治医評価）及びPET-CTを用いたBORR（IRC評価、主治医評価）はいずれもBR+Po1a群で高く、主要評価項目であるPRA時点のPET-CTを用いたCRR（IRC評価）と同様の傾向が認められた。</p> |

V. 治療に関する項目

| | <p>イベントまでの期間： PET-CTを用いたDOR（IRC評価）のBR群に対するBR+Po1a群の層別ハザード比（HR）は0.47（95%信頼区間：0.19～1.14）、PET-CTを用いたPFS（IRC評価）のBR群に対するBR+Po1a群の層別HRは0.36（95%信頼区間：0.21～0.63）といずれもBR+Po1a群で延長が認められた。PET-CTを用いたDOR（IRC評価）中央値はBR+Po1a群が12.6カ月（95%信頼区間：7.2カ月～推定不能）、BR群が7.7カ月（95%信頼区間：4.0～18.9カ月）、PET-CTを用いたPFS（IRC評価）中央値はBR+Po1a群が9.5カ月（95%信頼区間：6.2～13.9カ月）、BR群が3.7カ月（95%信頼区間：2.1～4.5カ月）であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|-------------------|--------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|------|-----------|------------|------------|------------|------------|---------|-----------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|--------------|---|-----------|------------|-----------|----------|---------|-----------|------------|------------|------------|------------|--------------|--|--|--|--|--|-------------|---|------------|----|------------|-----------|----------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-------------------|--|--|--|--|--|-------------|-----------|------------|----|------------|------------|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | <p>探索的評価項目： イベントまでの期間では、OSのBR群に対するBR+Po1a群の層別HRは0.42（95%信頼区間：0.24～0.75）とBR+Po1a群で死亡のリスクを58%減少させた。OS中央値はBR+Po1a群が12.4カ月（95%信頼区間：9.0カ月～推定不能）、BR群が4.7カ月（95%信頼区間：3.7～8.3カ月）であった。その他の主治医評価によるPET-CTを用いたDOR、PFS及びEFSもBR群に対するBR+Po1a群の層別HRはそれぞれ0.44（95%信頼区間：0.20～0.95）、0.34（95%信頼区間：0.20～0.57）、0.30（95%信頼区間：0.18～0.50）とBR+Po1a群で延長が認められた。</p> <p>安全性： 第I b相パート、第II相ランダム化パート、第II相新剤型コホートにおける安全性 有害事象の重症度判定はCTCAE v4.0を用いた。 第I b相パート及び第II相ランダム化パートでは、有害事象及び重篤な有害事象の発現率はBR+Po1a（P I b/II）群とBR群で同程度であった。Grade 3以上の有害事象、いずれかの治験薬の中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の発現率はBR群と比較してBR+Po1a（P I b/II）群で高かった。一方、全死亡例、Grade 5の有害事象の発現率はBR+Po1a（P I b/II）群と比較してBR群で高かった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p style="text-align: center;">安全性の概要（G029365試験）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>第I b相パート</th> <th colspan="2">第II相ランダム化パート</th> <th>第I b相パート＋第II相ランダム化パート</th> <th>第II相新剤型コホート</th> </tr> <tr> <th>Po1a+BR療法 N=6</th> <th>Po1a+BR療法 N=39</th> <th>BR療法 N=39</th> <th>Po1a+BR療法 N=45</th> <th>Po1a+BR療法 N=42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全死亡例</td> <td>2 (33.3%)</td> <td>23 (59.0%)</td> <td>28 (71.8%)</td> <td>25 (55.6%)</td> <td>20 (47.6%)</td> </tr> <tr> <td>PDによる死亡</td> <td>2 (33.3%)</td> <td>14 (35.9%)</td> <td>17 (43.6%)</td> <td>16 (35.6%)</td> <td>18 (42.9%)</td> </tr> <tr> <td>少なくとも1件の有害事象</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>39 (100.0%)</td> <td>38 (97.4%)</td> <td>45 (100.0%)</td> <td>42 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上の有害事象</td> <td>5 (83.3%)</td> <td>33 (84.6%)</td> <td>29 (74.4%)</td> <td>38 (84.4%)</td> <td>33 (78.6%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 5の有害事象</td> <td>0</td> <td>9 (23.1%)</td> <td>11 (28.2%)</td> <td>9 (20.0%)</td> <td>2 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>4 (66.7%)</td> <td>25 (64.1%)</td> <td>24 (61.5%)</td> <td>29 (64.4%)</td> <td>26 (61.9%)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ボラツズマブ ベドチン</td> <td>0</td> <td>12 (30.8%)</td> <td>NA</td> <td>12 (26.7%)</td> <td>7 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>いずれかの治験薬</td> <td>1 (16.7%)</td> <td>13 (33.3%)</td> <td>6 (15.4%)</td> <td>14 (31.1%)</td> <td>7 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>休薬又は用量の変更に至った有害事象</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ボラツズマブ ベドチン</td> <td>2 (33.3%)</td> <td>20 (51.3%)</td> <td>NA</td> <td>22 (48.9%)</td> <td>14 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>いずれかの治験薬</td> <td>2 (33.3%)</td> <td>22 (56.4%)</td> <td>16 (41.0%)</td> <td>24 (53.3%)</td> <td>21 (50.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA：該当せず</p> <p>第I b相パート及び第II相ランダム化パートでは、有害事象の発現率は、BR+Po1a（P I b/II）群100.0%（45/45例）、BR群97.4%（38/39例）であった。 発現率が20%以上の有害事象は、BR+Po1a（P I b/II）群では好中球減少症、血小板減少症、貧血が各46.7%、疲労40.0%、下痢37.8%、悪心及び発熱が各33.3%、食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%、BR群では悪心41.0%、好中球減少症38.5%、疲労35.9%、血小板減少症及び下痢が各28.2%、貧血25.6%、発熱23.1%、食欲減退、便秘及び咳嗽が各20.5%であった。 BR+Po1a（P I b/II）群でBR群より発現率が10%以上高かった有害事象は、差が大きい順に、貧血〔BR+Po1a（P I b/II）群46.7%、BR群25.6%、以下同順〕、血小板減少症（46.7%、28.2%）、末梢性ニューロパチー（20.0%、2.6%）、末梢性感覚ニューロパチー（13.3%、0%）、リンパ球減少症（11.1%、0%）及び発熱（33.3%、23.1%）であった。</p> | | 第I b相パート | 第II相ランダム化パート | | 第I b相パート＋第II相ランダム化パート | 第II相新剤型コホート | Po1a+BR療法 N=6 | Po1a+BR療法 N=39 | BR療法 N=39 | Po1a+BR療法 N=45 | Po1a+BR療法 N=42 | 全死亡例 | 2 (33.3%) | 23 (59.0%) | 28 (71.8%) | 25 (55.6%) | 20 (47.6%) | PDによる死亡 | 2 (33.3%) | 14 (35.9%) | 17 (43.6%) | 16 (35.6%) | 18 (42.9%) | 少なくとも1件の有害事象 | 6 (100.0%) | 39 (100.0%) | 38 (97.4%) | 45 (100.0%) | 42 (100.0%) | Grade 3以上の有害事象 | 5 (83.3%) | 33 (84.6%) | 29 (74.4%) | 38 (84.4%) | 33 (78.6%) | Grade 5の有害事象 | 0 | 9 (23.1%) | 11 (28.2%) | 9 (20.0%) | 2 (4.8%) | 重篤な有害事象 | 4 (66.7%) | 25 (64.1%) | 24 (61.5%) | 29 (64.4%) | 26 (61.9%) | 投与中止に至った有害事象 | | | | | | ボラツズマブ ベドチン | 0 | 12 (30.8%) | NA | 12 (26.7%) | 7 (16.7%) | いずれかの治験薬 | 1 (16.7%) | 13 (33.3%) | 6 (15.4%) | 14 (31.1%) | 7 (16.7%) | 休薬又は用量の変更に至った有害事象 | | | | | | ボラツズマブ ベドチン | 2 (33.3%) | 20 (51.3%) | NA | 22 (48.9%) | 14 (33.3%) | いずれかの治験薬 | 2 (33.3%) | 22 (56.4%) | 16 (41.0%) | 24 (53.3%) | 21 (50.0%) |
| | 第I b相パート | | 第II相ランダム化パート | | 第I b相パート＋第II相ランダム化パート | 第II相新剤型コホート | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Po1a+BR療法 N=6 | Po1a+BR療法 N=39 | BR療法 N=39 | Po1a+BR療法 N=45 | Po1a+BR療法 N=42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全死亡例 | 2 (33.3%) | 23 (59.0%) | 28 (71.8%) | 25 (55.6%) | 20 (47.6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PDによる死亡 | 2 (33.3%) | 14 (35.9%) | 17 (43.6%) | 16 (35.6%) | 18 (42.9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 少なくとも1件の有害事象 | 6 (100.0%) | 39 (100.0%) | 38 (97.4%) | 45 (100.0%) | 42 (100.0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3以上の有害事象 | 5 (83.3%) | 33 (84.6%) | 29 (74.4%) | 38 (84.4%) | 33 (78.6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 5の有害事象 | 0 | 9 (23.1%) | 11 (28.2%) | 9 (20.0%) | 2 (4.8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | 4 (66.7%) | 25 (64.1%) | 24 (61.5%) | 29 (64.4%) | 26 (61.9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与中止に至った有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ボラツズマブ ベドチン | 0 | 12 (30.8%) | NA | 12 (26.7%) | 7 (16.7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| いずれかの治験薬 | 1 (16.7%) | 13 (33.3%) | 6 (15.4%) | 14 (31.1%) | 7 (16.7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 休薬又は用量の変更に至った有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ボラツズマブ ベドチン | 2 (33.3%) | 20 (51.3%) | NA | 22 (48.9%) | 14 (33.3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| いずれかの治験薬 | 2 (33.3%) | 22 (56.4%) | 16 (41.0%) | 24 (53.3%) | 21 (50.0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | |
|--|---|
| | <p>BR群でBR+Pola (P I b/II) 群より発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。Grade 3以上の有害事象の発現率は、BR+Pola (P I b/II) 群84.4% (38/45例)、BR群74.4% (29/39例) であった。</p> <p>発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、BR+Pola (P I b/II) 群では好中球減少症40.0%、血小板減少症37.8%、貧血24.4%、発熱性好中球減少症及びリンパ球減少症が各11.1%、BR群では好中球減少症33.3%、血小板減少症23.1%、貧血17.9%、発熱性好中球減少症12.8%、白血球数減少10.3%であった。</p> <p>第II相新剤型コホートでは、有害事象の発現率は100.0% (42/42例) であった。発現率20%以上の有害事象は悪心42.9%、下痢及び好中球減少症が各33.3%、発熱31.0%、食欲減退28.6%、便秘及び嘔吐が23.8%、貧血が21.4%であった。</p> <p>第II相新剤型コホートでは、Grade 3以上の有害事象の発現率は、78.6% (33/42例) であった。</p> <p>発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症26.2%、好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各16.7%、血小板減少症14.3%であった。</p> |
|--|---|

