トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び

「使用上の注意」設定根拠

シンバイオ製薬株式会社

目　次

1.8　「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠　3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠　3
1.8.1.1　効能又は効果（案）　3
1.8.1.2　設定根拠　4
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠　5
1.8.2.1　用法・用量（案）　5
1.8.2.2　設定根拠　5
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠　7

1.8　添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

本邦では、ベンダムスチン塩酸塩はトレアキシン®点滴静注用 100 mg（以下、本剤）の製品名で、「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」を効能又は効果として、2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得している。

本申請は、慢性リンパ性白血病の適応を追加することを目的としており、以下の効能又は効果を設定した。

【現行の効能又は効果】

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

【本申請の効能又は効果】

慢性リンパ性白血病

【適応追加後の効能又は効果】

1. 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. 慢性リンパ性白血病

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 臨床試験成績（第 2.7.3.2 項、第 2.7.4.2 項）

未治療進行期の CLL 患者を対象に本剤の有効性、安全性を検討した海外第 III 相試験（02CLL III 試験）と海外第Ⅰ/Ⅱ相試験である 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験、国内第 II 相試験（2012003 試験）の臨床試験成績を示す。

1) 02CLL III 試験

主要評価項目である NCI-WG の基準を用いた独立評価委員会の判定に基づく総合効果判定の奏効率及び無増悪生存（PFS）期間において、クロラムブシル群に対する本剤群の優越性が示された。奏効率は、本剤群で 67.6%（94/139 例）、クロラムブシル群で 39.2%（49/125 例）であった（p<0.0001、オッズ比 0.3005、95%信頼区間：0.1799～0.5020）。50%無増悪生存期間は本剤群で 21.7 ヵ月（95%信頼区間：18.7～25.9 ヵ月）、クロラムブシル群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：8.6～11.7 ヵ月）であった（層別 Log-rank 検定；p<0.0001）。

因果関係を問わない有害事象は、本剤群で、全身症状（36.4%）、胃腸障害（31.8%）、好中球数減少（27.9%）、血小板数減少（24.7%）、ヘモグロビン減少（24.7%）及び白血球数減少（19.5%）が高頻度に認められ、グレード 3 以上で 10%以上に発現した有害事象は、本剤群で好中球数減少（24.0%）、白血球数減少（15.6%）及び血小板数減少（13.0%）であった。

2) 2012003 試験

主要評価項目である、IWCLL 基準による施設外効果判定委員会の判定に基づく奏効率は 60.0%（6/10 例）であり、その 95%信頼区間の下限値 26.2%も計画時の閾値奏効率（10.0%）を上回ったことから、日本人患者における有効性が確認された。また、副次評価項目とした NCI-WG の基準による奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間 : 26.2～87.8%)であり、無増悪生存期間（PFS）は増悪イベントの発現率が 50%まで減じなかったため算出できなかった。また、前治療別の奏効率では、未治療例（8 例）における奏効率は、62.5%（5/8 例）であり、既治療（2 例）での奏効率は、50%（1/2 例）であった。

因果関係を問わない有害事象は、本剤群で、CD4 リンパ球減少（100%、10 例）、好中球数減少（100%、10 例）、リンパ球数減少（90%、9 例）、血小板数減少（90%、9 例）、白血球数減少（90%、9 例）、便秘（70%、7 例）、悪心（80%、8 例）、倦怠感（50%、5 例）、食欲不振（50%、5 例）が高頻度に認められ、グレード 3 以上で 10%以上に発現した有害事象は、リンパ球数減少（90%、9 例）、CD4 リンパ球減少（80%、8 例）、好中球減少症（80%、8 例）、白血球数減少（70%、7 例）、血小板数減少（20%、2 例）、発熱性好中球減少症（10%、1 例）、細菌感染（10%、1 例）、肺炎（10%、1 例）出血性腸憩室（10%、1 例）、胃腺癌（10%、1 例）、発疹（10%、1 例）、高血圧（10%、1 例）、腸骨骨折（10%、1 例）、血中ブドウ糖増加（10%、1 例）であった。

3) 99CLL2E(DE)試験

副次評価項目として設定した NCI-WG 基準に基づく評価が行われ、評価可能な既治療 CLL 患者 10 例における奏効率は 60.0%（6/10 例）であった。

