

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 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

トリアキシシン[®]点滴静注用100mg

TREAKISYM[®] Injection

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg含有
一般名	和名：ベンダムスチン塩酸塩 (JAN) 洋名：Bendamustine hydrochloride (JAN) bendamustine (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 発売年月日：2010年12月10日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：シンバイオ製薬株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 お客様ホットライン フリーダイヤル 0120(419)497 FAX：03(3811)4946 http://www.eisai.co.jp

本IFは2012年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

〔IFの様式〕

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 11
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 16
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 17
 - (5) 検証的試験…………… 17
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 17
 - 2) 比較試験…………… 17
 - 3) 安全性試験…………… 17
 - 4) 患者・病態別試験…………… 17
 - (6) 治療的使用…………… 17
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 17
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 17

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…………… 18
2. 薬理作用…………… 18
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 18
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 22
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 22
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 22
 - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 22
 - (4) 中毒域…………… 23
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 23

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) コンパートメントモデル	25
(2) 吸収速度定数	25
(3) バイオアベイラビリティ	25
(4) 消失速度定数	25
(5) クリアランス	25
(6) 分布容積	25
(7) 血漿蛋白結合率	25
3. 吸収	25
4. 分布	25
(1) 血液-脳関門通過性	25
(2) 血液-胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	26
5. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	26
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	27
6. 排泄	27
(1) 排泄部位及び経路	27
(2) 排泄率	27
(3) 排泄速度	28
7. 透析等による除去率	28

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	29
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	29
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	31
7. 相互作用	31
(1) 併用禁忌とその理由	31
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32

(2) 重大な副作用と初期症状	32
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	35
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	39
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
13. 過量投与	40
14. 適用上の注意	40
15. その他の注意	40
16. その他	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	41
(2) 副次的薬理試験	41
(3) 安全性薬理試験	41
(4) その他の薬理試験	41
2. 毒性試験	41
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	42
(3) 生殖発生毒性試験	43
(4) その他の特殊毒性	43

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱い上の注意点	44
(1) 薬局での取扱いについて	44
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	44
5. 承認条件等	44
6. 包装	44
7. 容器の材質	44
8. 同一成分・同効薬	44
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	45
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	45

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	45
14. 再審査期間	45
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
16. 各種コード	45
17. 保険給付上の注意	45
XI. 文献	
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備考	
その他の関連資料	50
〈別表〉	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

本邦では再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫を対象とした開発試験が実施された。2006年10月から第1相臨床試験、2008年1月から第2相臨床試験が実施された。2009年10月には希少疾病用医薬品として指定を受け、同月「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫」を適応症として承認申請し、2010年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. トレアキシンの化学構造及び作用機序

- アルキル化剤が有するナイトロジェンマスタード化学構造とプリンアナログ様化学構造を併せ持つようにドラッグデザインされた新規DNA作用剤である。(18頁参照)
- p53依存性及び非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。(20頁参照)
- 有糸分裂期チェックポイントの抑制を介して分裂期崩壊を誘導する。(20頁参照)
- 既存のアルキル化剤によるDNA修復機構の影響を受けず交差耐性が少ない。(18-19頁参照)

2. トレアキシンの有効性（国内第2相臨床試験）

癌化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫患者に対する本剤の奏効率は89.7%（52/58例）、100.0%（11/11例）であった。また、無増悪生存期間の中央値は21.09ヵ月であった。(11-12頁参照)

3. トレアキシンの有効性（参考データ：海外第3相臨床試験）

リツキシマブに対し治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本剤の奏効率は75%（75/100例）であった。(14頁参照)

4. トレアキシンの副作用（承認時）

国内臨床試験における安全性評価対象例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。重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー様反応があらわれることがある。(32-38頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレアキシシン[®] 点滴静注用 100mg

(2) 洋名

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)

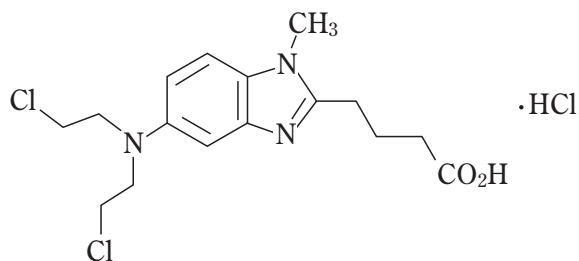
Bendamustine hydrochloride (JAN)

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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SyB L-0501

7. CAS登録番号

3543-75-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄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°C)

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°C

(5) 酸塩基解離定数

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°C/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 カ月	いずれの測定項目においても経時的変化は認められず安定であった。
加速試験 ¹⁾	40°C/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	3ロットすべてにおいて水分の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。その他の測定項目では経時的変化は認められず安定であった。
苛酷試験 ²⁾	80°C	暗所	ガラス瓶	24 時間	変化はなかった。
	光	キセノンランプ	キュベット アルミホイルで遮光	22 時間 (35°C, 250W/m ²)	変化はなかった。

1) 測定項目：性状、確認試験 (HPLC)、pH、澄明さ、類縁物質、残留溶媒 (塩化エチル)、水分を実施

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

3. 有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、塩化物試験法により行う。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより行う。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：凍結乾燥注射剤
- 2) 規格：1バイアル中、ベンダムスチン塩酸塩 100mg 含有する。
- 3) 性状：白色の結晶性粉末又は塊である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

- 1) pH：2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水40mLに溶解したとき）
- 2) 浸透圧比：約0.9（本剤1バイアルに注射用水40mLを加えて内容物を溶解した後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL））

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物

本剤は、1バイアル中にD-マンニトール 120mg を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤1バイアルあたり40mL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、最終投与液量を250mLに調製する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	光	保存形態	試験時期	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ヵ月	すべて規格値に適合した。
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ヵ月	すべて規格値に適合した。
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ヵ月	すべて規格値に適合した。
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	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見られ、遮光することにより光の影響が少ないことが明らかとなった。

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、含量を実施

2) 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、含量を実施

6. 溶解液の安定性

本剤 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溶解液を添加し全量を 250mL とし、25 ± 5℃ で 3.5 時間保存した結果、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% であった。

投与液の安定性 (25 ± 5℃)

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	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	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	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	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	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	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

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー、塩化物試験法により行う。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより行う。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は原薬の純度試験における規格を逸脱する不純物を含まない。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果
再発又は難治性の下記疾患
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
- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意
該当しない

2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $120\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

(1) 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〉

国内臨床試験において、リツキシマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の経験がなく、有効性と安全性は確立していないことから、注意喚起のため設定した。

- (2) 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 $1,000/\text{mm}^3$ 以上 及び 血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 以上
減量 又は 中止	治療中に右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。 ・前サイクル投与量 $120\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $90\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $90\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： $60\text{mg}/\text{m}^2$ に減量 ・前サイクル投与量 $60\text{mg}/\text{m}^2$ の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満 又は 血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満

〈解説〉

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 67.9% (53/78 例)、14.1% (11/78 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。投与開始直前の血液検査で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認してから投与すること。

また、治療中に高度な骨髄抑制 (好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満) が認められた場合には、上記の基準を参考に次サイクルの減量又は中止を考慮すること。

減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。

V. 治療に関する項目

- (3) 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、臨床検査値が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^{注)} 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満
減量 又は 中止	治療中に、右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。 ・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。	Grade 3 ^{注)} 以上の非血液毒性

注：NCI-CTCAE Version 3.0

〈解説〉

国内臨床試験及び米国の添付文書を参考に、非血液毒性が認められた場合の休薬、減量又は投与中止の目安を設定した。投与開始直近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) 1日用量の調製方法

本剤1バイアルあたり40mL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。

〈解説〉

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。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、記載の調製方法を遵守すること。[[VIII-14. 適用上の注意]の項参照]

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	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	1	2006001 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（8例）、マントル細胞リンパ腫（1例）	オープン	◎	◎	◎
	2	2007002 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（58例）、マントル細胞リンパ腫（11例）	オープン	-	◎	◎
海外	2	SDX-105-01 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（76例）	オープン	-	○	○
	3	SDX-105-03 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（100例）	オープン	○	○	○
	2	SDX-105-02 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（67例）	オープン	-	○	○
	3	93BOP01 試験	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（167例）	オープン比較	-	○	○
	1	98B03 試験	進行期悪性腫瘍（37例）	オープン	○	-	○
	1	BE04 試験	胆管細胞癌（6例）	オープン	○	-	○
	1	20BEN D1 試験	進行期悪性腫瘍（26例）	オープン	○	-	○
	1	20BEN03 試験	進行期悪性腫瘍（15例）	オープン	○	-	○
	1	98B02 試験	進行期悪性腫瘍（18例）	オープン	○	-	○
	1	98B02W 試験	進行期悪性腫瘍（12例）	オープン	-	-	○
	1/2	99CLL2E (BG) 試験	慢性リンパ性白血病（15例）	オープン	-	-	○
	1/2	99CLL2E (DE) 試験	慢性リンパ性白血病（16例）	オープン	-	-	○
	3	02CLLIII 試験	慢性リンパ性白血病（296例）	オープン比較	-	-	○
	3	94BP01 試験	多発性骨髄腫（159例）	オープン比較	-	-	○
	3	96BMF02/1 試験	乳癌（354例）	オープン比較	-	-	○