V. 治療に関する項目

試験名：国内第Ⅱ相多施設共同単群非盲検試験（J040762試験）⁶¹⁾

目的：再発又は難治性のDLBCL患者においてボラツズマブ ベドチン（Po1a）とリツキシマブ（R）及びベンダムスチン（B）との併用投与の有効性と安全性を評価する。

| | |
|--------|--|
| 対象 | 再発又は難治性のDLBCL患者35例 |
| 試験デザイン | 第Ⅱ相多施設共同単群非盲検試験 |
| 主な選択基準 | 組織学的にCD20陽性のDLBCLであることが確認されている。少なくとも1回は治療を受けたことのある再発または難治性DLBCL患者。ベンダムスチンを過去に使用したことがある場合、DORが1年を超えた後、再発を認めた患者。 |
| 試験方法 | 3週間を1サイクルとし本剤90mg/m ² を各サイクルのDay 1及びDay 2（サイクル1のみDay 2及びDay 3）に投与し、リツキシマブ375mg/m ² を各サイクルのDay 1に投与し、ボラツズマブベドチン1.8mg/kgを各サイクルDay 1（サイクル1のみDay 2）に投与した。投与サイクル数は最大6サイクルまでとした。なお、本剤は1時間かけて投与された。 |
| 主要評価項目 | Primary Response Assessment（PRA）時点のPET-CTを用いた完全奏効割合（CRR） |
| 副次評価項目 | PRA時点のPET-CTを用いた奏効割合（ORR）、PRA時点のCTを用いたCRR及びORR、PET-CTを用いて最良総合効果に基づき判定するCRR及びORR、CTを用いて最良総合効果に基づき判定するCRR及びORR、PET-CTを用いたDOR、CTを用いたDOR、PET-CTを用いたPFS及びEFS、CTを用いたPFS及びEFS並びにOSとした。いずれの評価項目も改変版Lugano治療効果判定規準を用いて主治医が評価した。 |
| 統計 | Clopper-Pearson法 |
| 結果 | <p>主要評価項目：</p> <p>PRA時点のPET-CTを用いたCRR（主治医評価）は34.3%（95%信頼区間：19.1～52.2%）であり、CRRの95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値CRR（17.5%）を上回った。</p> <p>副次評価項目：</p> <p>PRA時点のPET-CTを用いたORR（主治医評価）は42.9%（95%信頼区間：26.3～60.7%）であった。PRA時点のCTを用いたCRR（主治医評価）は31.4%（95%信頼区間：16.9～49.3%）、ORRは42.9%（95%信頼区間：26.3～60.7%）であった。</p> <p>PET-CTを用いて評価した奏効例25例のDOR（主治医評価）中央値は6.6カ月（95%信頼区間：3.9カ月～推定不能）、CTを用いて評価した奏効例26例のDOR（主治医評価）は中央値未達（95%信頼区間：3.3カ月～推定不能）であった。</p> <p>PET-CTで評価したPFS（主治医評価）中央値は5.2カ月（95%信頼区間：3.6カ月～推定不能）、CTで評価したPFS（主治医評価）中央値は5.2カ月（95%信頼区間：4.2カ月～推定不能）であった。データカットオフ時点でOSイベントが観察されたのは12例（34.3%）であり、OS中央値は未達（95%信頼区間：8.4カ月～推定不能）であった。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象は、35/35例（100.0%）に392件認められた。Grade 3以上の有害事象は31例（88.6%）に認められ、重篤な有害事象は12例（34.3%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は7例（20.0%）に認められ、いずれかの治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は20例（57.1%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>発現率20%以上の有害事象は貧血45.7%、便秘37.1%、悪心、好中球減少症及び発熱が各34.3%、下痢、血小板減少症及び血小板数減少が各25.7%、倦怠感、好中球数減少、食欲減退及び白血球数減少が各22.9%であった。</p> <p>Grade 3以上の有害事象の発現率は、88.6%（31/35例）であった。発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は貧血37.1%、好中球減少症31.4%、白血球数減少22.9%、血小板減少症、血小板数減少及び好中球数減少が各20.0%、発熱性好中球減少症11.4%であった。</p> |

V. 治療に関する項目

<慢性リンパ性白血病>

試験名：国内第Ⅱ相臨床試験（2012003試験）⁵⁾

目的：CLL患者を対象として、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|------------|-----------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----|-----|----|----|----|----|----|-------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| 対象 | ① フルダラビン治療が適さない未治療B細胞性CLL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CLL（Binet分類による臨床病期B又はC）2例（完全解析対象集団） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | ベンダムスチン塩酸塩100mg/m ² /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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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ORR (CR+CRi+nPR+PR) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | PFS、OS、安全性など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目： IWCLL guidelineに基づいて効果判定した最良総合効果のORRは60.0%（6/10例、95%信頼区間^注：26.2%～87.8%）であった。</p> <p>解析対象集団：完全解析対象集団</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対象例数</th> <th colspan="7">最良総合効果判定 例数 (%)</th> <th rowspan="2">ORR, % (95%信頼区間^注)</th> <th rowspan="2">完全寛解率, % (95%信頼区間^注)</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>CRi</th> <th>nPR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>2 (20.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>4 (40.0)</td> <td>3 (30.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>60.0 (26.2 - 87.8)</td> <td>20.0 (2.5 - 55.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR：Complete Response（完全寛解）、CRi：CR with incomplete marrow recovery（不完全骨髄回復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）、ORR：Overall Survival（奏効率） 注：二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間</p> <p>副次評価項目： 観察期間中、増悪イベントがみられず、PFS、OSの中央値は算出できなかった。</p> <p>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。</p> | 対象例数 | 最良総合効果判定 例数 (%) | | | | | | | ORR, % (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) | 0 (0.0) | 60.0 (26.2 - 87.8) | 20.0 (2.5 - 55.6) |
| 対象例数 | 最良総合効果判定 例数 (%) | | | | | | | ORR, % (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) | 0 (0.0) | 60.0 (26.2 - 87.8) | 20.0 (2.5 - 55.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

試験名：海外第Ⅲ相臨床試験（02CLLⅢ試験）¹⁴⁾

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

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験 |
| 対象 | 治療を必要とする未治療B細胞性CLL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） |
| 主な登録基準 | B細胞性CLL（CD5、CD23及びCD19及び/又はCD20を発現）と確定診断された75歳以下の未治療成人患者。Binet分類による臨床病期B又はCの治療が必要と判定された患者 |
| 主な除外基準 | Richter症候群または前リンパ球性白血病への転換が認められる患者 |
| 試験方法 | 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。なお、本剤は1時間かけて投与された。 本剤：100mg/m ² をDay 1及び2に30分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。 |
| 主要評価項目 | 総合効果判定のORR（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）、PFS |
| 副次評価項目 | 無増悪期間、DOR、OS、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。 |

V. 治療に関する項目

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ORR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）。

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

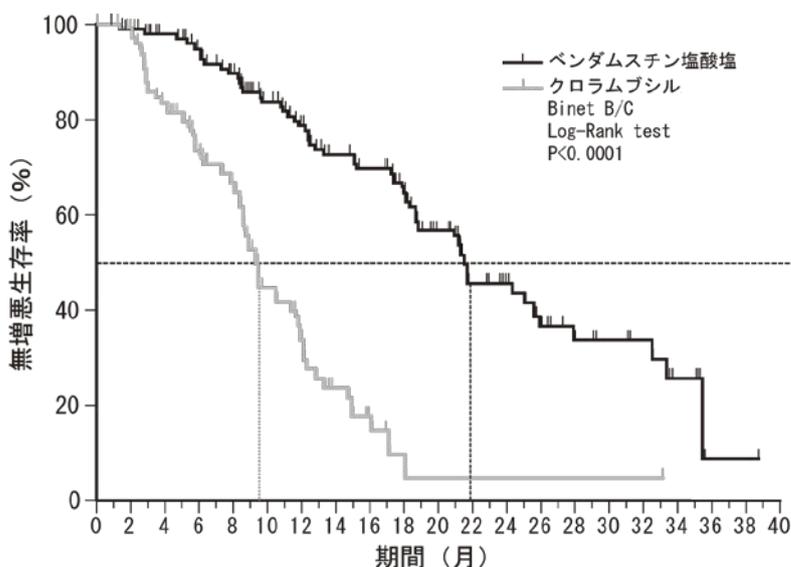
| Binet分類 | 本剤 (139例) | クロラムブシル (125例) |
|-------------------|------------------------------|-------------------|
| 病期B | 70.4% (69/98例) | 46.6% (41/88例) |
| 病期C | 61.0% (25/41例) | 21.6% (8/37例) |
| 合計 | 67.6% (94/139例) | 39.2% (49/125例) |
| オッズ比 (95%信頼区間) | 0.3005 (0.1799 - 0.52020) | |

■PFS*

PFS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

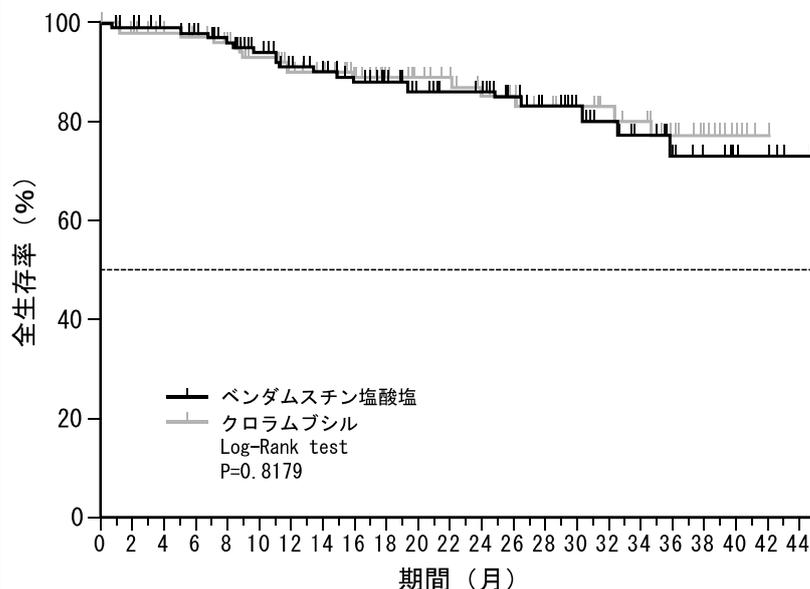
V. 治療に関する項目

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



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

主な有害事象

| | 本剤 症例数 (%) | クロラムブシル ^注 症例数 (%) |
|----------|---------------|---------------------------------|
| 血液毒性 | 90 (58.4%) | 52 (36.1%) |
| 血小板** | 38 (24.7%) | 29 (20.1%) |
| 好中球** | 43 (27.9%) | 23 (16.0%) |
| ヘモグロビン** | 38 (24.7%) | 20 (13.9%) |
| 白血球 | 30 (19.5%) | 4 (2.8%) |
| リンパ球 | 10 (6.5%) | 0 (0.0%) |

V. 治療に関する項目

| | 本剤 症例数 (%) | クロラムブシル ^注 症例数 (%) |
|---------------|---------------|---------------------------------|
| 非血液毒性 | | |
| 全身症状 | 56 (36.4%) | 33 (22.9%) |
| 胃腸 | 49 (31.8%) | 32 (22.2%) |
| 皮膚 | 44 (28.6%) | 24 (16.7%) |
| 感染症/発熱性好中球減少症 | 41 (26.6%) | 18 (12.5%) |
| 肺 | 20 (13.0%) | 18 (12.5%) |
| 疼痛 | 17 (11.0%) | 14 (9.7%) |
| 代謝/臨床検査 | 24 (15.6%) | 6 (4.2%) |
| 神経 | 14 (9.1%) | 14 (9.7%) |
| 肝臓 | 14 (9.1%) | 11 (7.6%) |
| 心血管 (一般) | 16 (10.4%) | 7 (4.9%) |
| アレルギー/免疫 | 15 (9.7%) | 7 (4.9%) |
| 筋骨格 | 7 (4.5%) | 9 (6.3%) |
| 腎/泌尿器 | 13 (8.4%) | 3 (2.1%) |

**NCI Working Group (1996) 規準
注：国内未承認

<トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL 10分投与> (2022年2月承認)

試験名：国内第 I / II 相臨床試験 (2018001試験)⁶³⁾

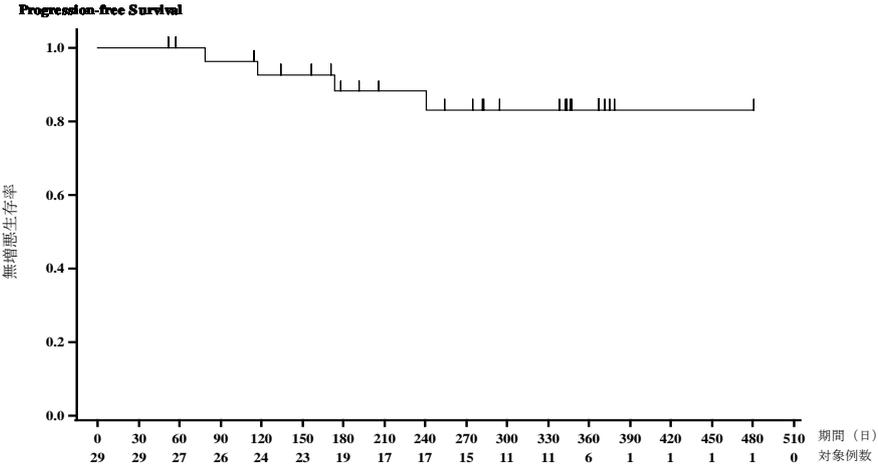
目的：未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者、並びに再発又は難治性DLBCL患者を対象に、リツキシマブ (375 mg/m²の点滴静脈内投与) 併用時にベンダムスチン90mg/m²/日又は120 mg/m²/日を1日1回10分かけて点滴静脈内投与した際の安全性 (忍容性)、薬物動態及び有効性を検討する。