因果関係を問わないグレード 3 又は 4 の有害事象は、70-100 mg/m^2 の用量範囲で評価した 16 例中、白血球数減少（8 例）、感染症（7 例）、リンパ球数減少（6 例）及びヘモグロビン減少（6 例）が高頻度に認められた。

4) 99CLL2E(BG)試験

副次評価項目として設定した NCI-WG 基準に基づく評価が行われ、評価可能な既治療 CLL 患者 11 例における奏効率は 54.5%（6/11 例）であった。

因果関係を問わないグレード 3 又は 4 の有害事象は、100-120 mg/m^2 の用量範囲で評価した 15 例中、顆粒球数減少（9 例）、リンパ球数減少（7 例）、ビリルビン（6 例）及び血小板数減少（4 例）が高頻度に認められた。

1.8.1.2.2 まとめ

クロラムブシルを比較対照群とした試験において、本剤は、未治療の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）に対して標準治療として用いられるクロラムブシルに比べて、主要評価項目である奏効率及び PFS で有意に優れた効果が示された。また、本邦において実施した 2012003 試験では、奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%)であり、02CLL III 試験の 95%信頼区間（59.2～75.3%）を含んでいることから、日本人において 02CLL III 試験の奏効率を追認することができたと考える。また、前治療の有無別では、未治療の患者集団における奏効率は、02CLL III 試験では 67.6%（94/139 例）、2012003 試験では 62.5%（5/8 例）であった。既治療の患者集団における奏効率は、2012003 試験では 50%（1/2 例）、99CLL2E（DE）試験では 60.0%（6/10 例）、99CLL2E（BG）試験では 54.5%（6/11 例）であり、前治療の有無にかかわらず、両者の部分集団における奏効率に偏りは見られないものと考える。

したがって、既治療・未治療を問わず、CLL 患者に対する本剤の臨床上の有効性が確認されており、本剤の効能又は効果を「慢性リンパ性白血病」とすることは適切であると判断した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

【用法及び用量】（下線部：追加、波下線部：削除）

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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/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. 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 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 曝露状況

本剤の推奨投与方法は、Day 1 及び Day 2 に本剤 100mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、1 サイクルを 28 日間としており、治験薬の曝露状況は、固定用量で検討された 02CLL III 試験及び 2012003 試験において評価した。

両試験において、4 サイクルならびに 6 サイクルまで治療が継続された症例の割合は、02CLL III 試験で 75.2%（121/161）例、64.6%（104/161）例であり、2012003 試験では、90.0%（9/10）例、60.0%（6/10）例であった。治療強度の指標である相対用量強度（Relative Dose Intensity）の

平均値は、02CLL III 試験及び 2012003 試験で、それぞれ 89.6%、76.2%であった。また、相対用量強度に影響する観察期間（サイクル長）並びに減量状況について比較したところ、観察期間（サイクル長）は、02CLL III 試験では、平均値は 29.0 日～31.3 日であった。一方、2012003 試験では、平均値は 29.0 日～41.2 日であり、治験医師の判断により経過観察を延長する症例が散見された。また、減量基準に従って治験薬の減量に至った症例の割合は、02CLL III 試験で 33.5%（54/161）例、2012003 試験で 50.0%（5/10）例であったことから、日本人の患者集団においては観察を十分行い、必要に応じて適切な減量又は観察期間の延長を考慮することが望ましいと考えられた。

1.8.2.2.2 まとめ

国内外の臨床試験における本剤の治療成績から、本剤の投与により有害事象が認められたが、適切な観察と処置により、ほとんどの事象は回復又は軽快したことから、忍容可能な安全性プロファイルと良好な有効性の両者が達成された。従って、慢性リンパ性白血病における用法及び用量を「通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」に設定することは適切であると判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表１に示した。

本剤は、本邦においては「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」を効能又は効果として、2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得している。

今回、国内において、慢性リンパ性白血病を対象とした 2012003 試験（安全性解析対象例として 10 例）を実施した。また、海外において、未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした 02CLLIII 試験（安全性解析対象例として 161 例）を実施した。

2012003 試験及び 02CLLIII 試験の結果は、先の承認申請時に単剤にて実施した国内臨床試験成績（安全性解析対象例として 78 例。以下、2006001 試験、2007002 試験）及び使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集を目的とした全例調査である特定使用成績調査（安全性解析対象例として 583 例。以下、全例調査）における安全性情報と比較して新たに注意喚起を必要とする有害事象等は認められず、安全性プロファイルに大きな変化は認められなかった。