◎：評価資料、○：参考資料、-：使用せず

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 国内で実施された臨床試験成績（国内第2相臨床試験）¹⁾

（2007002 試験：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者を対象とした多施設共同研究によるオープン試験）

対 象：再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（低悪性度B-NHL）又はマントル細胞リンパ腫（MCL）患者 69 例。低悪性度B-NHL：58 例 MCL：11 例

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

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

奏効率：IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型 91.3%（63/69 例、95%信頼区間 [CI]：82.0%～96.7%）、低悪性度B-NHL 89.7%（52/58 例、95% CI：78.8%～96.1%）、MCL 100.0%（11/11 例、95% CI：71.5%～100.0%）であった。また、Revised RCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型 92.8%（64/69 例、95% CI：83.9%～97.6%）、低悪性度B-NHL 91.4%（53/58 例、95% CI：81.0%～97.1%）、MCL 100.0%（11/11 例、95% CI：71.5%～100.0%）であり、IWRCによる奏効率と同程度であった。

■ IWRCによる総合効果

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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

■ Revised RCによる総合効果

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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

CR：Complete Response（完全寛解）、CRu：Complete Response/unconfirmed（不確定完全寛解）、PR：Partial Response（部分寛解）、SD：Stable Disease（安定）、PD：Progressive Disease（増悪）
a CRu 以上、b 2 項確率に基づく正確な 95% 信頼区間、c PR 以上、d CR

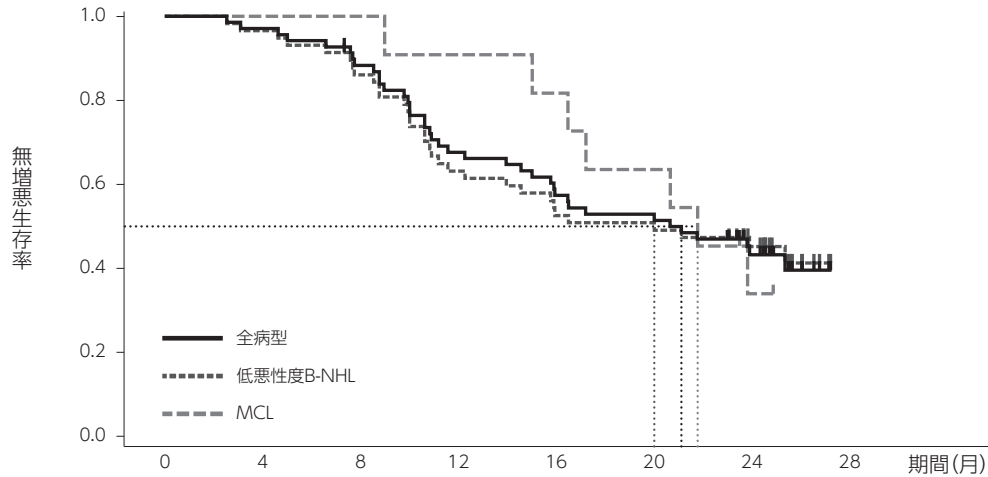
V. 治療に関する項目

■無増悪生存期間*

無増悪生存期間の中央値は、全病型 21.09 カ月、低悪性度 B-NHL 19.98 カ月、MCL 21.75 カ月であった。また 2 年無増悪生存率は、全病型 43.3%、低悪性度 B-NHL 45.2%、MCL 34.1% であった。

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

解析対象集団：完全解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)



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%CI：15.77～ -)
低悪性度B-NHL	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%CI：12.25～ -)
MCL	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%CI：16.46～ -)

病型	対象例数	無増悪生存率 (%)		無増悪生存例の 観察期間の中央値(月)
		1年 (12月)	2年 (24月)	
全病型	69	67.7	43.3	20.63
低悪性度B-NHL	58	63.3	45.2	18.23
MCL	11	90.9	34.1	21.75

V. 治療に関する項目

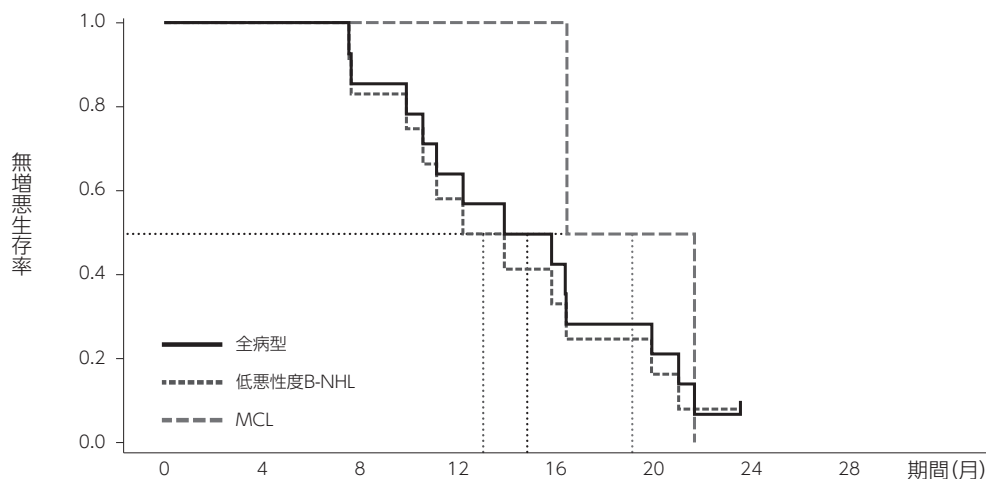
■投与サイクル別の奏効例における無増悪生存期間*

PR以上の奏効例を対象として無増悪生存期間（中央値）を3サイクルで区切って集計したところ、3サイクル未満の症例においては全病型 14.93 カ月、低悪性度B-NHL 13.11 カ月、MCL 19.10 カ月であったが、3サイクル以上の症例においては全病型及び低悪性度B-NHLで算出に至らず、MCLで 23.79 カ月であった。

*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

無増悪生存期間（3 サイクル未満の症例）

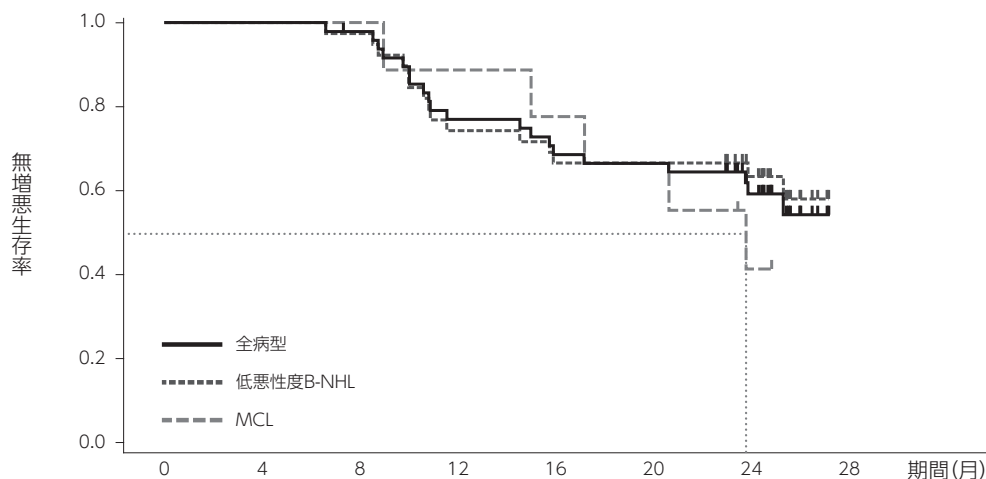
解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）



全病型	被験者数：14例、イベント発生数：13例(93%)、打ち切り例：1例(7%) 無増悪生存期間の中央値：14.93カ月(95%CI：10.61～19.98)
低悪性度B-NHL	被験者数：12例、イベント発生数：11例(92%)、打ち切り例：1例(8%) 無増悪生存期間の中央値：13.11カ月(95%CI：10.61～16.49)
MCL	被験者数：2例、イベント発生数：2例(100%)、打ち切り例：0例(0%) 無増悪生存期間の中央値：19.10カ月(95%CI：16.46～21.75)

無増悪生存期間（3 サイクル以上の症例）

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）



全病型	被験者数：49例、イベント発生数：20例(41%)、打ち切り例：29例(59%) 無増悪生存期間の中央値：算出に至らず
低悪性度B-NHL	被験者数：40例、イベント発生数：15例(38%)、打ち切り例：25例(63%) 無増悪生存期間の中央値：算出に至らず
MCL	被験者数：9例、イベント発生数：5例(56%)、打ち切り例：4例(44%) 無増悪生存期間の中央値：23.79カ月(95%CI：17.18～-)