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 |
| 対象 | グループ1：未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者30例 グループ2：再発又は難治性DLBCL患者6例 |
| 主な選択基準 | グループ1：リンパ節生検又は評価可能な生検組織にて、CD20陽性Lg-B-NHL又はMCLのいずれかであることが病理組織学的*に確認されており治療歴のない患者 グループ2：リンパ節生検又は評価可能な生検組織にて、CD20陽性DLBCLであることが病理組織学的に確認されており、一次治療として標準的なR-CHOP又はこれに類する治療が実施された後に病勢進行を認める、再発又は難治性DLBCL患者 *形質転換型リンパ腫は除く [WHO分類 (第4版)] |

V. 治療に関する項目

| 試験方法 | <p>グループ1：第1サイクルでは、Day0（Day1の前日）にリツキシマブ375mg/m²を点滴静脈内投与し、Day1及びDay2に本剤90mg/m²/日を10分かけて点滴静脈内投与。その後、少なくとも26日間経過観察するため、29日間を1サイクルとした。第2サイクル以降は、Day1及びDay2に本剤90mg/m²/日を10分かけて点滴静脈内投与することとし（リツキシマブ375mg/m²は、Day1の本剤投与後に点滴静脈内投与した）、原則28日間を1サイクルとした。</p> <p>グループ2：各サイクルのDay1にリツキシマブ375mg/m²を点滴静脈内投与し、Day2及びDay3に本剤120mg/m²/日を点滴静脈内投与した。原則21日間を1サイクルとして実施した。</p> <p>グループ1、グループ2とも、本治験の治療期間は、最大6サイクルであり、各サイクルの経過観察期間は、最長2週間延長できることとした。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--|----------|----------------------------|---------|---------|-------------------|------------------------------|-----------|------------------------------|--|----|----|----|-------|----|-------------------|------------------------------|-----|------------------------------|----|-----------|----------|---------|---------|---------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| 評価項目 | <p>安全性・忍容性： 有害事象（種類、頻度、程度）、臨床検査値の推移、用量制限毒性（DLT）の発現例数（グループ2のみ）</p> <p>薬物動態： ベンダムスチン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（グループ1のうちの6例及びグループ2の全例（6例））</p> <p>有効性： 「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）」による総合効果の完全寛解率（CR率）、ORR（抗腫瘍効果：PR以上の率）、PFS（グループ1のみ）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 統計解析 | <p>有効性は、最大の解析対象集団（FAS）を主要な解析対象集団、治験実施計画書適合集団（PPS）を副次的な解析対象集団とし、安全性については安全性解析対象集団（SAS）を解析対象集団として解析を行った。有効性については、抗腫瘍効果はRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）による最良総合効果の完全寛解率及びORR（抗腫瘍効果：PR以上の率）を算出し、それぞれの二項確率に基づく正確な95%信頼区間を算出した。PFSについては、Kaplan-Meier法を用いて集計し、Greenwoodsの公式による50%点及びその95%信頼区間を算出した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果（有効性） | <p>完全寛解率及びORR</p> <p>「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）」による完全寛解率（CR率）は75.9%（22/29例、95%信頼区間：56.5～89.7%）、ORR（抗腫瘍効果：PR以上の率）は93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）であった。</p> <p>解析対象集団：FAS</p> <table border="1" data-bbox="507 1285 1445 1413"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対象例数</th> <th colspan="8">最良総合効果¹⁾ 例数(%)</th> </tr> <tr> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>RD/PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率²⁾</th> <th>奏効率 95%信頼区間³⁾</th> <th>CR率</th> <th>CR率 95%信頼区間³⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>29</td> <td>22 (75.9)</td> <td>5 (17.2)</td> <td>1 (3.4)</td> <td>1 (3.4)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>27 (93.1)</td> <td>77.2 - 99.2</td> <td>22 (75.9)</td> <td>56.5 - 89.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007) に従って判定 2) CR又はPRと判定された症例数及び割合(%) 3) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間</p> <p>CR：Complete Response（完全寛解）、PR：Partial Response（部分寛解）、SD：Stable Disease（安定）、RD/PD：Relapsed Disease/Progressive Disease（再発/増悪）、NE：Not Evaluable（評価不能）</p> <p>PFS 無増悪生存例の観察期間の中央値（最小値～最大値）は275.0日（52～481日）であった。 PFSの中央値は得られなかった。</p> | 対象例数 | 最良総合効果 ¹⁾ 例数(%) | | | | | | | | CR | PR | SD | RD/PD | NE | 奏効率 ²⁾ | 奏効率 95%信頼区間 ³⁾ | CR率 | CR率 95%信頼区間 ³⁾ | 29 | 22 (75.9) | 5 (17.2) | 1 (3.4) | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 27 (93.1) | 77.2 - 99.2 | 22 (75.9) | 56.5 - 89.7 |
| 対象例数 | 最良総合効果 ¹⁾ 例数(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CR | PR | SD | RD/PD | NE | 奏効率 ²⁾ | 奏効率 95%信頼区間 ³⁾ | CR率 | CR率 95%信頼区間 ³⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 29 | 22 (75.9) | 5 (17.2) | 1 (3.4) | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 27 (93.1) | 77.2 - 99.2 | 22 (75.9) | 56.5 - 89.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | <p>解析対象集団：FAS</p>  <table border="1" data-bbox="504 714 1406 860"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">対象例数</th> <th rowspan="2">増悪発現例数</th> <th rowspan="2">打ち切り例数</th> <th colspan="2">無増悪生存期間¹⁾(日)</th> <th colspan="4">無増悪生存例の観察期間(日)</th> </tr> <tr> <th>中央値</th> <th>95%信頼区間</th> <th>平均値</th> <th>標準偏差</th> <th>中央値</th> <th>最小値</th> <th>最大値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全被験者</td> <td>29</td> <td>4</td> <td>25</td> <td>-</td> <td>- - -</td> <td>252.2</td> <td>113.9</td> <td>275.0</td> <td>52</td> <td>481</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 第1サイクルのリツキシマブ投与開始日を起算日として、増悪(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡のうち早い方までの期間とした。イベント非発現例は、次治療開始日、最終転帰確認日のうち最も早い日までの期間とした。なお、転帰調査が実施されていない場合は、最終の病変測定日又は中止/完了日を採用した。</p> | 項目 | 対象例数 | 増悪発現例数 | 打ち切り例数 | 無増悪生存期間 ¹⁾ (日) | | 無増悪生存例の観察期間(日) | | | | 中央値 | 95%信頼区間 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 全被験者 | 29 | 4 | 25 | - | - - - | 252.2 | 113.9 | 275.0 | 52 | 481 |
|------------------|--|-----|---------|--------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|-----|----------------|--|-----|---------|-----|------|-----|-----|-----|------|----|---|----|---|-------|-------|-------|-------|----|-----|
| 項目 | 対象例数 | | | | | 増悪発現例数 | 打ち切り例数 | 無増悪生存期間 ¹⁾ (日) | | 無増悪生存例の観察期間(日) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 中央値 | 95%信頼区間 | 平均値 | 標準偏差 | | | 中央値 | 最小値 | 最大値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全被験者 | 29 | 4 | 25 | - | - - - | 252.2 | 113.9 | 275.0 | 52 | 481 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>結果 (安全性)</p> | <p>グループ1：</p> <p>有害事象は30例全例に計894件発現した。主な有害事象は、リンパ球数減少 [86.7% (26/30例)]、好中球数減少及び白血球数減少 [各83.3% (25/30例)]、CD4リンパ球減少 [76.7% (23/30例)]、悪心 [73.3% (22/30例)]、注入に伴う反応 [63.3% (19/30例)]、並びに便秘 [50.0% (15/30例)] であった。</p> <p>副作用は30例全例に計770件発現した。多くみられた副作用は、リンパ球数減少 [86.7% (26/30例)]、好中球数減少及び白血球数減少 [各83.3% (25/30例)]、並びに悪心及びCD4リンパ球減少 [各73.3% (22/30例)] であった。</p> <p>Grade 3以上の有害事象は30例全例に発現した。多くみられたGrade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少 [86.7% (26/30例)]、並びにCD4リンパ球減少、好中球数減少及び白血球数減少 [各76.7% (23/30例)] であった。Grade 5の有害事象は発現しなかった。</p> <p>グループ2：</p> <p>有害事象は6例全例に計111件発現した。多くみられた有害事象は、リンパ球数減少及び白血球数減少 [各100.0% (6/6例)]、悪心、好中球数減少及び血小板数減少 [各83.3% (5/6例)]、倦怠感及び食欲減退 [各66.7% (4/6例)]、並びに貧血及びCD4リンパ球減少 [各50.0% (3/6例)] であった。</p> <p>副作用は6例全例に計89件発現した。多くみられた副作用は、リンパ球数減少及び白血球数減少 [各100.0% (6/6例)]、悪心、好中球数減少及び血小板数減少 [各83.3% (5/6例)]、倦怠感及び食欲減退 [各66.7% (4/6例)]、並びに貧血及びCD4リンパ球減少 [各50.0% (3/6例)] であった。</p> <p>Grade 3以上の有害事象は6例全例に発現した。多くみられたGrade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少 [100.0% (6/6例)]、並びにCD4リンパ球減少、血小板数減少及び白血球数減少 [各50.0% (3/6例)] であった。Grade 5の有害事象として、1例 (16.7%) に急性呼吸不全が発現した。</p> <p>関連情報：VIII. 8. 副作用頻度一覧表 国内第I/II相臨床試験 (2018001試験)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>結果 (薬物動態)</p> | <p>VII. 薬物動態 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回投与 (リツキシマブ併用時10分点滴静注) の項参照</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<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、ORRは69.4%（345/497例）、完全寛解率は40.8%（203/497例）であった。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

該当資料なし

<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調査・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。