したがって、現行の添付文書の「使用上の注意」に 2012003 試験で得られた安全性情報を反映し、下記のとおり「使用上の注意」を設定した。なお、副作用の用語は MedDRA/J　Ver18.0 の基本語を基に、分かり易い用語に読み替え等を実施した。

表１使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 (2) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]。 なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
《効能又は効果に関連する使用上の注意》 慢性リンパ性白血病	慢性リンパ性白血病に関しては、特に本剤の有効性及び安全

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>「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。</td><td>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必要があることから、海外臨床試験である 02CLLIII の成績を「臨床成績」の項に記載し、「効能又は効果に関連する使用上の注意」において、添付文書の「臨床成績」の項を参照し、適切に適応患者の選択を行う旨の注意喚起を追記した。</td></tr>
<tr><td>《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[「臨床成績」の項参照]。
(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。
<table>
<tr><th colspan="2">投与間隔又は投与量の調節</th><th>指標</th></tr>
<tr><td>休薬</td><td>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。</td><td>好中球数
1,000/mm^3 以上
及び
血小板数
75,000/mm^3 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="5">減量又は中止</td><td colspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>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の場合</td><td rowspan="4">好中球数
500/mm^3 未満
又は
血小板数
25,000/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：　90 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：　60 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 60 mg/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。</td></tr>
<tr><td>慢性リンパ性白血病の場合</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 100mg/m^2 の場合：　75 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合：　50 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 50 mg/m^2 の場合：　投与中止
なお、減量を行った場合には、以降</td></tr>
</table>
</td><td>以下の理由により下線部を追加した。
● 投与量の調整については、今回実施した 2012003 試験の実施計画書を参考に現行の添付文書に準じ、慢性リンパ性白血病の場合の減量規定を設定した。
● 調製方法については、25 mg 製剤の追加に伴い、100 mg 製剤と同濃度となるよう、注射用水による調製方法を追加した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	投与量を維持し、増量しないこと。	

(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、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 注2 以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン： 2.0 mg/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。	
	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の場合 ・前サイクル投与量 120 mg/m^2 の場合：　90 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：　60 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/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2 以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100 mg/m^2 の場合：　75 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合：　50 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m^2 の場合：　投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注 2：NCI-CTCAE Version 4.0

(4) 1 日用量の調製方法
本剤 100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、本剤 25 mg 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 250 mL に調製すること。

【使用上の注意】 **1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強されるおそれがある。]	
(2)感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある（「重大な副作用」の項参照)。]	
(3) 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者 [心疾患を悪化させるおそれがある。]	
(4) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]	
(5) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]	
2.重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」、「重大な副作用」の項参照]。	(3)の項については関連する参照先情報として「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］を追加した。その他の項については現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
(2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること［「重大な副作用」の項参照］。	
(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］。	
(4) 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	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。</td><td>骨髄抑制作用を増強する可能性がある。</td></tr></table></td><td>現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。</td></tr>
<tr><td>4.副作用
再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例中 78 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心 85.9%（67 例）、食欲不振 65.4%（51 例）、便秘 47.4%（37 例）、嘔吐 41.0%（32 例）、疲労 39.7%（31 例）、発疹 37.2%（29 例）、発熱 34.6%（27 例）、体重減少 33.3%（26 例）、静脈炎 30.8%（24 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、 リンパ球数減少 98.7%（77 例）、白血球数減少 97.4%（76 例）、好中球数減少 87.2%（68 例）、血小板数減少 76.9%（60 例）、CD4 リンパ球減少 69.2%（54 例）、ヘモグロビン減少 69.2%（54 例）、赤血球数減少 69.2%（54 例）、LDH 増加 50.0%（39 例）、C-反応性蛋白増加 47.4%（37 例）、IgM 低下 43.6%（34 例）、AST（GOT）上昇 38.5%（30 例）、ALT（GPT）上昇 35.9%（28 例）、IgA 低下 30.8%（24 例）等であった。