V. 治療に関する項目

2) 海外で実施された臨床試験（参考データ：海外第3相臨床試験²⁾）

（SDX-105-03 試験：リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした多施設共同オープン試験）

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

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

評価：主要評価項目—奏効率、奏効期間。副次評価項目—無増悪生存期間、安全性、薬物動態。

*：以下の基準のいずれかに該当する。

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

奏効率：

■総合効果

FAS全例における総合効果の奏効率は、75.0%（75/100例、95%信頼区間 [CI]：65.34%～83.12%）であった。

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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

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

PR：Partial Response（部分寛解）、SD：Stable Disease（安定）、PD：Progressive Disease（増悪）

a PR以上、b 2項分布に基づく正確法を用いて算出

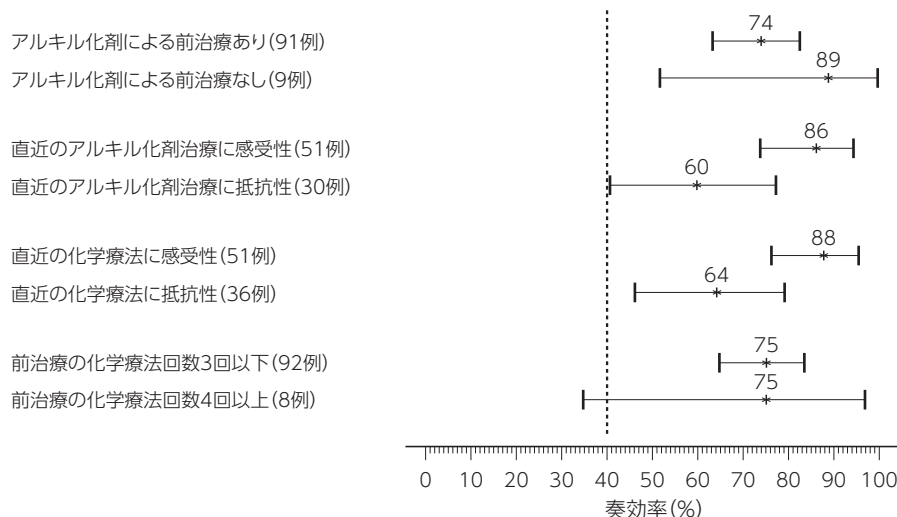
注：各被験者で最良総合効果を合計した。

■ベースライン時の特性による層別奏効率

ほとんどの被験者（91例）はアルキル化剤による前治療を受けており、これらの被験者における奏効率は74%（95%CI：63.35%～82.31%）であった。直近のアルキル化剤治療に抵抗性を示した30例においても奏効率は60%（95%CI：40.60%～77.34%）であった。また、直近の化学療法に感受性を示した51例における奏効率は88%（95%CI：76.13%～95.56%）、抵抗性を示した36例における奏効率は64%（95%CI：46.22%～79.18%）であった。

V. 治療に関する項目

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

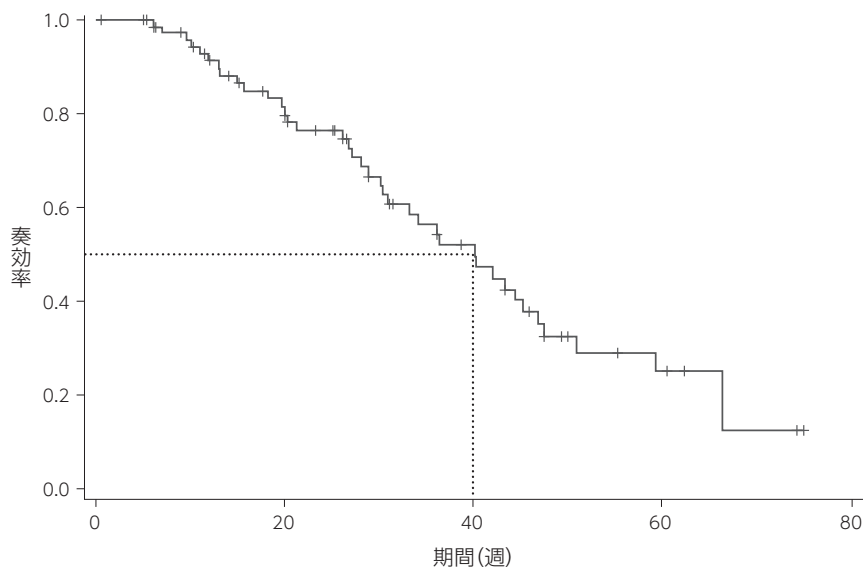


注：各被験者で最良総合効果を合計した。95%CIは繰り返し検定の補正をしない2項分布に基づく正確法を用いて算出した。直近の化学療法又はアルキル化剤の治療でCR又はPRを示した被験者を感受性を有する被験者とし、SD又はPDを示した被験者を抵抗性を有する被験者とした。縦線は、帰無仮説とした臨床的に意味のない効果と規定した値を示す（40%以下、17週時点）。

■奏効期間*

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

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



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%）
 奏効期間の中央値：40.14週（95%CI：31.00～46.86）

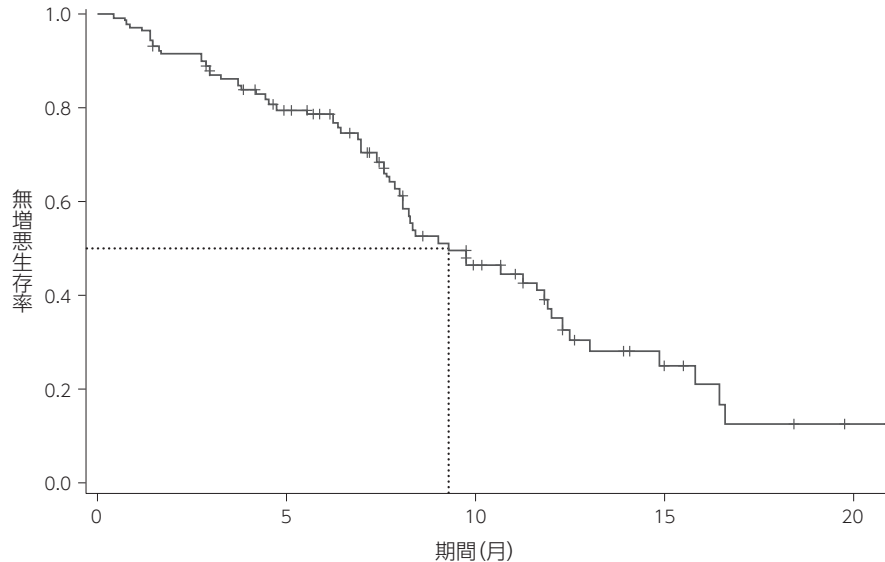
V. 治療に関する項目

■無増悪生存期間^{3)**}

無増悪生存期間の中央値は、9.27ヵ月（95%CI：8.05～11.93）であった。

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

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）



被験者数：100例、イベント発生日数：57例（57%）、打ち切り例：43例（43%）
無増悪生存期間の中央値：9.27ヵ月（95%CI：8.05～11.93）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験（国内第1相臨床試験）⁴⁾

（2006001試験：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンツル細胞リンパ腫患者を対象とした多施設共同研究によるオープン試験—段階的増量法）

対象：再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）又はマンツル細胞リンパ腫（MCL）患者9例、90mg/m²/日投与群：3例（低悪性度B-NHL：2例、MCL：1例）、120mg/m²/日投与群：6例（低悪性度B-NHL：6例）

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

注）本剤の承認された1回用量は120mg/m²（体表面積）である。

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

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

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

V. 治療に関する項目

解析対象集団：完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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

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

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

a CRu以上、b PR以上

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

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

[[V 3-(3) 臨床薬理試験：忍容性試験] の項参照]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

国内での治験症例に限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード類）

シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メルファラン

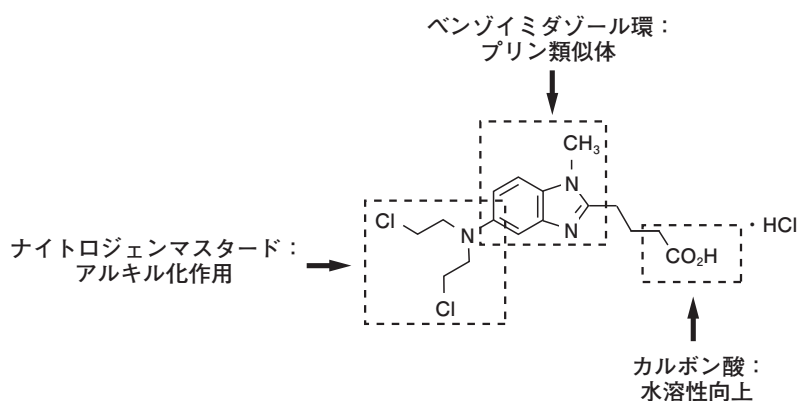
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能