(7) その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

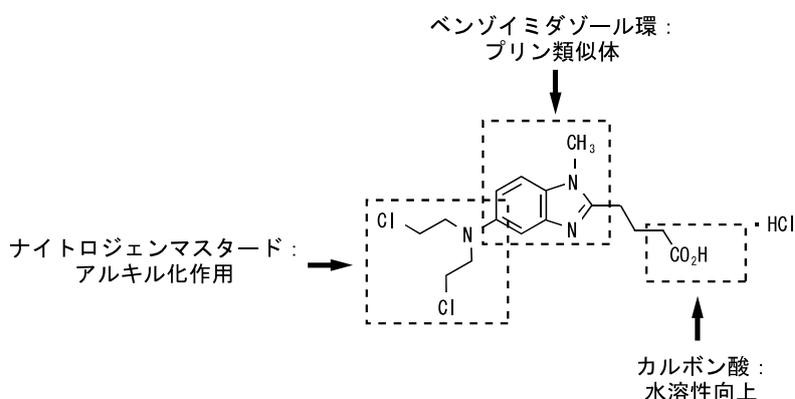
2. 薬理作用

(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^{15), 16)}

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¹⁷⁾

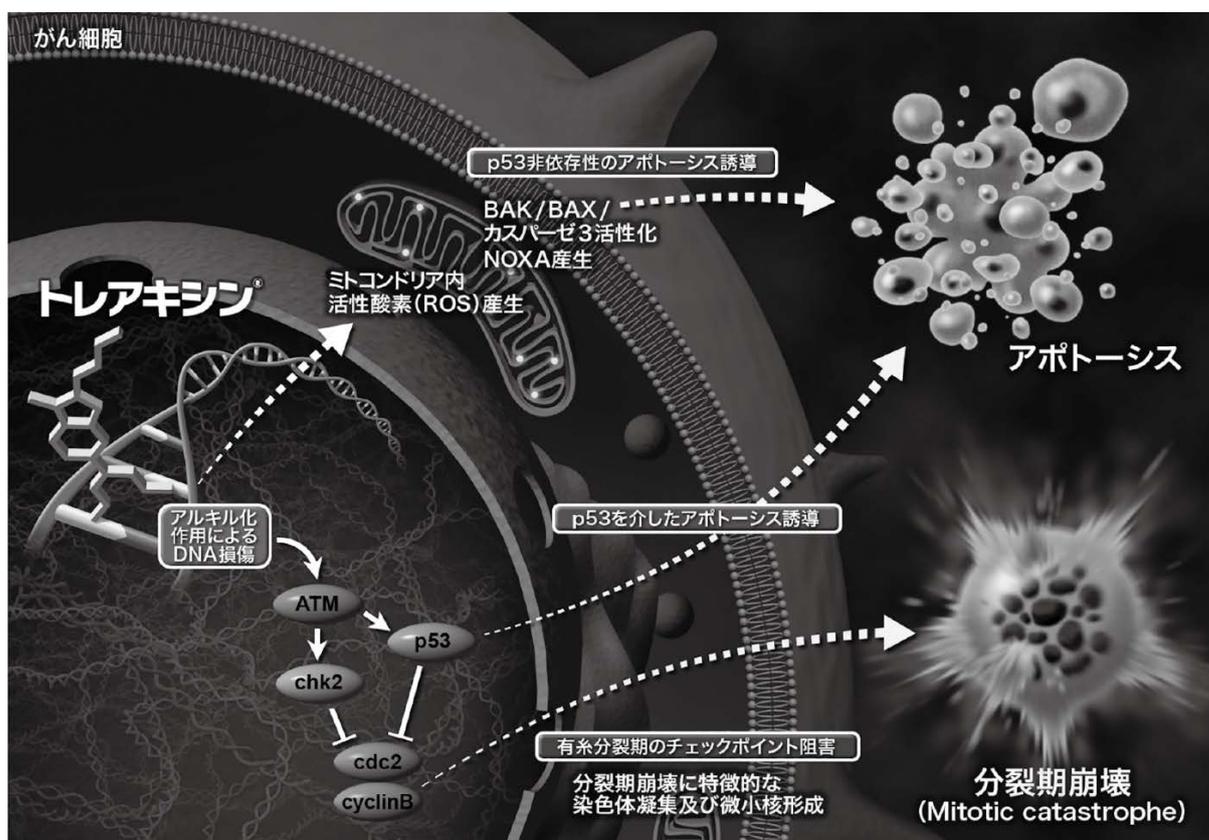
ベンダムスチン塩酸塩の薬剤耐性細胞への影響をドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7 Ad2000 細胞株（P-糖蛋白質（P-gp）過剰発現）、ミトキサントロン耐性MCF-7 AdVp細胞株（mitoxantrone- resistance protein/breast cancer-resistance protein (MXR/BCRP) 過剰発現）、エトポシド耐性MCF-7 VP細胞株（多剤耐性蛋白質（MRP）過剰発現）、メトトレキサート耐性MCF-7 MTX細胞株（ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）高含量）、メトトレキサート耐性CCRF-CEM細胞株（還元型葉酸キャリアー（RFC）欠失）、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

VI. 薬効薬理に関する項目

及び94であった。P-gp又はMXR/BCRP過剰発現株に対して抗腫瘍効果の低下が認められたものの、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値は他剤と比べて小さかった。また、MRP、DHFR、RFC及びβチューブリン等の薬剤耐性機構では、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値に影響を与えなかった。以上より、P-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¹⁸⁾、p53依存性¹⁶⁾、¹⁹⁾及び非依存性²⁰⁾、²¹⁾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¹⁶⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。



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¹⁶⁾、¹⁸⁾

- 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^{19), 20)}

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¹⁶⁾

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*)^{22), 23)}

＜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 (COL0205、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、DOHH-2及び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 |
| COL0205 | 64.6 |
| Jurkat | 50.5 |

各n=1

＜再発又は難治性の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫＞⁶²⁾

ToledoヒトDLBCL細胞に対する細胞傷害性を検討した。ベンダムスチンは用量依存性の細胞傷害性を示し、IC₅₀値は20.1 μ Mであった。

＜慢性リンパ性白血病＞

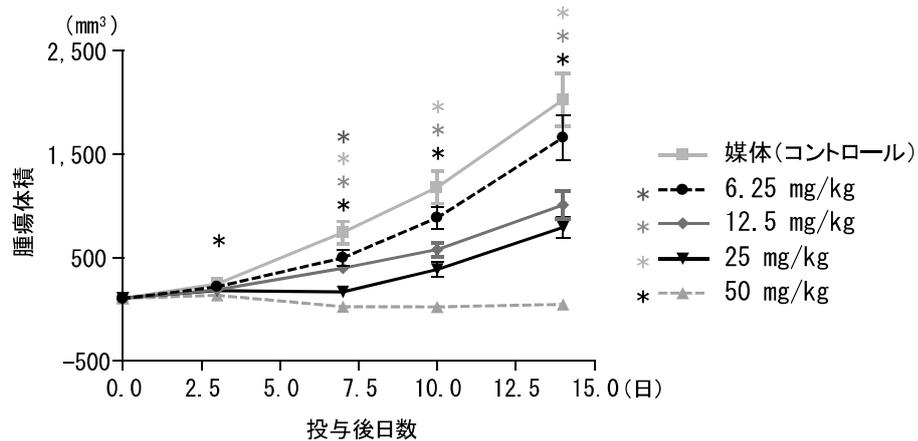
ヒト慢性B細胞性白血病細胞株HG-3及び前リンパ球性白血病細胞株JVM-3に対して濃度依存的な細胞傷害性を示し、72時間培養後のIC₅₀値はそれぞれ22.5 μ M及び31.1 μ Mであった。

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 抗腫瘍効果 (*in vivo*)^{22), 23)}

<再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫>
重症複合免疫不全 (SCID) マウスにDOHH-2細胞株を皮下移植後、腫瘍体積が85~160mm³に達した日 (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。

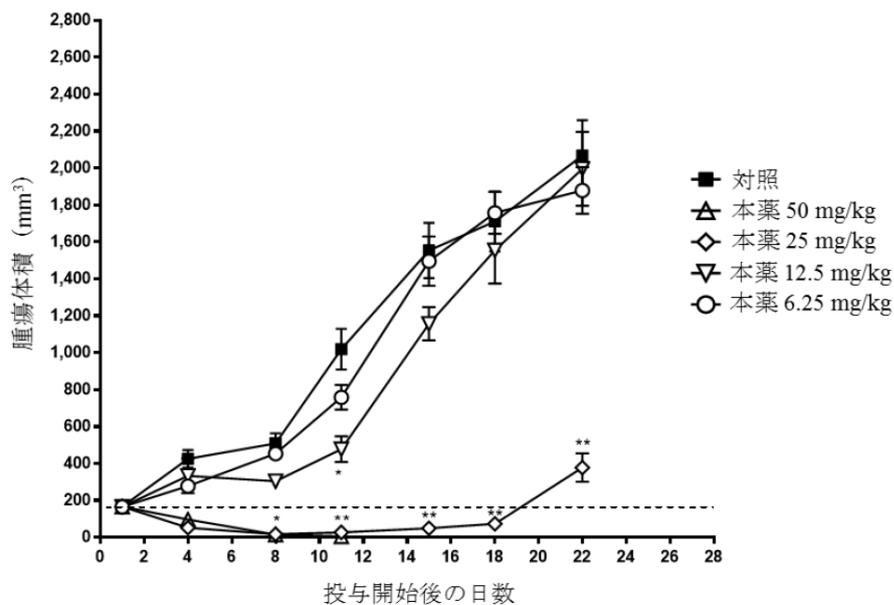
DOHH-2 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)



(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)

<再発又は難治性の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>⁶²⁾

ToledoヒトDLBCL細胞異種移植マウスにおいて、ベンダムスチン6.25、12.5、25及び50mg/kg/日の2日間静脈内投与は、用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示し、T/Cはそれぞれ81.2%、87.3%、16.0%及び1.3%であった。

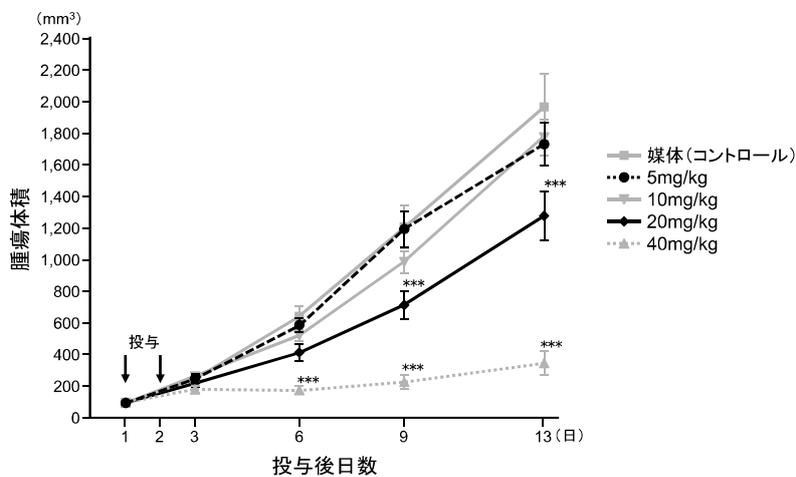


Toledo 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、* : 対照群に対して p<0.05 (Bonferroni 法)、
** : 対照群に対して p<0.001 (Bonferroni 法)

VI. 薬効薬理に関する項目

<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 $102\sim 109\text{mm}^3$ 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) 臨床試験で確認された血中濃度

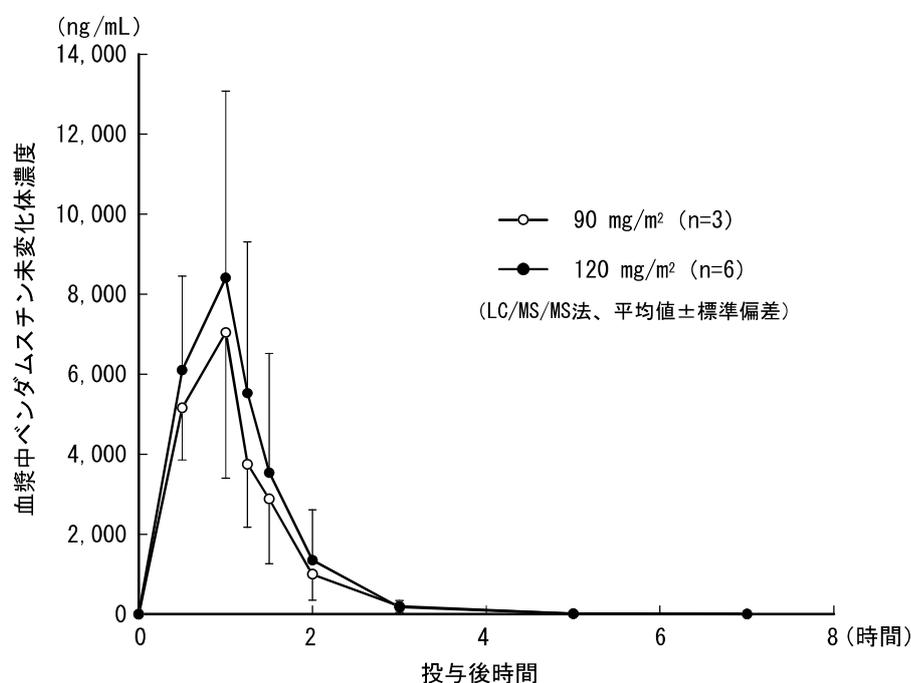
単回投与（1時間投与）

＜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-2006001試験）⁶⁾

日本人患者（再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL）に、トレアキシン点滴静注用（凍結乾燥注射剤）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 | 7,250 ±3,303 | 8,327 ±3,626 | 15,075 ±4,491 | 20,246 ±8,185 |
| 120 | 6 | 0.47 ±0.05 | 0.9 ±0.2 | 8,616 ±4,488 | 10,212 ±5,759 | 17,532 ±10,578 | 25,963 ±15,531 |

(平均値±標準偏差)

t_{1/2} : 消失半減期、T_{max} : 最高濃度到達時間、C_{max} : 最高濃度、

AUC_{0-t} : 0時間からt時間までの濃度・時間曲線下面積、V_z : 末端消失相から算出した分布容積、CL : クリアランス

注 : 再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCLにおける本剤の承認用量は120mg/m²である。

VII. 薬物動態に関する項目

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫＞

(国際共同第Ⅱ相臨床試験-2010001試験)²⁴⁾

日本人及び韓国患者にDay 1にリツキシマブ375mg/m²を静脈内投与し、Day2及び3にベンダムスチン点滴静注用(凍結乾燥注射剤) 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。

日本人及び韓国患者における薬物動態パラメータ(リツキシマブ併用)

(2010001試験)

| Dose (mg/m ²) | 国 | 例数 | t _{1/2} (hr) | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₁₁ (ng・h/mL) |
|---------------------------|----|----|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 120 | 日本 | 9 | 0.39 ±0.10 | 1.0 ±0.0 | 8,365.82 ±3,522.73 | 10,394.39 ±5,368.77 |
| | 韓国 | 4 | 0.48 ±0.18 | 0.9 ±0.3 | 8,095.99 ±4,339.74 | 9,218.56 ±6,696.81 |