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例 583 例中 565 例（96.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血 19.7%（115 例）、悪心 19.4%（113 例）、発熱 11.0%（64 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少 73.9%（431 例）、好中球数減少 61.4%（358 例）、白血球数減少 60.0%（350 例）、血小板数減少 42.7%（249 例）、C-反応</td><td>①2006001 試験、2007002 試験、②全例調査、③02CLLIII 試験及び④2012003 試験の順に、これら試験の安全性評価対象例に発現した主な副作用及び臨床検査値を本項に記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
性蛋白増加 12.3%（72 例）等であった。 未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161 例中 137 例（85.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱 23.6%（38 例）、悪心 19.3%（31 例）、貧血 18.6%（30 例）、嘔吐 14.9%（24 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少 27.3%（44 例）、血小板数減少 24.2%（39 例）、白血球数減少 17.4%（28 例）等であった。 慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例 10 例中 10 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心 80.0%（8 例）、便秘 70.0%（7 例）、倦怠感 50.0%（5 例）、食欲不振 50.0%（5 例）、静脈炎 30.0%（3 例）、そう痒症 30.0%（3 例）、斑状丘疹状皮疹 30.0%（3 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、CD4 リンパ球減少 100%（10 例）、好中球数減少 100%（10 例）、リンパ球数減少 90.0%（9 例）、血小板数減少 90.0%（9 例）、白血球数減少 90.0%（9 例）、低γグロブリン血症 50.0%（5 例）、AST（GOT）上昇 30.0%（3 例）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10 例」の計 88 例の結果に基づき記載した。	
(1) 重大な副作用 1) **骨髄抑制** リンパ球減少（97.7%）、白血球減少（96.6%）、好中球減少（88.6 %）、血小板減少（78.4 %）、CD4 リンパ球減少（72.7%）、ヘモグロビン減少（63.6%）、赤血球減少（63.6%）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	重大な副作用の各項目内の記載内容のうち、下線部を以下の理由により修正、追加した。 ● 2006001 試験、2007002 試験、今回実施した 2012003 試験の安全性解析対象例に発現した副作用のうち、その重

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>等の適切な処置を行うこと[「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照] 。

2) 感染症
肺炎（3.4%）、敗血症（頻度不明注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］。

3) 間質性肺疾患（1.1%）
間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明注3）
腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状（頻度不明注3）
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) ショック、アナフィラキシー（頻度不明注3）
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>篤性及び発現頻度等より、特に重要と考える副作用を重大な副作用の各項目に追記した。
● 注意喚起の記載をより適切な表現に変更した。</td></tr>
<tr><td>(2) 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。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明 注3</th></tr>
<tr><td>血液</td><td>イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下、CD4/CD8 比低下</td><td>貧血、好酸球増加、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、</td><td>無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少</td></tr>
</table>
</td><td>下線部を以下の理由により修正、追加した。

● 2006001 試験、2007002 試験、今回実施した 2012003 試験の安全性解析対象例（計 88 例）に発現した副作用を合算して 1 例以上に発現した</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）				設定根拠
		好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8 比上昇		副作用を対象として発現頻度を算出し、頻度別に分類した。その際、追加した事象を下線、類似事象等のために他の事象と合算し、現行の記載から削除した事象を波線で示した。 ● 重大な副作用に記載のある事象は重複を避けるために記載しなかった。 ● 国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び全例調査でのみ発現している副作用等については頻度不明に分類した。
心・血管障害	静脈炎、心電図 QT 延長	不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、心不全、心電図 T 波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、血管障害（血管痛）、静脈血栓症、左室機能不全、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血	
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、強膜出血、眼そう痒症		
消化器	胃不快感、便秘、下痢、悪心、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、胃炎、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	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎	
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能異常			
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、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、外陰部腟カンジダ症、好中球減少性感染、細菌感染、口腔感染		
代謝	LDH 上昇、総蛋白低下、ALP 上昇、	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血	高カルシウム血症、高アミラーゼ	