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

ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能



2. 細胞増殖抑制作用の特徴

①細胞増殖抑制の活性プロファイル^{5),6)}

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。Chlorambucil、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⁷⁾

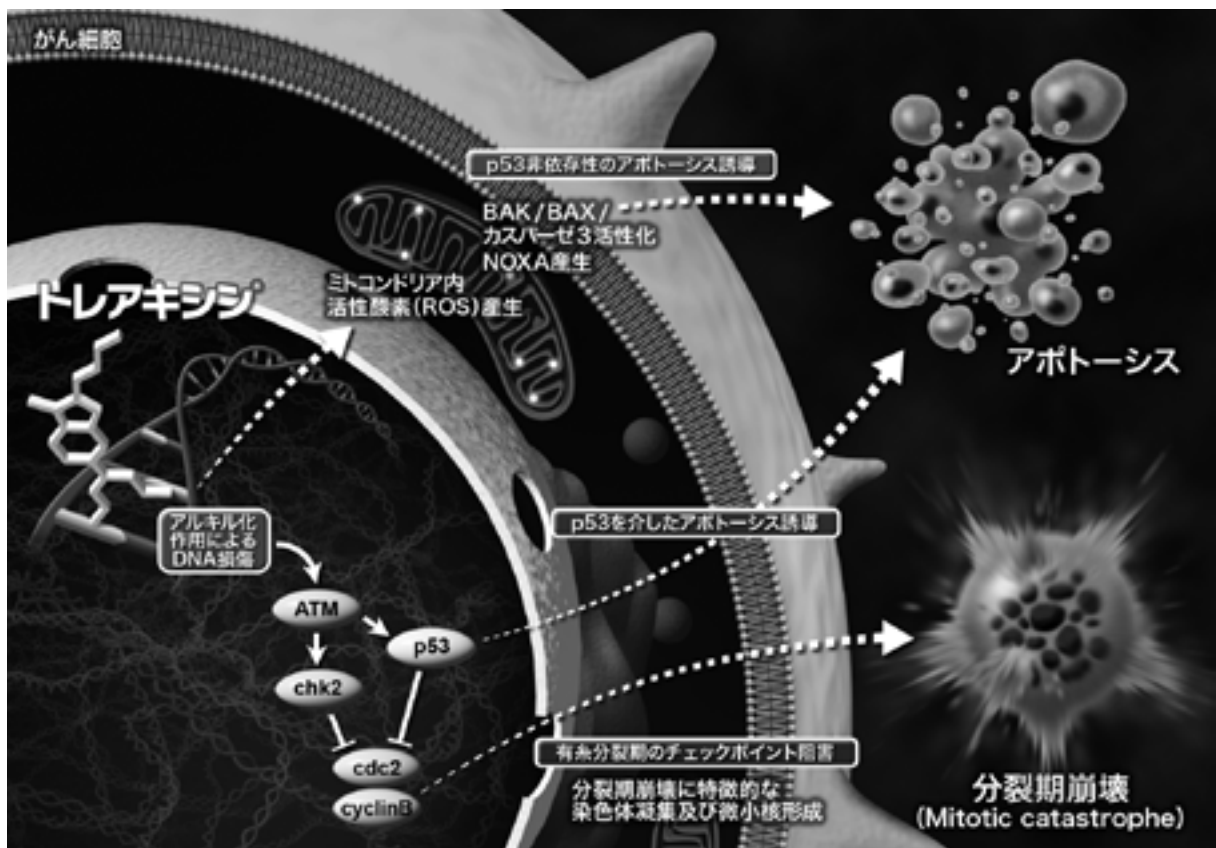
ベンダムスチン塩酸塩の薬剤耐性細胞への影響をドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7 Ad2000細胞株（P-gp過剰発現）、ミトキサントロン耐性MCF-7 AdVp細胞株（mitoxantrone-resistance protein/breast cancer-resistance protein (MXR/BCRP) 過剰発現）、エトポシド耐性MCF-7 VP細胞株（多剤耐性タンパク質（MRP）過剰発現）、メトトレキサート耐性MCF-7 MTX細胞株（ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）高含量）、メトトレキサート耐性CCRF-CEM細胞株（還元型葉酸キャリアー（RFC）欠失）、パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来1A9PTX10細胞株（βチューブリン遺伝子に点変異）、及びドキシソルビシン耐性マウスリンパ球由来D65 Res細胞株（P-gp過剰発現）を用いて検討し、耐性細胞株及びその親株のIC₅₀値から相対的耐性値（耐性細胞株におけるIC₅₀値/親株におけるIC₅₀値）を算出した。ベンダムスチン塩酸塩及びドキシソルビシンのMCF-7 Ad2000細胞株に対する相対的耐性値は7.6及び272であり、ベンダムスチン塩酸塩及びミトキサントロンのMCF-AdVp細胞株に対する相対的耐性値は8.4及び94であった。P-gp又はMXR/BCRP過剰発現

VI. 薬効薬理に関する項目

株に対して抗腫瘍効果の低下が認められたものの、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値は他剤と比べて小さかった。また、MRP、DHFR、RFC及び β チューブリン等の薬剤耐性機構では、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値に影響を与えなかった。以上より、P-gp及びMXR/BCRPの発現によりベンダムスチン塩酸塩の腫瘍増殖抑制作用が減弱する可能性はあるものの、他の抗悪性腫瘍剤との交差耐性を持つ可能性は低いと考えられた。

3. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し⁸⁾、p53依存性^{6),9)}及び非依存性^{10),11)}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⁵⁾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^{6),8)}

- 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修復酵素アプリニク／アピリミジニクエンドヌクレアーゼの阻害剤のmethoxyamineの存在下で1/4に減少したが、シクロホスファミド活性代謝物では影響が見られなかった。一方、DNA修復酵素のO⁶-アルキルグアニン-DNAアルキルトランスフェラーゼの阻害剤O⁶-benzylguanineの存在下では、ベンダムスチン塩酸塩は影響を受けなかったが、シクロホスファミド活性代謝物では1/2に減少した。この結果からベンダムスチン塩酸塩によるDNA切断が他のアルキル化剤と異なる修復機構で修復されていることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

② p53 依存性・非依存性のアポトーシス (apoptosis) の誘導^{9),10)}

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ツ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⁶⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 薬理作用 (*in vitro*)¹²⁾

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

腫瘍細胞株に対するベンダムスチン塩酸塩の増殖抑制作用 (*in vitro*)

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

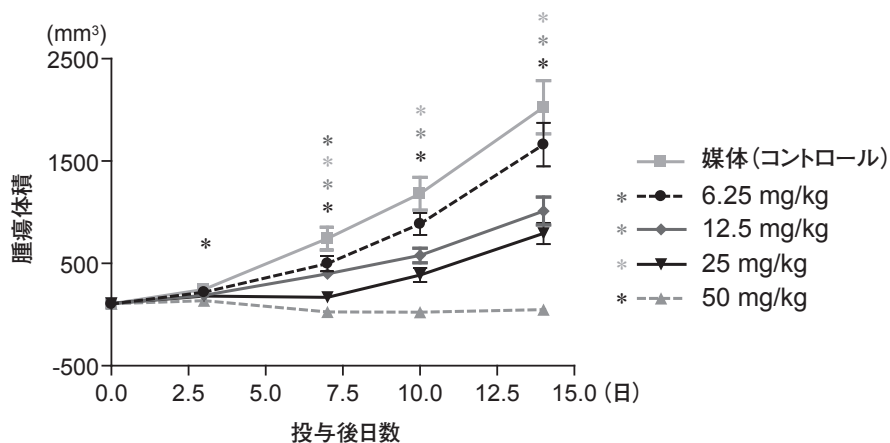
各 n = 1

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 抗腫瘍効果 (*in vivo*)¹²⁾

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

DOHH-2 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*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)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

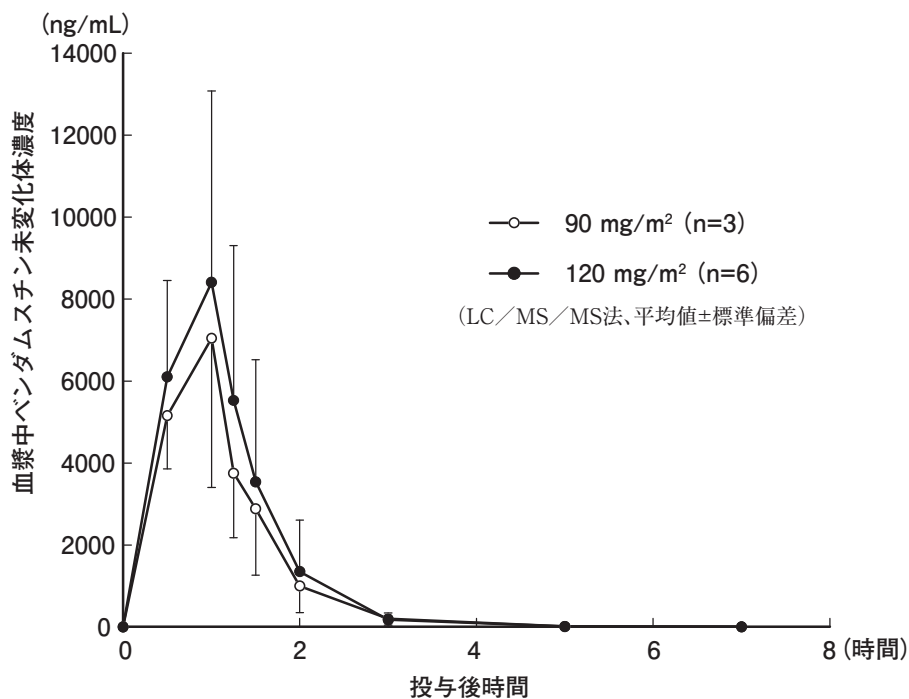
〔Ⅶ.1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (国内第1相臨床試験)⁴⁾