(平均値±標準偏差)

t_{1/2}: 消失半減期、T_{max}: 最高濃度到達時間、C_{max}: 最高濃度、
AUC₀₋₁₁: 最終採血時間までの濃度・時間曲線下面積

単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)

＜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、並びに再発又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者＞

(国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験-2018001試験)⁶³⁾

日本人患者(未治療のLg-B-NHL患者、MCL患者並びに再発又は難治性DLBCL患者)に、リツキシマブ併用時にトレアキシン点滴静注液90又は120mg/m²/日を10分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。

グループ1(未治療のLg-B-NHL患者及びMCL患者)

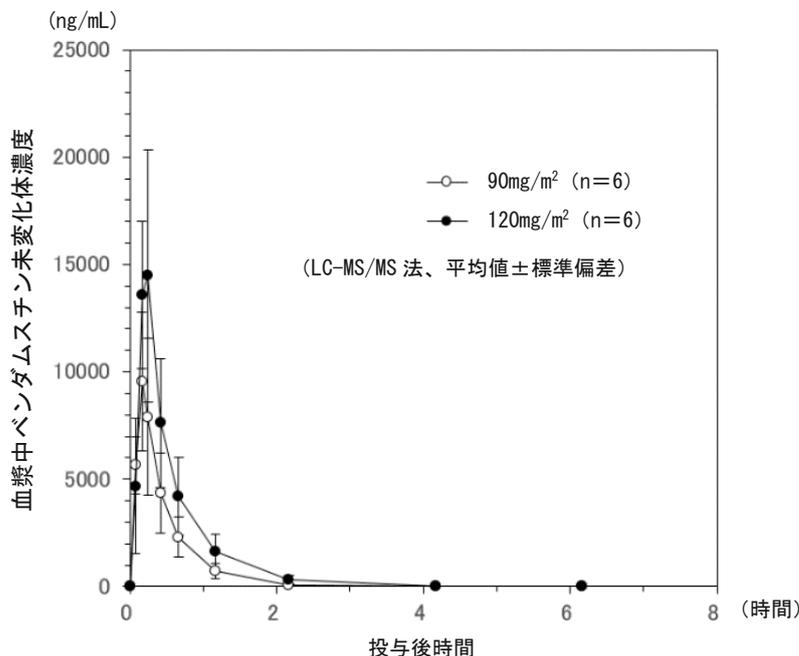
投与量90mg/m²

グループ2(再発又は難治性DLBCL患者)

投与量 120mg/m²

単回投与(リツキシマブ併用時、10分点滴静注)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、2018001試験)



VII. 薬物動態に関する項目

単回投与（リツキシマブ併用時、10分点滴静注）時の薬物動態パラメータ
（日本人データ、2018001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) | Vz (mL) | CL _{tot} (mL/hr) |
|------------------------------|----|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------------|
| 90 | 6 | 0.43 ±0.11 | 0.18 ±0.03 | 9,809 ±3,413 | 4,707 ±1,732 | 21,786 ±10,246 | 34,530 ±11,729 |
| 120 | 6 | 0.50 ±0.07 | 0.18 ±0.06 | 16,256 ±4,434 | 8,242 ±2,794 | 17,055 ±5,715 | 24,273 ±9,509 |

(平均値±標準偏差)

<進行がん患者（固形がん及びCLLを除く血液がん患者）>

海外で実施されたベンダムスチン点滴静注液（10分投与）とベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤（1時間投与）の薬物動態及び安全性比較試験（海外第I相臨床試験EGL-BDM-C-1301試験）⁶⁴⁾

本試験は多施設共同、無作為化、非盲検2剤3期クロスオーバー試験として実施され、進行がん患者（固形がん及びCLLを除く血液がん患者）に、ベンダムスチン点滴静注液を10分かけて点滴静注（10分投与）した際と、ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤を1時間かけて点滴静注（1時間投与）した際の薬物動態及び安全性を評価した。総計83例が無作為に3グループに割り付けられ、うち81例が少なくとも1回の投与を受け、60例が少なくとも3回の投与を受けた。そのうち、投与時又は採血時に大きな逸脱があった22例を除外した集団（38例）における薬物動態の解析結果を以下に要約した。

薬物動態パラメータの要約
（外国人データ、EGL-BDM-C-1301試験）

| 投与時間 | 例数 | t _{1/2} (hr) | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng・hr/mL) | Vz (mL/kg) | CL (mL/hr/kg) |
|------|----|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| 10分 | 38 | 0.65 ±0.24 | 0.20 ±0.06 | 19158 ±6414 | 10339 ±5096 | 340.54 ±177.26 | 382.97 ±209.67 |
| 1時間 | 38 | 0.60 ±0.18 | 0.97 ±0.17 | 8868 ±4202 | 10515 ±5873 | 322.75 ±192.11 | 406.88 ±304.25 |

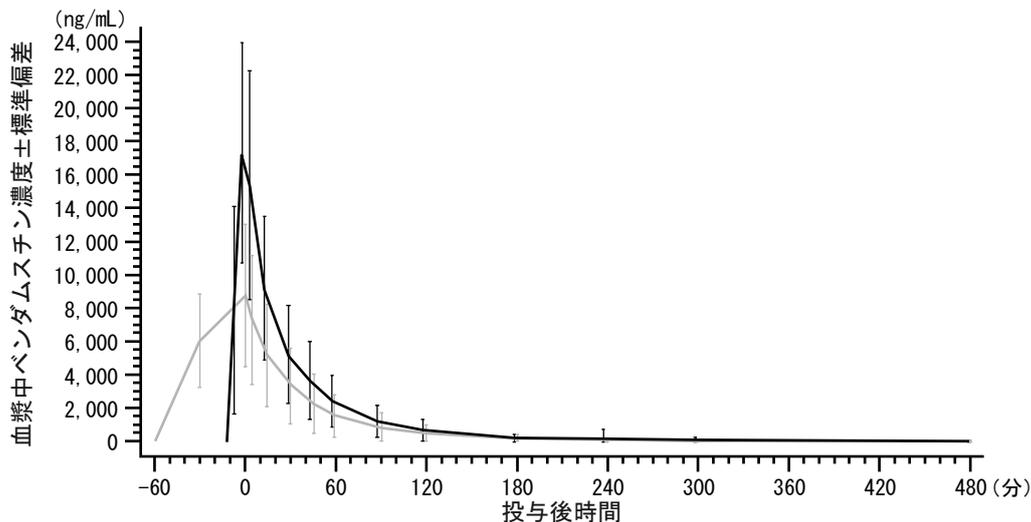
(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

ベンダムスチンAUCの生物学的同等性の解析結果（外国人データ、EGL-BDM-C-1301試験）

| | AUC _{0-t} (ng・hr/mL) (N=38) | AUC _{0-inf} (ng・hr/mL) (N=38) |
|-----------------|---|---|
| 10分投与（被験薬）幾何平均値 | 9143.72 | 9173.01 |
| 1時間投与（対照薬）幾何平均値 | 9047.81 | 9062.77 |
| 被験薬/対照薬の比 | 1.01 | 1.02 |
| 比の90%信頼区間 | 0.898-1.145 | 0.899-1.146 |

ベンダムスチンの平均血漿中濃度推移（外国人データ、EGL-BDM-C-1301試験）



— ベンダムスチン点滴静注液 (N=38、120mg/m²、10分投与)
 - - - ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤 (N=38、120mg/m²、1時間投与)
 点滴終了時を0分として表示した

ベンダムスチン点滴静注液10分投与時のC_{max}はベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤の1時間投与時と比較して2倍以上高かったが、AUCやt_{1/2}などのその他のパラメータに差は見られなかった。ベンダムスチンのAUCに関しては、ベンダムスチン点滴静注液（10分投与）とベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤（1時間投与）は生物学的に同等であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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相臨床試験及び国際共同第II相臨床試験）^{6), 24)}

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（2010001試験）で得られたC_{max}及びAUC値の平均値は、120mg/m²投与で同様であった。

〔「VII. 1- (2) 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相臨床試験）²⁶⁾

未治療のLg-B-NHL及びMCL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。

VII. 薬物動態に関する項目

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パーセンタイル値の推移は、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パーセンタ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（以下、CL）のベ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CLの中央値は32.1L/h（49例）であり、単剤投与時のCLの中央値は33.0L/h（78例）であった。対数変換したCL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相臨床試験）²⁶⁾

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 $54\mu\text{g/mL}$ （24%）低値〕であったが、ベンダムスチン併用下での24時間後〔 $45\mu\text{g/mL}$ （30%）低値〕、7日後〔 $35\mu\text{g/mL}$ （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CLに影響を与えないと考えられた。

〔「VIII. 7. 相互作用」の項参照〕

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〔「VII. 1- (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

(5) 分布容積

〔「VII. 1- (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

(6) その他

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Lg-B-NHL及びMCL）に、本剤90又は $120\text{mg/m}^2/\text{日}$ 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下表のとおりであった。

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 ₀₋₁₁ (ng・h/mL) |
|------------------------------|-------|----|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 90 | 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} : 消失半減期、T_{max} : 最高濃度到達時間、C_{max} : 最高濃度、
AUC₀₋₁₁ : 最終採血時間までの濃度・時間曲線下面積、
M3 : γ -hydroxybendamustine、M4 : N-des-methylbendamustine

3. 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) | 5,928.41±1,473.61 | 13,649.58±4,909.64 |
| 65～74歳 (n=15) | 5,904.77±1,485.40 | 14,130.89±4,446.29 |
| 75歳以上 (n=9) | 5,751.78±543.22 | 13,815.16±2,255.13 |

(平均値±標準偏差)

C_{max} : 最高濃度、AUC : 濃度・時間曲線下面積

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 | 5,167.38±1,180.70 | 12,617.63±4,063.50 |
| 第1四分位値-中央値 (1.795m ² ～2.00m ²) n=22 | 5,615.53±1,067.02 | 13,258.44±3,978.72 |
| 中央値-第3四分位値 (2.00m ² ～2.20m ²) n=23 | 6,298.58±1,679.39 | 14,806.19±6,013.08 |
| 第3四分位値-最大値 (2.20m ² ～2.72m ²) n=14 | 6,705.90±992.64 | 14,386.71±2,930.45 |

(平均値±標準偏差)

C_{max} : 最高濃度、AUC : 濃度・時間曲線下面積

VII. 薬物動態に関する項目

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) | 5,962.56±1348.45 | 13,495.97±3,915.06 |
| 女性 (n=28) | 5,798.00±1478.23 | 14,234.94±5,567.41 |

(平均値±標準偏差)

C_{max} : 最高濃度、AUC : 濃度・時間曲線下面積

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

(参考：ラット及びイヌ)^{28), 29)}

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

雌雄ビーグル犬に [¹⁴C] ベンダムスチン3.3mg/kg (3.7MBq又は100 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 μg 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)³⁰⁾

Lister Hooded系ラット (有色) に [¹⁴C] ベンダムスチンを3mg/kg単回静脈内投与したとき、投与後5分に大半の組織で平均放射能の最高値が認められた。その時間では、腎臓及び肝臓の放射能が最高であった (血液6.43 μg salt equiv/gに対して、腎臓34.23 μg salt equiv/g、肝臓18.62 μg 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*、外国人のデータ)²⁷⁾

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。

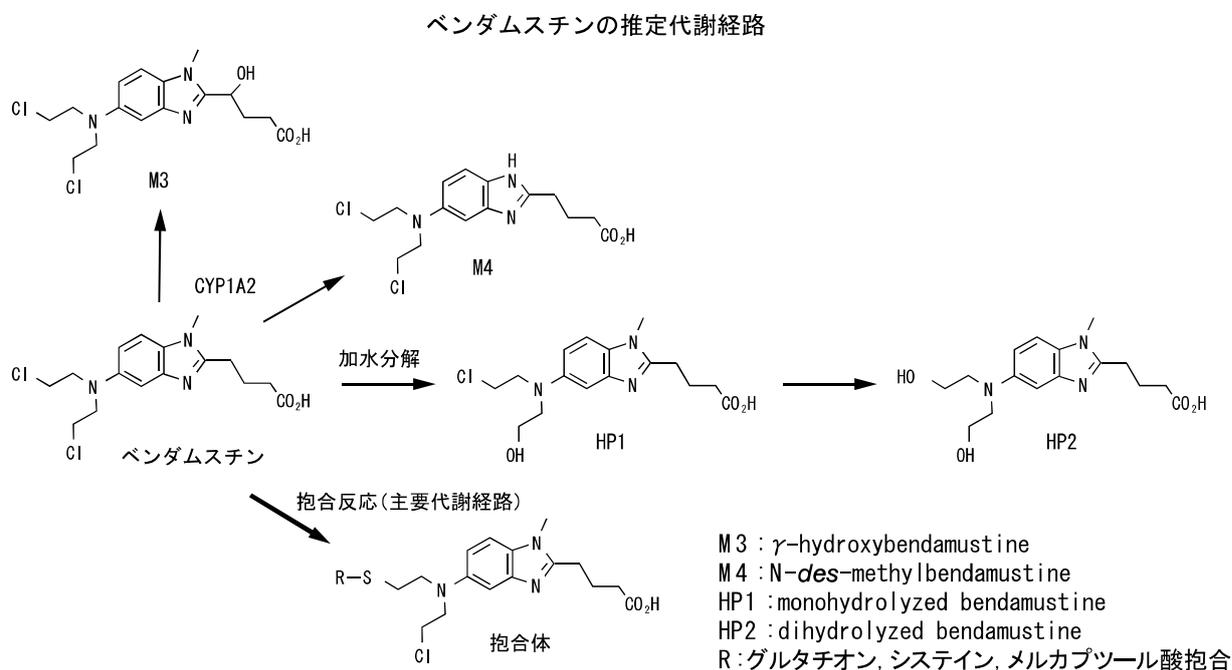
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人のデータ)^{31), 32)}

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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 (*in vitro*、海外非臨床試験)^{33), 34)}

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CL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活性比、存在比率

①代謝物の活性の有無 (*in vitro*、海外非臨床試験)³³⁾

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Lg-B-NHL及びMCL) 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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人のデータ)

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)³⁶⁾

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)³⁷⁾

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」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報^{38), 39), 40), 41)}

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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(外国人のデータ：海外第 I 相臨床試験)²⁵⁾

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 | 10,780 ±7,024 | 28.2 ±15.9 | 11,654 ±10,590 |
| 肝機能障害 ^{注1} (n=12) | 29.6 ±4.0 | 9,893 ±3,335 | 26.9 ±7.6 | 8,868 ±4,260 |
| 腎機能障害 ^{注2} (n=12) | 31.3 ±10.0 | 9,749 ±2,542 | 26.4 ±6.4 | 8,013 ±3,404 |

(平均値±標準偏差)

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、t_{1/2}：消失半減期、

AUC_{0-t}：0時間からt時間までの濃度・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

11. その他

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. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

<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。

1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

<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）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告があることから設定した。安全性確保のために頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

〔VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照]

〔VIII. 8. (1) 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

<解説>

トレアキシン点滴静注用 100mg、25mgは、ベンダムスチン塩酸塩の他に添加物としてD-マンニトールを含有している。トレアキシン点滴静注液 100mg/4mLは、ベンダムスチン塩酸塩水和物の他に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400、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。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

<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。^{42), 43), 44)}

〔VIII. 6. (4) 生殖能を有する者〕の項参照]

〔VIII. 6. (5) 妊婦〕の項参照]

〔IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験〕の項参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〔「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照〕

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照〕

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻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。〔1. 2、9. 1. 1、11. 1. 1 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。

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。

また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。

〔9. 1. 2、9. 1. 4、11. 1. 1、11. 1. 2 参照〕

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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ィス等による重症日和見感染に対して注意する必要があることから設定した。また、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可能性があることを追記した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成24年4月24日付薬食安発0424第1号）に基づく改訂）。

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4版）2022年6月

資料3：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

https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_document-3_v2.pdf

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

<解説>

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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。

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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）、膀胱炎及び带状疱疹（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、带状疱疹、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。

9.1.3 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

<解説>

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必要があることから設定した。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4版）2022年6月

資料3：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

https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_document-3_v2.pdf

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCL」（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。

〔VII.10. 特定の背景を有する患者〕の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

<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。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

<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。^{42), 43), 44)}

〔VIII.2. 禁忌内容とその理由〕の項参照]

〔IX.2. (5) 生殖発生毒性試験〕の項参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

<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。^{42), 43), 44)}

〔VIII.2. 禁忌内容とその理由〕の項参照]

〔VIII.6. (4) 生殖能を有する者〕の項参照]

〔IX.2. (5) 生殖発生毒性試験〕の項参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

<解説>

本剤の母乳への移行を評価した試験はないが、本剤が基質となるBCRPは薬物の乳汁移行に関与するトランスポーターであることから、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。

〔VII.5. (3) 乳汁への移行性〕の項参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<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。

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名 等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------|----------------------|--------------------|
| 他の抗悪性腫瘍剤 | 骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 | 骨髄抑制作用を増強する可能性がある。 |

<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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

8-1. トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載している副作用の発現率は、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MCLに対する国内臨床試験（69例）[2007002試験]、未治療のLg-B-NHL及びMCLに対する国内臨床試験（69例）[2011002試験]及び海外臨床試験（267例）[NHL1-2003試験]、再発又は難治性のDLBCLに対する国内臨床試験（38例）[2017002試験]、並びにCLLに対する海外臨床試験（161例）[02CLL III試験]の併合データ（計604例）を基に算出した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（68.9%）、血小板減少（37.4%）、好中球減少（34.1%）、リンパ球減少（30.6%）、ヘモグロビン減少（25.7%）、顆粒球減少（24.0%）、CD4 リンパ球減少（23.7%）、赤血球減少（9.6%）等の骨髄抑制があらわれることがある。

[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1 参照]

<解説>

国内外の臨床試験において、白血球減少、血小板減少、好中球減少、リンパ球減少、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。

高度の骨髄抑制が発現した場合は、「7.1用法及び用量に関連する注意」を参考に休薬又は減量、投与中止を考慮すること。

11.1.2 感染症

肺炎（2.0%）、敗血症（0.7%）等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4 参照]

<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おり、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成24年4月24日付薬食安発0424第1号）に基づき追記した。

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCLを対象として実施した国内臨床試験において、Grade 2の間質性肺疾患が認められたことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.8%）

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

海外の臨床試験において、腫瘍崩壊症候群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。なお、未治療のLg-B-NHL及びMCL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。

11.1.5 重篤な皮膚症状（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<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（Stevens-Johnson症候群及びToxic Epidermal Necrolysis: TEN）が報告されていることから、注意喚起のために設定した。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

<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を発現した症例が報告されていることから注意喚起のために設定した。

(2) その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|--------|----------------------------|--|--|
| 血液 | 貧血、イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下 | 溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加 | 播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症 |
| 心・血管障害 | | 不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害（血管痛）、低血圧、高血圧、高血圧クレーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少 | 心肺不全、出血 |
| 眼 | | 眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加 | |
| 消化器 | 便秘、下痢、悪心、嘔吐 | 口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血 | 潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰 |
| 肝臓 | | ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症 | |

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 |
|------------------|---------------|--|-----------------------------|
| 代謝・栄養系 | 食欲不振、LDH上昇 | 高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アマラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症 | ALP低下、高カルシウム血症 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛 | |
| 精神神経系 | | 回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感 | 抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化 |
| 泌尿器 | | 腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇 | BUN低下 |
| 呼吸器 | | 肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり | 原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常 |
| 皮膚 ^{注1} | 発疹（22.8%） | 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症 | そう痒性皮疹、点状出血 |
| 注射部位 | | 注射部位血管外漏出、注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等） | |
| その他 | 発熱、疲労、倦怠感、過敏症 | C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化 | 不妊症、尿中ウロビリノ陽性、多臓器不全 |

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8-2. トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載している副作用の発現率は、再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCLに対する国内臨床試験（69例）[2007002試験]、未治療のLg-B-NHL及びMCLに対する国内臨床試験（69例）[2011002試験]及び海外臨床試験（267例）[NHL1-2003試験]、再発又は難治性のDLBCLに対する国内臨床試験（38例）[2017002試験]、CLLに対する海外臨床試験（161例）[02CLL III試験]、並びにベンダムスチン塩酸塩注射液剤の10分かけて点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を検討する国内臨床試験（36例）[2018001試験]の併合データ（計640例）を基に算出した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（69.8%）、血小板減少（38.3%）、好中球減少（37.2%）、リンパ球減少（34.2%）、CD4 リンパ球減少（26.3%）、ヘモグロビン減少（24.5%）、顆粒球減少（22.7%）、赤血球減少（9.5%）等の骨髄抑制があらわれることがある。

[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1 参照]

<解説>

国内外の臨床試験において、白血球減少、血小板減少、好中球減少、リンパ球減少、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。

高度の骨髄抑制が発現した場合は、「7.1用法及び用量に関連する注意」を参考に休薬又は減量、投与中止を考慮すること。

11.1.2 感染症

肺炎（1.9%）、敗血症（0.6%）等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4 参照]

<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おり、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成24年4月24日付薬食安発0424第1号）に基づき追記した。

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

再発又は難治性のLg-B-NHL及びMCLを対象として実施した国内臨床試験において、Grade 2の間質性肺疾患が認められたことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.8%）

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

海外の臨床試験において、腫瘍崩壊症候群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。なお、未治療のLg-B-NHL及びMCL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。

11.1.5 重篤な皮膚症状（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<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（Stevens-Johnson症候群及びToxic Epidermal Necrolysis: TEN）が報告されていることから、注意喚起のために設定した。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

<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を発現した症例が報告されていることから注意喚起のために設定した。

(2) その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|--------|----------------------------|--|---|
| 血液 | 貧血、イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下 | 溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加 | CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症 |
| 心・血管障害 | 静脈炎 | 不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害（血管痛）、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少 | 心肺不全、出血 |
| 眼 | | 眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加 | |
| 消化器 | 便秘、下痢、悪心、嘔吐 | 口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血 | 潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰 |
| 肝臓 | ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常 | 胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症 | |

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 |
|------------------|------------|--|-----------------------------|
| 代謝・栄養系 | 食欲不振、LDH上昇 | 高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アマラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症 | ALP低下、高カルシウム血症 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛 | |
| 精神神経系 | | 回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感 | 抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化 |
| 泌尿器 | | 腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇 | BUN低下 |
| 呼吸器 | | 肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり | 原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常 |
| 皮膚 ^{注1} | 発疹（23.0%） | 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症 | そう痒性皮膚疹、点状出血 |
| 注射部位 | | 注射部位血管外漏出、注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等） | |
| その他 | 発熱、疲労、倦怠感 | C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化 | 不妊症、尿中ウロビリリン陽性、多臓器不全 |

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

◆副作用頻度一覧表等

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（2011002試験）で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

（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 | 2,035 | 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 |
| リンパ節炎 | 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 |

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 |
| 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 |
| 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 |

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 |
| 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 | 1,176 | 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 |
| β 2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 |
| 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 |

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 | | 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 |
| 低比重リポ蛋白増加 | | 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 |
| 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 |

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 |
| | 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 |
| 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）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及びマントル細胞リンパ腫>

国内臨床試験（2006001試験及び2007002試験）で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

（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 | 2,636 | 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 | 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 |
| 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 |

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 |
| | 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 |
| | 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 |

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 |
| 臨床検査 | 78 | 1,480 | 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 |
| 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 |
| 尿中ウロビリリン陽性 | 1 | 1 | 1.3 | 0.0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 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 |
| 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 |
| 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 |

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 |
| 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