日本人患者（低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンツル細胞リンパ腫）に、本剤 90 又は 120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 本剤の承認された1回用量は120mg/m² (体表面積) である。

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
(日本人データ、2006001 試験)

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

(平均値±標準偏差)

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

VII. 薬物動態に関する項目

(参考データ：海外第1相臨床試験¹³⁾)

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（クレアチニンクリアランスが60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤120 mg/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。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「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又はマントル細胞リンパ腫」である。

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
(外国人データ、98B03試験)

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

(平均値 ± 標準偏差)

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

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、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

[[VIII-7. 相互作用]の項参照]

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 （参考データ；海外第3相臨床試験²⁾）

①加齢による影響

海外第3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（外国人データ、SDX-105-03試験）

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

（平均値±標準偏差）

C_{max} ：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積

②体表面積による影響

海外第3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（外国人データ、SDX-105-03試験）

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

（平均値±標準偏差）

C_{max} ：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積

③性別による影響

海外第3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（外国人データ、SDX-105-03試験）

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

（平均値±標準偏差）

C_{max} ：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

ノンコンパートメントモデル解析 (Model 202) により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

[[Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度] の項参照]

(6) 分布容積

[[Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度] の項参照]

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*、海外非臨床試験¹⁴⁾)

ヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 94~96% であり、 α 1 酸性糖蛋白 (<6%) よりもアルブミン (80~92%) への結合率が高かった。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈ラット、海外非臨床試験¹⁵⁾〉

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

〈イヌ、海外非臨床試験¹⁶⁾〉

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

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈ラット、海外非臨床試験¹⁷⁾〉

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。

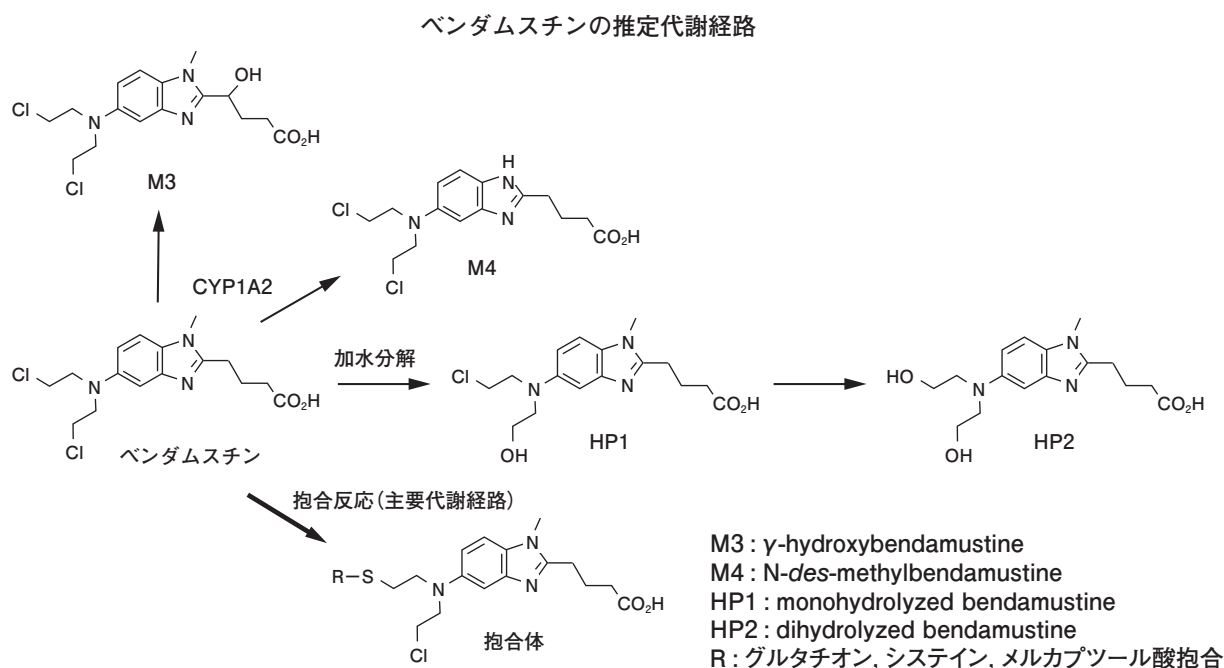
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ^{18), 19)}

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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種（*in vitro*、海外非臨床試験^{20), 21)}

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



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

①代謝物の活性の有無（*in vitro*、海外非臨床試験²²⁾）

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。

VII. 薬物動態に関する項目

②代謝物の比率（国内第1相臨床試験⁴⁾）

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

注）本剤の承認された1回用量は120mg/m²（体表面積）である

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ（国内第1相臨床試験⁴⁾）

日本人患者に、本剤 90 又は 120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン塩酸塩代謝活性物（M3, M4）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注）本剤の承認された1回用量は120mg/m²（体表面積）である。

血漿中ベンダムスチン代謝活性物（M3、M4）の薬物動態パラメータ

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

（平均値±標準偏差）

注）：本剤の承認された1回用量は120mg/m²（体表面積）である。

t_{1/2}：血漿中消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{all}：血漿中濃度時間曲線下面積、V_z：分布容積、CL：クリアランス、M3：γ-hydroxybendamustine、M4：N-des-methylbendamustine

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路（ラット／イヌ、海外非臨床試験^{16), 23), 24)}）

ラットに [¹⁴C] ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。両動物の胆汁中で検出された放射能が高かったことより、胆汁を介した糞中への排泄が大きく関わっていると考えられた。

(2) 排泄率

（国内第1相臨床試験²⁵⁾）

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。

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

(参考データ；海外第1相臨床試験²⁶⁾)

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1回用量は120mg/m²(体表面積)である。また、本剤の承認された効能又は効果は「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又はマントル細胞リンパ腫」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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

〈解説〉

副作用に適切な処置を講じるためにも、副作用発現による緊急時に十分な対応ができる医療施設において造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例を慎重に選択する必要があることから設定した。

なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要がある。

(2) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照。

〈解説〉

本剤の投与により骨髄抑制（白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少等）が起こり、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-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照

〔VIII 8-(2) 重大な副作用と初期症状〕の項参照

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

本剤には、ベンダムスチン塩酸塩の他に添加物としてマンニトールを含有している。これらの成分に重篤な過敏症の既往のある患者では、これらの成分に対する抗体が存在する可能性があることから設定した。

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

〈解説〉

動物実験において、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇性が報告されていることから設定した。

〔VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

〔IX 2-(3) 生殖発生毒性試験〕の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔V. 治療に関する項目〕の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強されるおそれがある。]

〈解説〉

国内臨床試験において、白血球数減少 97.4% (76/78 例)、リンパ球数減少 92.3% (72/78 例)、好中球数減少 87.2% (68/78 例)、血小板数減少 76.9% (60/78 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)、CD4 リンパ球減少 69.2% (54/78 例) の副作用が認められた。骨髄抑制のある患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増強されるおそれがあることから設定した。

(2) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]

〈解説〉

国内臨床試験において、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が 28.2% (22/78 例) に認められた。複数例に認められた副作用は、鼻咽頭炎 (10 例)、ヘルペスウイルス感染 (3 例)、膀胱炎及び帯状疱疹 (各 2 例) であった。また、重篤な副作用として、ウイルス性咽頭炎、帯状疱疹、好中球減少性感染が各 1 例に認められた。本剤の投与により骨髄抑制が生じ、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。

(3) 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者 [心疾患を悪化させるおそれがある。]

〈解説〉

国内臨床試験において、「心臓障害」に分類される副作用が 14.1% (11/78 例) に認められた。複数例に認められた副作用は、動悸 (6 例)、心室性期外収縮 (3 例)、洞性頻脈 (2 例) 及び左室機能不全 (2 例) であった。また、臨床検査値異常として、心電図 QT 延長が 7 例、心電図 T 波振幅減少が 1 例に認められた。2 例の左室機能不全のうち、1 例は重篤な副作用として判定された。本剤の投与により心疾患の合併または既往歴のある患者では心毒性の発現が増加するおそれがあることから設定した。