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

国内臨床試験（2017002試験）で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

（シンバイオ製薬株式会社集計）

| 副作用（MedDRA/J Version 22.1） | 発現例数 | 発現件数 | 発現頻度（％） | |
|----------------------------|------|------|---------|-----------|
| | | | 全Grade | Grade 3以上 |
| 対象例数 | 38 | | | |
| 発現例数 | 37 | 674 | 97.4 | 97.4 |
| 血液およびリンパ系障害 | 11 | 36 | 28.9 | 26.3 |
| 貧血 | 8 | 8 | 21.1 | 7.9 |
| 発熱性好中球減少症 | 4 | 4 | 10.5 | 10.5 |
| 白血球減少症 | 3 | 10 | 7.9 | 7.9 |
| リンパ球減少症 | 1 | 3 | 2.6 | 2.6 |
| 好中球減少症 | 3 | 9 | 7.9 | 7.9 |
| 血小板減少症 | 1 | 2 | 2.6 | 0.0 |
| 心臓障害 | 3 | 3 | 7.9 | 0.0 |
| 心不全 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 心筋炎 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 頻脈 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 回転性めまい | 1 | 1 | 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 22.1） | 発現例数 | 発現件数 | 発現頻度（%） | |
|----------------------------|------|------|---------|-----------|
| | | | 全Grade | Grade 3以上 |
| 胃腸障害 | 18 | 33 | 47.4 | 5.3 |
| 便秘 | 7 | 7 | 18.4 | 0.0 |
| 下痢 | 2 | 3 | 5.3 | 0.0 |
| 悪心 | 8 | 10 | 21.1 | 0.0 |
| 胃閉塞 | 1 | 1 | 2.6 | 2.6 |
| 口内炎 | 4 | 4 | 10.5 | 2.6 |
| 嘔吐 | 6 | 8 | 15.8 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | 35 | 42.1 | 5.3 |
| 注射部位疼痛 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 倦怠感 | 9 | 10 | 23.7 | 0.0 |
| 末梢性浮腫 | 2 | 2 | 5.3 | 2.6 |
| 疼痛 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 発熱 | 12 | 19 | 31.6 | 2.6 |
| 穿刺部位反応 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 穿刺部位疼痛 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | 6 | 10 | 15.8 | 2.6 |
| 肝機能異常 | 6 | 10 | 15.8 | 2.6 |
| 免疫系障害 | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| 低γグロブリン血症 | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 17 | 26.3 | 15.8 |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 | 3 | 5.3 | 2.6 |
| 上咽頭炎 | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| 口腔カンジダ症 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 歯周炎 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 咽頭炎 | 3 | 3 | 7.9 | 5.3 |
| 肺炎 | 3 | 3 | 7.9 | 5.3 |
| 上気道感染 | 1 | 2 | 2.6 | 0.0 |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1 | 1 | 2.6 | 2.6 |
| サイトメガロウイルス血症 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| 注入に伴う反応 | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| 臨床検査 | 37 | 438 | 97.4 | 94.7 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 | 13 | 18.4 | 0.0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9 | 18 | 23.7 | 0.0 |
| 血中アルブミン減少 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 血中クロール増加 | 1 | 2 | 2.6 | 0.0 |
| 血中クレアチニン増加 | 3 | 7 | 7.9 | 0.0 |
| 臨床検査 | 37 | 8 | 97.4 | 94.7 |
| 血中免疫グロブリンA減少 | 6 | 6 | 15.8 | 0.0 |
| 血中免疫グロブリンG減少 | 10 | 10 | 26.3 | 0.0 |
| 血中免疫グロブリンM減少 | 11 | 11 | 28.9 | 0.0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 | 3 | 7.9 | 0.0 |
| 血中尿酸増加 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| C-反応性蛋白増加 | 4 | 8 | 10.5 | 0.0 |
| CD4リンパ球減少 | 25 | 33 | 65.8 | 65.8 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用（MedDRA/J Version 22.1） | | 発現例数 | 発現件数 | 発現頻度（％） | |
|----------------------------|--------------------|------|------|---------|-----------|
| | | | | 全Grade | Grade 3以上 |
| | 白血球百分率数異常 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 6 | 7 | 15.8 | 2.6 |
| | ヘモグロビン減少 | 4 | 5 | 10.5 | 0.0 |
| | 免疫グロブリン減少 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | リンパ球数減少 | 34 | 63 | 89.5 | 89.5 |
| | リンパ球数増加 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 単球数減少 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 好中球数減少 | 31 | 89 | 81.6 | 73.7 |
| | 好中球数増加 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 血小板数減少 | 23 | 48 | 60.5 | 18.4 |
| | 総蛋白減少 | 3 | 4 | 7.9 | 0.0 |
| | 赤血球数減少 | 2 | 3 | 5.3 | 0.0 |
| | 体重減少 | 4 | 4 | 10.5 | 0.0 |
| | 白血球数減少 | 31 | 87 | 81.6 | 65.8 |
| | 白血球数増加 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 好中球百分率減少 | 1 | 3 | 2.6 | 2.6 |
| | リンパ球百分率減少 | 1 | 3 | 2.6 | 2.6 |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | 3 | 5.3 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | | 13 | 40 | 34.2 | 2.6 |
| | 電解質失調 | 1 | 1 | 2.6 | 2.6 |
| | 高カリウム血症 | 5 | 12 | 13.2 | 0.0 |
| | 高ナトリウム血症 | 1 | 2 | 2.6 | 0.0 |
| | 低カルシウム血症 | 2 | 4 | 5.3 | 0.0 |
| | 低カリウム血症 | 3 | 4 | 7.9 | 0.0 |
| | 低マグネシウム血症 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 低ナトリウム血症 | 1 | 3 | 2.6 | 0.0 |
| | 食欲減退 | 9 | 13 | 23.7 | 2.6 |
| 神経系障害 | | 7 | 10 | 18.4 | 0.0 |
| | 浮動性めまい | 1 | 2 | 2.6 | 0.0 |
| | 頭痛 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 感覚鈍麻 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 末梢性ニューロパチー | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 第6脳神経麻痺 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 味覚障害 | 4 | 4 | 10.5 | 0.0 |
| 精神障害 | | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 不安障害 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 腎および尿路障害 | | 5 | 5 | 13.2 | 2.6 |
| | 腎機能障害 | 5 | 5 | 13.2 | 2.6 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 5 | 7 | 13.2 | 2.6 |
| | しゃっくり | 2 | 2 | 5.3 | 0.0 |
| | 胸水 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| | 上気道の炎症 | 1 | 3 | 2.6 | 2.6 |
| | 口腔咽頭痛 | 1 | 1 | 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 22.1） | 発現例数 | 発現件数 | 発現頻度（%） | |
|----------------------------|------|------|---------|-----------|
| | | | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | 16 | 23.7 | 5.3 |
| 脱毛症 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 紅斑 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| そう痒症 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 発疹 | 4 | 4 | 10.5 | 2.6 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 | 6 | 7.9 | 0.0 |
| 皮膚剥脱 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 蕁麻疹 | 2 | 2 | 5.3 | 2.6 |
| 血管障害 | 13 | 18 | 34.2 | 2.6 |
| 高血圧 | 2 | 2 | 5.3 | 2.6 |
| 低血圧 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 静脈炎 | 1 | 1 | 2.6 | 0.0 |
| 血管痛 | 3 | 5 | 7.9 | 0.0 |
| 血管炎 | 5 | 6 | 13.2 | 0.0 |
| ほてり | 1 | 3 | 2.6 | 0.0 |

<慢性リンパ性白血病>

国内臨床試験（2012003試験）で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

（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 |

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 |
| 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 |
| 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 |

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 |
| 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

〈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/再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者〉

トレアキシン点滴静注液 100mg/4mLの10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を検討する国内第I/II相臨床試験（2018001試験）

（シンバイオ製薬株式会社集計）

| 副作用（MedDRA/J Version 23.1） | | 発現例数 | 発現頻度（%） | |
|----------------------------|-----------|------|---------|-----------|
| SOC | PT | | 全Grade | Grade 3以上 |
| 対象例数 | | 36 | | |
| 発現例数 | | 36 | 100.0 | 97.2 |
| 血液およびリンパ系障害 | | 19 | 52.8 | 25.0 |
| | 貧血 | 13 | 36.1 | 5.6 |
| | 播種性血管内凝固 | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 赤血球減少症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 発熱性好中球減少症 | 2 | 5.6 | 5.6 |
| | リンパ球減少症 | 2 | 5.6 | 5.6 |
| | 好中球減少症 | 3 | 8.3 | 8.3 |
| 心臓障害 | | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 洞性徐脈 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 眼障害 | | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 眼瞼浮腫 | 1 | 2.8 | 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 23.1） | | 発現例数 | 発現頻度（％） | |
|----------------------------|----------------|------|---------|-----------|
| SOC | PT | | 全 Grade | Grade3 以上 |
| 胃腸障害 | | 31 | 86.1 | 8.3 |
| | 腹部不快感 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 腹痛 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 口角口唇炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 口唇炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 便秘 | 15 | 41.7 | 0.0 |
| | 下痢 | 4 | 11.1 | 0.0 |
| | おくび | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | イレウス | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 悪心 | 27 | 75.0 | 5.6 |
| | 口内炎 | 4 | 11.1 | 0.0 |
| | 舌苔 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 嘔吐 | 7 | 19.4 | 2.8 |
| | 亜イレウス | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 口唇そう痒症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 24 | 66.7 | 0.0 |
| | 胸部不快感 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 疲労 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 倦怠感 | 17 | 47.2 | 0.0 |
| | 発熱 | 6 | 16.7 | 0.0 |
| | 口渇 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 注入部位反応 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | | 7 | 19.4 | 0.0 |
| | 肝機能異常 | 5 | 13.9 | 0.0 |
| | 脂肪肝 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 肝障害 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 感染症および寄生虫症 | | 11 | 30.6 | 5.6 |
| | 毛包炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 歯肉炎 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 単純ヘルペス | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 帯状疱疹 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 感染 | 2 | 5.6 | 2.8 |
| | 口腔カンジダ症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 咽頭炎 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 上気道感染 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | サイトメガロウイルス性大腸炎 | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 口腔ヘルペス | 2 | 5.6 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 注入に伴う反応 | 3 | 8.3 | 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 23.1) | | 発現例数 | 発現頻度 (%) | |
|-----------------------------|----------------------------|------|----------|-----------|
| SOC | PT | | 全 Grade | Grade3 以上 |
| 臨床検査 | | 33 | 91.7 | 91.7 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 27.8 | 8.3 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9 | 25.0 | 2.8 |
| | β 2 ミクログロブリン増加 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 血中アルブミン減少 | 4 | 11.1 | 0.0 |
| | 血中カルシウム減少 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血中クロール減少 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血中クロール増加 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血中クレアチニン増加 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 血中免疫グロブリンA減少 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 血中免疫グロブリンG減少 | 6 | 16.7 | 0.0 |
| | 血中免疫グロブリンM減少 | 8 | 22.2 | 0.0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 血中カリウム減少 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血中ナトリウム減少 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | C-反応性蛋白増加 | 6 | 16.7 | 0.0 |
| | CD4リンパ球減少 | 25 | 69.4 | 69.4 |
| | 心電図QT延長 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 6 | 16.7 | 11.1 |
| | ヘモグロビン減少 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 免疫グロブリン減少 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | リンパ球数減少 | 32 | 88.9 | 88.9 |
| | 好中球数減少 | 30 | 83.3 | 69.4 |
| | 血小板数減少 | 19 | 52.8 | 8.3 |
| | 総蛋白減少 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 尿蛋白 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 赤血球数減少 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 体重減少 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 体重増加 | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 白血球数減少 | 31 | 86.1 | 72.2 |
| | 心電図異常T波 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 尿潜血陽性 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4 | 11.1 | 0.0 |
| | B型肝炎DNA測定陽性 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 凝固検査異常 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | B型肝炎DNA増加 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | | 20 | 55.6 | 8.3 |
| | 葉酸欠乏 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 高カリウム血症 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 高尿酸血症 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 低アルブミン血症 | 4 | 11.1 | 0.0 |
| | 低カルシウム血症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 低カリウム血症 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 低ナトリウム血症 | 3 | 8.3 | 2.8 |
| | 低リン酸血症 | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 食欲減退 | 15 | 41.7 | 5.6 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用（MedDRA/J Version 23.1） | | 発現例数 | 発現頻度（%） | |
|----------------------------|---------|------|---------|-----------|
| SOC | PT | | 全 Grade | Grade3 以上 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 関節痛 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 筋肉痛 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 神経系障害 | | 9 | 25.0 | 0.0 |
| | 体位性めまい | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 頭痛 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 味覚障害 | 6 | 16.7 | 0.0 |
| 精神障害 | | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 不眠症 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| 腎および尿路障害 | | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 蛋白尿 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 腎機能障害 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 外陰腫そう痒症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 4 | 11.1 | 2.8 |
| | 急性呼吸不全 | 1 | 2.8 | 2.8 |
| | 咳嗽 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 呼吸困難 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | しゃっくり | 3 | 8.3 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 15 | 41.7 | 0.0 |
| | 脱毛症 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | ざ瘡様皮膚炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 水疱性皮膚炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 紅斑 | 2 | 5.6 | 0.0 |
| | 多形紅斑 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 寝汗 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | そう痒症 | 3 | 8.3 | 0.0 |
| | 発疹 | 9 | 25.0 | 0.0 |
| | 斑状丘疹状皮疹 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 皮膚びらん | 1 | 2.8 | 0.0 |
| 血管障害 | | 14 | 38.9 | 0.0 |
| | 高血圧 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 起立性低血圧 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 静脈炎 | 6 | 16.7 | 0.0 |
| | 血栓性静脈炎 | 1 | 2.8 | 0.0 |
| | 血管痛 | 5 | 13.9 | 0.0 |
| | 血管炎 | 2 | 5.6 | 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