(4) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]

〈解説〉

国内臨床試験において、肝機能障害（血清ビリルビン施設基準値上限の 1.5 倍以上、AST/ALT 施設基準値上限の 2.5 倍以上）を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

(5) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]

〈解説〉

国内臨床試験において、腎障害（血清クレアチニン施設基準値上限の 1.5 倍以上）を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕。

〈解説〉

本剤の投与により骨髄抑制が高頻度に認められ、感染症等の副作用が発現する可能性があることから設定した。安全性確保のため頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- (2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。

〈解説〉

国内臨床試験においてGrade 3以上のリンパ球数減少が91.0%（71/78例）、CD4リンパ球減少が64.1%（50/78例）と高頻度に認められ、本剤の投与により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設定した。安全性確保のために頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候に注意すること。異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行い、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注意すること。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より、検査及びモニタリングの徹底等について注意喚起のために設定した。

- (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。

〈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、間歇投与試験でビーグル犬の精巣で精細管の萎縮が観察されていること、及び、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇性が報告されていることから設定した。

- (4) アルキル化剤等の抗悪性腫瘍剤による前治療を有する患者において、本剤による治療後、二次発癌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〉

海外の臨床試験及び自発報告において本剤による治療後に二次発癌が発生したとの報告があり、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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

〈解説〉

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

主な自他覚症状は、悪心 85.9％（67 例）、食欲不振 65.4％（51 例）、便秘 47.4％（37 例）、嘔吐 41.0％（32 例）、疲労 39.7％（31 例）、発疹 37.2％（29 例）、発熱 34.6％（27 例）、静脈炎 30.8％（24 例）等であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 97.4％（76 例）、リンパ球数減少 92.3％（72 例）、好中球数減少 87.2％（68 例）、血小板数減少 76.9％（60 例）、CD4 リンパ球減少 69.2％（54 例）、赤血球数減少 69.2％（54 例）、ヘモグロビン減少 69.2％（54 例）、LDH 上昇 50.0％（39 例）、C-反応性蛋白増加 47.4％（37 例）、IgM 低下 43.6％（34 例）、AST（GOT）上昇 38.5％（30 例）、ALT（GPT）上昇 35.9％（28 例）、体重減少 33.3％（26 例）、IgA 低下 30.8％（24 例）等であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 骨髄抑制

白血球減少（97.4％）、リンパ球減少（92.3％）、好中球減少（87.2％）、血小板減少（76.9％）、ヘモグロビン減少（69.2％）、赤血球減少（69.2％）、CD4 リンパ球減少（69.2％）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと〔「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。

〈解説〉

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

国内臨床試験において、骨髄抑制に関連する Grade 3 以上の副作用は、白血球数減少 62.8％（49/78）、好中球数減少 67.9％（53/78）、リンパ球数減少 91.0％（71/78）、CD4 リンパ球減少 64.1％（60/78）、血小板数減少 14.1％（10/78）、ヘモグロビン減少 5.1％（4/78）、赤血球数減少 2.6％（2/78）等であった。

高度の骨髄抑制が発現した場合は、【用法及び用量に関連する使用上の注意】を参考に休薬又は減量、投与中止を考慮すること。〔「V 2-(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

2) 感染症

敗血症（頻度不明^{注)}）、肺炎（1.3％）等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと〔「重要な基本的注意」の項参照〕。

〈解説〉

骨髄抑制に関連する免疫能の低下によるものと考えられる重篤な感染症及びB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が報告されていることから、本項目を設定した。

注) 国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明として記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 間質性肺疾患（1.3%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部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〉

国内臨床試験において Grade 2 の間質性肺疾患が 78 例中 1 例に認められたことから設定した。

4) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明^{注)}）

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈解説〉

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。

注) 国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明として記載した。

5) 重篤な皮膚症状（頻度不明^{注)}）

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

〈解説〉

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

注) 国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明として記載した。

6) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}）

ショック及びアナフィラキシー様症状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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈解説〉

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

注) 国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}
血液	イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下、CD4/CD8 比低下	貧血、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、好酸球増加、ヘモグロビン増加、好中球増加、白血球増加、CD4/CD8 比上昇	
心・血管障害	静脈炎、血管障害（血管痛）	不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、心不全、動悸、左室機能不全、潮紅、高血圧、低血圧、静脈血栓症、ほてり、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、脈拍異常	心嚢液貯留、頻脈、心筋梗塞、心肺不全、循環虚脱、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	便秘、下痢、悪心、胃不快感、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	潰瘍性食道炎、胃腸出血
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇等の肝機能異常		
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎、ヘルペスウイルス感染、带状疱疹、インフルエンザ、口腔カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇、総蛋白低下、ALP上昇	高血糖、クロール上昇、低カルシウム血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、尿中ブドウ糖陽性、ALP低下	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、無感情、不眠症、気分変化	眠気、失声症、錯感覚、末梢性ニューロパチー、抗コリン作動性症候群、運動失調、脳炎
泌尿器	クレアチニン上昇	頻尿、蛋白尿、BUN低下、BUN上昇、尿酸上昇、尿中ウロビリリン陽性	
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	肺機能異常、肺線維症、原発性異型肺炎
皮膚 ^{注2}	そう痒症、発疹（37.2%）	ざ瘡様皮膚炎、湿疹、多汗症、皮膚疼痛、点状出血、全身性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、蕁麻疹、色素沈着障害、皮膚乳頭腫	脱毛症、紅斑、皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹
注射部位	注射部位反応（発赤、血管外漏出）	注射部位疼痛、圧痛、硬結	
その他	疲労、倦怠感、発熱、血清アルブミン低下、C-反応性蛋白増加、体重減少	無力症、悪寒、熱感、低体温、浮腫、過敏症、節足動物刺傷アレルギー、不規則月経、腫瘍疼痛、耳管閉塞、尿中血陽性、体重増加	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、無月経、不妊症

注1：国外において報告された頻度を算出できない副作用を頻度不明として記載した。

注2：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）

(2010年10月：シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用名 (MedDRA/J Version11.1)	発現例数	発現件数	Grade (例数)						発現頻度 (%)			
			<1*	1	2	3	4	5	全 Grade	Grade 3 以上		
対象例数			78									
発現例数	78	2636	0	0	0	10	68	0	100.0	100.0		
血液およびリンパ系障害	10	21	0	2	0	6	2	0	12.8	10.3		
リンパ球減少症	6	13	0	0	0	4	2	0	7.7	7.7		
貧血	2	5	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
白血球減少症	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
発熱性好中球減少症	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3		
溶血性貧血	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3		
心臓障害	11	21	0	9	2	0	0	0	14.1	0.0		
動悸	6	9	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0		
心室性期外収縮	3	4	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0		
左室機能不全	2	2	0	0	2	0	0	0	2.6	0.0		
洞性頻脈	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
上室性期外収縮	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
心不全	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
不整脈	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
房室ブロック	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
耳および迷路障害	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
耳管閉塞	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
眼障害	8	9	0	6	2	0	0	0	10.3	0.0		
角膜炎	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
眼充血	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
眼そう痒症	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
眼瞼紅斑	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
強膜出血	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
結膜炎	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
流涙増加	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
胃腸障害	73	417	0	35	34	4	0	0	93.6	5.1		
悪心	67	196	0	38	29	0	0	0	85.9	0.0		
便秘	37	50	0	31	6	0	0	0	47.4	0.0		
嘔吐	32	80	0	15	14	3	0	0	41.0	3.8		
下痢	18	27	0	14	4	0	0	0	23.1	0.0		
口内炎	14	16	0	11	3	0	0	0	17.9	0.0		
胃不快感	8	11	0	6	2	0	0	0	10.3	0.0		
口唇炎	6	7	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0		
口内乾燥	6	8	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0		
上腹部痛	5	5	0	4	1	0	0	0	6.4	0.0		
おくび	2	3	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
消化不良	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
舌炎	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0		
びらん性十二指腸炎	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
下腹部痛	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
口腔障害	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
口腔内潰瘍形成	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3		
痔核	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
消化管運動過剰	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
舌障害	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		
腹痛	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
腹部膨満	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0		
肛門出血	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0		