<参考>

参考情報として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⁴⁵⁾。

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

(1) 徴候・症状

280mg/m²を投与した患者4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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

<トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg>

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

<トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL>

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

(1) 10分かけて投与する場合は50 mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹼及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

<解説>

14.1.1 <トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg>国内臨床試験での調製方法、本剤の性状（溶解性）及び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。100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解した後、患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈して最終投与液を250mLに調製すること。<トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL>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。上記以外の溶解液及び希釈液で調製した投与液の安定性、有効性及び安全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。なお、調製時には手袋を着用することが望ましい。生理食塩液50mLに希釈し10分かけて投与する用法はトレアキシシン点滴静注液 100mg/4mLのみで承認されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、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。

14.2.2 <トレアキシン点滴静注用 25mg、100mg>

調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

<トレアキシン点滴静注液 100mg/4mL>

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>

14.2.1 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。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当しない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

<解説>

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* 小核試験において本剤の遺伝毒性が、動物（マウス及びラット）を用いた受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験において受胎能の低下及び精巣毒性が報告されていることから設定した。

[「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照]

[「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照]

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) 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 ⁴⁶⁾ | 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 ^{47), 48), 49), 50)} | 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 ⁵⁰⁾ | 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 ⁵¹⁾ | 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。 |

(3) 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 |

IX. 非臨床試験に関する項目

①ラット⁴⁶⁾

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⁵²⁾

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⁵³⁾

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⁴⁹⁾

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がみられたのでこの群全例を安楽死させた。1.65及び3.3mg/kg/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。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験^{46), 56), 57)}

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 |

[「VIII. 12. (2) 非臨床に基づく情報」の項参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

がん原性試験⁵⁹⁾

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。

(5) 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⁵⁴⁾

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⁵⁵⁾

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。

[「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照]

[「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照]

[「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照]

(6) 局所刺激性試験

ベンダムスチン塩酸塩含有製剤の静脈内及び血管周囲投与ウサギ局所刺激性試験⁵⁸⁾

ウサギ（雄、N=3/群）に、新用法に基づきベンダムスチン塩酸塩注射液5mg/kgを濃度5.6mg/mLとして注入時間10分間で静脈内投与したところ、血管刺激性は認められなかった。濃度5.6mg/mLの本剤0.25mL（1.4mgに相当）の血管周囲投与により、局所的な皮膚刺激性を示す剖検及び病理組織学的所見が認められた。刺激性は紅斑及び挫傷、目視可能な痂皮及び赤色化、病理組織学的検査での浮腫又はコラーゲン変性、出血、混合炎症、並びに表皮の膿疱、びらん/潰瘍を特徴とした。これらの変化に伴う表皮過形成の存在から、回復性が示唆された。従来用法に基づくベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤濃度（0.6mg/mL）では、血管周囲投与に伴う刺激性はみられなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

ヒト全血を用いたベンダムスチン塩酸塩含有製剤の溶血性試験⁶⁵⁾

ヒト全血を用い、新用法に基づく本剤の溶血性試験を実施した。本剤各濃度（0.7～5.6mg/mL）を加えて約30分間培養した全血から得たいずれの上清にも溶血はみられなかった。また、陽性対照は溶血陽性と判定された。したがって、本剤新用法はヒト全血に対して溶血性を示さず、ヒト血液適合性が認められると判定した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

1-1

製 剤：トレアキシ点滴静注用 25mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
トレアキシ点滴静注用 100mg 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 劇薬

1-2

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

2-1

トレアキシ点滴静注用 25mg、100mg
有効期間：3年

2-2

トレアキシ点滴静注液 100mg/4mL
有効期間：30箇月

3. 包装状態での貯法

3-1

トレアキシ点滴静注用 25mg、100mg
室温保存

3-2

トレアキシ点滴静注液 100mg/4mL
2～8℃保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

〔「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照〕

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(シンバイオ製薬株式会社ホームページ)

https://www.symbio-med-pro.com/products/tra_fd/pdf/tra_fd_patient_guide.pdf参照)

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2010年7月7日 (EU commission decision)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------------------|-------------|------------------|-------------|-------------|
| トレアキシ [®] 点滴静注用 25mg | 2016年9月28日 | 22800AMX00700000 | 2016年11月18日 | 2017年1月30日 |
| トレアキシ [®] 点滴静注用 100mg | 2010年10月27日 | 22200AMX00964000 | 2010年12月10日 | 2010年12月10日 |
| トレアキシ [®] 点滴静注液 100mg/4mL | 2020年9月18日 | 30200AMX00927000 | 2020年11月25日 | 2021年1月12日 |

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

効能又は効果の追加：2016年8月26日＜慢性リンパ性白血病＞

用法及び用量の変更追加：2016年8月26日

＜慢性リンパ性白血病の場合＞

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

効能又は効果の追加：2016年12月19日＜低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫＞

用法及び用量の変更追加：2016年12月19日

○未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法及び用量の変更追加：2018年7月2日

＜低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫＞

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

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

効能又は効果追加の追加：2019年3月26日＜腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置＞

用法及び用量の追加：2019年3月26日

＜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。

効能又は効果の追加：トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg 2021年3月23日、トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL 2021年4月28日

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫＞

用法及び用量の追加：トレアキシシン点滴静注用 25mg、100mg 2021年3月23日、トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL 2021年4月28日

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫＞

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

X. 管理的事項に関する項目

用法の追加<トレアキシ点滴静注液 100mg/4mL>：2022年2月25日

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

効能又は効果：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

再審査結果通知年月日：2022年3月9日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハマまでのいずれにも該当しない。

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| トリアキシン® 点滴静注用 25mg | 4219405D2028 | 4219405D2028 | 125185202 | 622518501 |
| トリアキシン® 点滴静注用 100mg | 4219405D1021 | 4219405D1021 | 120411702 | 622041101 |
| トリアキシン® 点滴静注液 100mg/4mL | 4219405A1025 | 4219405A1025 | 128190301 | 622819001 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|----------------------|
| 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/ML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 : 国内第Ⅲ相臨床試験 (2017002試験) (承認年月日 : 2021 年3月23日、CTD 2.7.6.2) | SYB02311 |
| 14) 社内資料 : 海外第Ⅲ相臨床試験 (02CLLⅢ試験) | SYB02188 |
| 15) 社内資料 : 海外非臨床試験 (F-DE-NCI/2004試験) | SYB02204 |
| 16) Leoni L.M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008) | SYB00062 |
| 17) 社内資料 : 海外非臨床試験 (0640.00.C7.02試験) | SYB02205 |
| 18) Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415(1996) | SYB00140 |
| 19) Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245(2008) | SYB00058 |
| 20) Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907(2008) | SYB00037 |
| 21) Alonso R. et al. : Blood, 114, 1563(2009) | SYB00014 |
| 22) 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 |
| 23) 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 |
| 24) 社内資料 : 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (2010001試験) | SYB02315 |
| 25) 社内資料 : 海外第Ⅰ相臨床試験 (98B03試験) | SYB02186 |
| 26) Darwish M. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 73, 1119(2014) | SYB01043 |
| 27) 社内資料 : 海外非臨床試験 (KLG/06試験) | SYB02184 |
| 28) 社内資料 : 海外非臨床試験 (DM-2005-006試験) | SYB02207 |
| 29) 社内資料 : 海外非臨床試験 (KLG/05試験) | SYB02208 |
| 30) 社内資料 : 海外非臨床試験 (DM-2005-007試験) | SYB02209 |
| 31) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 984(2005) | SYB00101 |
| 32) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 37, 292(2009) | SYB00028 |

XI. 文献

| | 文献請求番号 |
|--|----------|
| 33) Teichert J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59, 759(2007) | SYB00084 |
| 34) 社内資料：海外非臨床試験 (DM-2008-006試験) | SYB02210 |
| 35) Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010) | SYB00724 |
| 36) Dubbelman A.-C. et al., : Drug RD., 13, 17(2013) | SYB00254 |
| 37) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (BE04試験) | SYB02211 |
| 38) 社内資料：海外非臨床試験 (DP-2008-083試験) | SYB02212 |
| 39) Hagos Y. et al. : Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 308, F330(2015) | SYB01466 |
| 40) Marada V.V. et al. ; Pharmacol. Res., 91, 78 (2015) | SYB01452 |
| 41) Arimany-Nardi C. et al. : Pharmacogenomics J., 15, 363(2015) | SYB01490 |
| 42) Heinecke H. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1067(1971) | SYB00262 |
| 43) Heinecke H. et al. : Arzneim.-Forsch., 22, 122(1972) | SYB00263 |
| 44) Wendler D. et al. : Anat. Anz., 139, 100(1976) | SYB00265 |
| 45) Rasschaert M. et al. : Anticancer Drugs, 18, 587(2007) | SYB00081 |
| 46) 社内資料：海外非臨床試験 (DS-2007-001試験) | SYB02213 |
| 47) 社内資料：海外非臨床試験 (20010339 PECM試験) | SYB02214 |
| 48) 社内資料：海外非臨床試験 (RCC 853896試験) | SYB02215 |
| 49) 社内資料：海外非臨床試験 (0640.98.C2.02試験) | SYB02216 |
| 50) Härtl A. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1057(1971) | SYB00266 |
| 51) 社内資料：海外非臨床試験 (20010337 PGR試験) | SYB02217 |
| 52) 社内資料：海外非臨床試験 (0640.98.C2.01試験) | SYB02218 |
| 53) 社内資料：海外非臨床試験 (DS-2006-010試験) | SYB02219 |
| 54) 社内資料：海外非臨床試験 (DS-2011-016試験) | SYB02220 |
| 55) 社内資料：海外非臨床試験 (DS-2011-002試験) | SYB02221 |
| 56) 社内資料：海外非臨床試験 (0640.00.C4.01試験) | SYB02222 |
| 57) 社内資料：海外非臨床試験 (0640.00.C4.02試験) | SYB02223 |
| 58) 社内資料：海外非臨床試験 (13-2342試験) (承認年月日：2022年2月25日) | SYB02327 |
| 59) Güttner J. et al. : Arch. Geschwulstforsch., 43, 16(1974) | SYB00264 |
| 60) 社内資料：海外第 I b/II 相臨床試験 (G029365試験) (承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1) | SYB02312 |
| 61) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (J040762試験) (承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1) | SYB02313 |
| 62) 社内資料：薬効薬理 [ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞 リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用] (承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1) | SYB02314 |
| 63) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (2018001試験) (承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1) | SYB02326 |
| 64) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (EGL-BDM-C-1301試験) (承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2) | SYB02325 |
| 65) 社内資料：海外非臨床試験 (8280095試験) (承認年月日：2022年2月25日) | SYB02328 |

XI. 文献

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95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、79カ国で販売されている。(2021年2月現在)

注：国内未承認

| | | |
|-------|--|---|
| 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"> CLL 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無症候性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CLL (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MM (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"> CLL：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無症候性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"> CLL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 MM：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 |

| | | |
|-------|---|---|
| 販売名 | BENDEKA [®] | Belrapzo [®] |
| 販売国 | アメリカ | アメリカ |
| 会社名 | Teva Pharmaceuticals USA, Inc. | Eagle Pharmaceuticals USA, Inc. |
| 剤型・規格 | 液体注射剤 100mg/4mL (25mg/mL) | 液体注射剤 100mg/4mL (25mg/mL) |
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> CLL 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無症候性B細胞性非ホジキンリンパ腫 | <ul style="list-style-type: none"> CLL 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無症候性B細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> CLL：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Lg-B-NHL：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 | <ul style="list-style-type: none"> CLL：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Lg-B-NHL：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 |

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

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

分類 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.

XII. 参考資料

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1** 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5参照]
- 9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。 [9.5、15.2参照]
- 9.4.3** 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 [15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。
[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。 [15.2参照]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向医薬品ガイド

https://www.symbio-med-pro.com/products/tra_rtd/pdf/tra_rtd_patient_guide.pdf

https://www.symbio-med-pro.com/products/tra_fd/pdf/tra_fd_patient_guide.pdf

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

〔「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照〕

患者向け資料（患者向けの説明資料、インフォームドコンセント見本等）の転載

〔「X. 5. 患者向け資料」の項参照〕

関連資料を掲載している自社等のウェブサイトのURL

（シンバイオ製薬株式会社 Symbio Medical Profession 医療関係者向け情報サイト）

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

製造販売元



シンバイオ製薬株式会社

SyB-TRA/T1801
2023年12月作成