*）施設基準値外ではあるが Grade 1 未満の副作用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名（MedDRA/J Version11.1）	発現例数	発現件数	Grade（例数）					発現頻度（%）		
			<1*	1	2	3	4	5	全 Grade	Grade 3以上
全身障害および投与局所様態	62	209	1	40	21	0	0	0	79.5	0.0
疲労	31	57	0	26	5	0	0	0	39.7	0.0
発熱	27	48	6	15	6	0	0	0	34.6	0.0
倦怠感	21	40	0	18	3	0	0	0	26.9	0.0
注射部位反応	19	25	0	16	3	0	0	0	24.4	0.0
悪寒	6	7	0	5	1	0	0	0	7.7	0.0
低体温	6	17	0	0	6	0	0	0	7.7	0.0
浮腫	5	6	0	5	0	0	0	0	6.4	0.0
熱感	2	4	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
圧痛	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
硬結	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
注射部位疼痛	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
無力症	1	2	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
肝胆道系障害	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
肝機能異常	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
免疫系障害	4	5	0	1	3	0	0	0	5.1	0.0
過敏症	3	4	0	0	3	0	0	0	3.8	0.0
節足動物刺傷アレルギー	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
感染症および寄生虫症	22	31	0	14	3	5	0	0	28.2	6.4
鼻咽頭炎	10	11	0	9	1	0	0	0	12.8	0.0
ヘルペスウイルス感染	3	4	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0
帯状疱疹	2	2	0	0	1	1	0	0	2.6	1.3
膀胱炎	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
インフルエンザ	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
咽頭炎	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
外陰部炎	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
外陰部腔カンジダ症	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
口腔カンジダ症	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
口腔感染	1	2	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
好中球減少性感染	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
水痘	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
肺炎	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
副鼻腔炎	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
臨床検査	78	1480	0	1	3	7	67	0	100.0	94.9
白血球数減少	76	170	0	7	20	41	8	0	97.4	62.8
リンパ球数減少	72	192	0	0	1	18	53	0	92.3	91.0
好中球数減少	68	147	0	2	13	19	34	0	87.2	67.9
血小板数減少	60	120	0	36	13	7	4	0	76.9	14.1
CD4リンパ球減少	54	54	0	0	4	24	26	0	69.2	64.1
ヘモグロビン減少	54	92	0	30	20	2	2	0	69.2	5.1
赤血球数減少	54	88	0	41	11	2	0	0	69.2	2.6
血中乳酸脱水素酵素増加	39	68	0	37	1	1	0	0	50.0	1.3
C-反応性蛋白増加	37	78	0	34	2	1	0	0	47.4	1.3
血中免疫グロブリンM減少	34	35	0	34	0	0	0	0	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	0	25	4	1	0	0	38.5	1.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28	53	0	21	5	2	0	0	35.9	2.6
体重減少	26	34	0	19	6	1	0	0	33.3	1.3
血中免疫グロブリンA減少	24	25	0	24	0	0	0	0	30.8	0.0
血中免疫グロブリンG減少	23	27	0	23	0	0	0	0	29.5	0.0

*) 施設基準値外ではあるが Grade 1 未満の副作用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名 (MedDRA/J Version11.1)	発現例数	発現件数	Grade (例数)						発現頻度 (%)	
			<1*	1	2	3	4	5	全 Grade	Grade 3以上
臨床検査 (つづき)	78	1480	0	1	3	7	67	0	100.0	94.9
総蛋白減少	19	40	0	19	0	0	0	0	24.4	0.0
血中クレアチニン増加	18	40	0	17	1	0	0	0	23.1	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	21	0	10	1	4	0	0	19.2	5.1
血中アルカリホスファターゼ増加	12	21	0	11	0	1	0	0	15.4	1.3
CD4/CD8比減少	9	10	0	9	0	0	0	0	11.5	0.0
血中アルブミン減少	8	16	0	8	0	0	0	0	10.3	0.0
血中ビリルビン増加	8	15	0	5	3	0	0	0	10.3	0.0
心電図 QT 延長	7	12	0	6	1	0	0	0	9.0	0.0
好酸球数増加	6	6	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0
血中カリウム減少	5	7	0	3	0	2	0	0	6.4	2.6
血中カリウム増加	4	5	0	2	1	1	0	0	5.1	1.3
尿中血陽性	4	5	0	4	0	0	0	0	5.1	0.0
脈拍異常	4	7	0	4	0	0	0	0	5.1	0.0
血中カルシウム減少	3	7	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0
血中ナトリウム減少	3	5	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0
血中尿素増加	3	6	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0
血中尿酸増加	2	3	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
白血球数増加	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
CD4/CD8比増加	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
ヘモグロビン増加	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血圧上昇	1	2	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血中アルカリホスファターゼ減少	1	3	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血中クロール増加	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血中ブドウ糖増加	1	2	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血中尿素減少	1	2	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
好中球数増加	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
心電図 T 波振幅減少	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
体重増加	1	1	1	0	0	0	0	0	1.3	0.0
尿中ウロビリリン陽性	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
代謝および栄養障害	51	138	0	30	19	2	0	0	65.4	2.6
食欲不振	51	131	0	30	19	2	0	0	65.4	2.6
高血糖	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
低カルシウム血症	1	6	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害	10	12	0	10	0	0	0	0	12.8	0.0
筋骨格硬直	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
筋肉痛	2	3	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
頸部痛	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
背部痛	2	3	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
関節痛	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
四肢痛	1	1	0	1	0	0	0	0	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)	2	2	0	1	1	0	0	0	2.6	0.0
皮膚乳頭腫	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
腫瘍疼痛	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
神経系障害	37	82	0	29	8	0	0	0	47.4	0.0
頭痛	22	45	0	19	3	0	0	0	28.2	0.0
味覚異常	19	24	0	14	5	0	0	0	24.4	0.0
体位性めまい	4	4	0	4	0	0	0	0	5.1	0.0
浮動性めまい	3	3	0	3	0	0	0	0	3.8	0.0

*) 施設基準値外ではあるが Grade 1 未満の副作用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名（MedDRA/J Version11.1）	発現例数	発現件数	Grade（例数）					発現頻度（%）		
			<1*	1	2	3	4	5	全 Grade	Grade 3以上
神経系障害（つづき）	37	82	0	29	8	0	0	0	47.4	0.0
感覚鈍麻	3	3	0	2	1	0	0	0	3.8	0.0
嗅覚錯誤	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
知覚過敏	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
精神障害	9	14	0	9	0	0	0	0	11.5	0.0
不眠症	6	9	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0
無感情	2	4	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
気分変化	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
腎および尿路障害	6	7	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0
蛋白尿	5	6	0	5	0	0	0	0	6.4	0.0
頻尿	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
不規則月経	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	38	0	20	4	1	0	0	32.1	1.3
上気道の炎症	7	8	0	6	1	0	0	0	9.0	0.0
咳嗽	6	9	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0
口腔咽頭痛	5	5	0	5	0	0	0	0	6.4	0.0
口腔咽頭不快感	3	3	0	2	1	0	0	0	3.8	0.0
呼吸困難	2	2	0	1	0	1	0	0	2.6	1.3
しゃっくり	2	3	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
アレルギー性胞隔炎	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
鼻出血	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
間質性肺疾患	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
胸水	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
湿性咳嗽	1	2	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
鼻漏	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
皮膚および皮下組織障害	41	69	0	19	20	2	0	0	52.6	2.6
発疹	29	38	0	9	19	1	0	0	37.2	1.3
そう痒症	9	13	0	8	1	0	0	0	11.5	0.0
色素沈着障害	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
皮膚びらん	2	2	0	2	0	0	0	0	2.6	0.0
蕁麻疹	2	2	0	1	0	1	0	0	2.6	1.3
ざ瘡様皮膚炎	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
そう痒性皮膚疹	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
湿疹	1	3	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
全身性皮膚疹	1	1	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
多汗症	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
点状出血	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
皮膚剥脱	1	3	0	0	1	0	0	0	1.3	0.0
皮膚疼痛	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
血管障害	42	78	0	29	10	3	0	0	53.8	3.8
静脈炎	24	30	0	13	9	2	0	0	30.8	2.6
血管障害	21	33	0	21	0	0	0	0	26.9	0.0
ほてり	6	8	0	6	0	0	0	0	7.7	0.0
低血圧	4	4	0	3	1	0	0	0	5.1	0.0
高血圧	1	1	0	1	0	0	0	0	1.3	0.0
静脈血栓症	1	1	0	0	0	1	0	0	1.3	1.3
潮紅	1	1	0	1	0	0	0	0	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
*) 施設基準値外ではあるが Grade 1 未満の副作用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。

9. 高齢者への投与

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

〈解説〉

高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があるため、一般的な注意事項として設定した。

国内臨床試験において、安全性解析集団の20%以上で発現した有害事象を65歳未満、65歳以上で層別解析したところ、65歳未満に比べ、65歳以上で発現頻度が10%以上高かった有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加、体重減少、便秘、倦怠感、C-反応性蛋白増加、血小板数減少、赤血球数減少、 γ -グルタミル・トランスフェラーゼ増加であった。65歳以上の高齢者に多く認められた有害事象の特定の器官分類への偏りは認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠マウスに投与したところ、胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある。]

〈解説〉

動物実験において、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇性が報告されていることから設定した。

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

〈解説〉

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

(3) 妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は妊娠を避けるように指導し、避妊させること。本剤を投与されている男性患者は、投与期間中は避妊させること。また、投与後6カ月までは避妊することが望ましい。[妊娠マウスに投与したところ、胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある。]

〈解説〉

妊娠による胎児への影響を避けるため、避妊指導を徹底する必要があることから設定した。

11. 小児等への投与

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

〈解説〉

小児等に対する臨床試験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

国内外の臨床経験において、報告されている最高単回投与量は $280\text{mg}/\text{m}^2$ である。

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

〈解説〉

海外の臨床試験での最大投与量と主な副作用、対処方法を記載した²⁷⁾。

14. 適用上の注意

(1) 調製時

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

〈解説〉

- 1) 動物実験において本剤の遺伝毒性及びがん原性が報告されていることから、米国及びドイツの添付文書等を参考に設定した。調製時には手袋を着用することが望ましい。
- 2) 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。他の溶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。

(2) 投与時

- 1) 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 調製後は、3 時間以内に投与を終了すること。

〈解説〉

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

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

〔Ⅵ. 薬効薬理に関する項目〕の項参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

評価項目	動物種又は系 (投与経路)	投与量	結果
中枢神経系 ²⁸⁾	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 ^{29), 30), 31), 32)}	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 HEK 293 細胞 (<i>in vitro</i>)	2、20、200 (μ M)	20 及び 200 μ M で hERG カリウム電流を用量依存的に阻害した。
	イヌ (iv)	1.65、3.3、6.6 (mg/kg)	最高用量 (6.6mg/kg/日) は、心電図に影響を及ぼさなかった。
	麻酔ネコ (iv)	5、10、15、20 (mg/kg)	投与直後に平均 35mmHg (10 及び 15mg/kg で 10~30mmHg、20mg/kg で 20~60mmHg) の血圧低下がみられた。また高用量ほど長時間にわたり持続的に血圧低下が観察された。
呼吸器系 ³²⁾	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 ³³⁾	ラット (iv)	15、20、25 (mg/kg)	最高用量 (25mg/kg) で電解質バランスへの影響がみられるとともに、糸球体濾過への遅発性の影響も認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

①ラット²⁸⁾

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；50mg/kg、雌；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³⁴⁾

ベンダムスチン塩酸塩を 3 群（1 群；雌雄各 1 例）のビーグル犬に毎日 30 分間点滴投与を 3 日間反復した。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 5 日間反復投与でも、投与後 4 日目以降で同様の毒性症状が発現した。これらの症状は消化器系を標的とする胃腸管傷害とこれに伴う一般状態の悪化によるものと推定されるが、7~10 日の休薬で回復するものと判断された。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³⁵⁾

ベンダムスチン塩酸塩を 3 日間連日（1 回 30 分間）投与したあと 18 日間の休薬期間の合計 21 日を 1 サイクルとし、5 サイクルにわたり投与した。それぞれの投与サイクルの投与量は 5, 10 及び 15mg/kg/day とした。主要な所見は、用量相関的に観察された体重、白血球、リンパ球、網状赤血球数の減少、腎臓尿細管上皮の巨大核の出現、変性壊死であった。無毒性量は 5mg/kg/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。

ビーグル犬 15 週間間歇点滴静脈内投与試験³¹⁾

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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験^{36), 37), 38)}

本剤は細胞毒性を示す抗悪性腫瘍剤であり、構造と薬効から生殖発生毒性を示すことが容易に推定され、GLP対応の生殖発生毒性試験は実施していない。現行ガイドラインに基づくものではないが、検討された非GLP試験結果を以下に示す。

ベンダムスチン塩酸塩を器官形成期の日を選択しマウス及びラットに単回腹腔内投与したところ、マウス、ラットの双方で吸収胚数の増加が認められ、胚致死作用が示唆され、内臓及び骨格奇形の増加も認められた。

(4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験^{28), 39), 40)}

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結果、復帰突然変異試験で陽性が判定された。また、染色体異常試験のS9mix存在下（代謝活性化）、S9mix非存在下（非活性化）の双方で染色体異常誘発能を有することが示唆された。さらに小核試験の結果も陽性であった。

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

② 局所刺激性試験⁴¹⁾

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

③ がん原性試験⁴²⁾

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、乳がんの増加がみられ、平均生存期間は 58 週間であり、腫瘍発現の増加が見られた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トレアキシシ[®]点滴静注用 100mg 劇薬、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せん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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

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

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項）

該当しない

5. 承認条件等

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包装

100mg/1バイアル

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フルダラビンリン酸エステル、クラドリビン、リツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン、シクロホスファミド水和物

9. 国際誕生年月日

2010年7月7日（EU commission decision）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2010年10月27日

承認番号：22200AMX00964000

11. 薬価基準収載年月日

2010年12月10日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年（2010年10月27日～2020年10月26日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	JANコード (メーカーコード：028)	基準番号 (HOT番号)	RSS調剤 包装コード	RSS販売 包装コード	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算処理 システムコード
100mg×1V	4987028200666	1204117010101	04987028519607	14987028200663	4219405D1021	622041101

17. 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) 社内資料：国内第2相臨床試験(2007002 試験) | TRA-0096 |
| 2) 社内資料：海外第3相臨床試験(SDX-105-03 試験) | TRA-0101 |
| 3) Kahl B.S. et al. : Cancer, 116, 106(2010) | TRA-0041 |
| 4) 社内資料：国内第1相臨床試験(2006001 試験) | TRA-0100 |
| 5) 社内資料：海外非臨床試験(F-DE-NCI/2004 試験) | TRA-0097 |
| 6) Leoni L.M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008) | TRA-0010 |
| 7) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C7.02 試験) | TRA-0098 |
| 8) Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415(1996) | TRA-0012 |
| 9) Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245(2008) | TRA-0013 |
| 10) Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907(2008) | TRA-0014 |
| 11) Alonso R. et al. : Blood, 114, 1563(2009) | TRA-0015 |
| 12) 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] | TRA-0099 |
| 13) 社内資料：海外第1相臨床試験(98B03 試験) | TRA-0003 |
| 14) 社内資料：海外非臨床試験(KLG/06 試験) | TRA-0002 |
| 15) 社内資料：海外非臨床試験(DM-2005-006 試験) | TRA-0102 |
| 16) 社内資料：海外非臨床試験(KLG/05 試験) | TRA-0103 |
| 17) 社内資料：海外非臨床試験(DM-2005-007 試験) | TRA-0104 |
| 18) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 984(2005) | TRA-0058 |
| 19) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 37, 292(2009) | TRA-0075 |
| 20) 社内資料：海外非臨床試験(KLG/01 試験) | TRA-0105 |
| 21) 社内資料：海外非臨床試験(DM-2008-006 試験) | TRA-0106 |
| 22) Teichert J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59, 759(2007) | TRA-0059 |
| 23) Bezek S. et al. : Pharmazie, 46, 810(1991) | TRA-0029 |
| 24) 社内資料：海外非臨床試験(DM-2005-005 試験) | TRA-0107 |
| 25) Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010) | TRA-0086 |
| 26) 社内資料：海外第1相臨床試験(BE04 試験) | TRA-0108 |
| 27) Rasschaert M. et al. : Anticancer Drugs, 18, 587(2007) | TRA-0088 |
| 28) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2007-001 試験) | TRA-0109 |
| 29) 社内資料：海外非臨床試験(20010339 PECM 試験) | TRA-0110 |
| 30) 社内資料：海外非臨床試験(RCC 853896 試験) | TRA-0111 |
| 31) 社内資料：海外非臨床試験(0640.98.C2.02 試験) | TRA-0112 |
| 32) Härtl A. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1057(1971) | TRA-0093 |
| 33) 社内資料：海外非臨床試験(20010337 PGR 試験) | TRA-0113 |
| 34) 社内資料：海外非臨床試験(0640.98.C2.01 試験) | TRA-0114 |
| 35) 社内資料：海外非臨床試験(DS-2006-010 試験) | TRA-0115 |
| 36) Heinecke H. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1067(1971) | TRA-0089 |
| 37) Heinecke H. et al. : Arzneim.-Forsch., 22, 122(1972) | TRA-0090 |
| 38) Wendler D. et al. : Anat. Anz., 139, 100(1976) | TRA-0091 |
| 39) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C4.01 試験) | TRA-0116 |
| 40) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C4.02 試験) | TRA-0117 |
| 41) 社内資料：海外非臨床試験(0640.00.C14.01 試験) | TRA-0122 |
| 42) Güttner J. et al. : Arch. Geschwulstforsch., 43, 16(1974) | TRA-0092 |

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38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*、慢性リンパ性白血病*を適応として承認されている。(2012年4月現在)

*：本邦未承認

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

2. 海外における臨床支援情報

FDA薬剤胎児危険度分類：カテゴリ-D

妊婦に関する海外情報	分類
FDA Pregnancy Category	D
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	該当資料なし

〈参考：FDA分類の概要〉

Category D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA薬剤胎児危険度分類とは異なる。

XII. 参考資料

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[妊娠マウスに投与したところ、胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[使用経験がない。]
- (3) 妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は妊娠を避けるように指導し、避妊させること。本剤を投与されている男性患者は、投与期間中は避妊させること。また、投与後6カ月までは避妊することが望ましい。[妊娠マウスに投与したところ、胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある。]

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

〈別表〉

該当資料なし

製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区新橋5-23-7

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10