使用上の注意（案）				設定根拠
・栄養系	食欲不振	糖、カリウム上昇、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、ALP 低下	血症	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、筋骨格硬直		
精神神経系	味覚異常、頭痛	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、不眠症、気分変化、嗅覚錯誤	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、末梢性ニューロパチー、錯感覚、眠気	
泌尿器	クレアチニン上昇	BUN 低下、BUN 上昇、尿酸上昇、高尿酸血症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリン陽性	腎機能障害	
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常	
皮膚注4	そう痒症、発疹（34.1%）	ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、色素沈着障害	脱毛症、皮膚炎	
注射部位	注射部位反応（発赤、血管外漏出） 注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）	注射部位疼痛、圧痛、硬結 注射部位血管外漏出		
その他	血清アルブミン低下、C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、	無力症、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿中血陽性、尿潜血、過敏	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>発熱、体重減少</td><td>症、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、腫瘍疼痛、体重増加、注入に伴う反応、節足動物刺傷アレルギー</td><td></td></tr></table> 注3：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。 注4：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。	
5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与後6カ月までは避妊することが望ましい。［妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある。］ (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。]	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、男性患者、女性患者を問わず、生殖能及び胎児への影響に対する潜在的リスクに対して注意喚起を行う目的で情報を追加し、また記載整備を行った。
7.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。]	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
8.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 mg/m^{2}である。 (1) 徴候・症状 280 mg/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	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
じて支持療法を行うこと。	
9.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、直ちに石鹸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。 (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。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。

** 201●年●●月改訂（第 5 版）
* 2014 年 11 月改訂（第 4 版）
貯　　法：遮光，室温保存
使用期限：外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること.
劇薬，処方箋医薬品[注1]

抗悪性腫瘍剤

トレアキシン点滴静注用 25 mg
トレアキシン点滴静注用 100 mg

TREAKISYM Injection　ベンダムスチン塩酸塩

注 1：注意－医師等の処方箋により使用すること

	日本標準商品分類番号
	874219

	点滴静注用 25mg	点滴静注用 100mg
承認番号	XXXXXXXXXXX	22200AMX00964000
薬価収載	薬価基準未収載	2010 年 12 月
販売開始	—	2010 年 12 月
効能追加	YYYY 年 MM 月	
国際誕生	2010 年 7 月	

【警告】
(1)　本剤は,緊急時に十分対応できる医療施設において,造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで,本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること.また,本剤による治療開始に先立ち,患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し,同意を得てから投与を開始すること.
(2)　骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど,患者の状態を十分に観察すること[「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照].
なお,本剤の使用にあたっては,添付文書を熟読のこと.

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	トレアキシン点滴静注用 25 mg	トレアキシン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有	1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg	D-マンニトール 120 mg
剤形	凍結乾燥注射剤	凍結乾燥注射剤
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	白色の結晶性粉末又は塊
pH	2.5～3.5（本剤 1 バイアルを注射用水 10 mL に溶解したとき）	2.5～3.5（本剤 1 バイアルを注射用水 40 mL に溶解したとき）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 0.9 [本剤 100 mg 製剤 1 バイアルに注射用水 40 mL を加えて内容物を溶かした後,生理食塩液に添加希釈し,250 mL とした液（0.4 mg/mL）]	

【効能又は効果】
1. 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. 慢性リンパ性白血病

《効能又は効果に関連する使用上の注意》
慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し,本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で,本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し,適応患者の選択を行うこと.

【用法及び用量】
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
通常,成人には,ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/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. 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 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する.投与を 2 日間連日行い,26 日間休薬する.これを 1 サイクルとして,投与を繰り返す.なお,患者の状態により適宜減量する.

《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[「臨床成績」の項参照].
(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/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.	
	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の場合 ・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：　90 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：　60 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/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/mm^3 未満 又は 血小板数 25,000/mm^3 未満
	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：　75 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合：　50 mg/m^2 に減量	

	・前サイクル投与量 50 mg/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.	

(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,臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること.	Grade 2 注2 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/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.	
	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の場合 ・前サイクル投与量 120 mg/m^2 の場合：　90 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：　60 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/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2 以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100 mg/m^2 の場合：　75 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合：　50 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m^2 の場合：　投与中止 なお,減量を行った場合には,以降投与量を維持し,増量しないこと.	

注 2：NCI-CTCAE Version 4.0

(4) 1 日用量の調製方法
本剤 100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL,本剤 25 mg 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 250 mL に調製すること.

**【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増強されるおそれがある.]
(2) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）.]
(3) 心疾患（心筋梗塞,重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者
[心疾患を悪化させるおそれがある.]
(4) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある.]
(5) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある.]

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され,感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど,患者の状態を十分に観察すること.異常が認められた場合には,減量,休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」,「重大な副作用」の項参照].
(2) 本剤の投与により,リンパ球減少が高頻度にあらわれ,重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので,頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど,免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと.異常が認められた場合には,減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌,サイトメガロウイルス等のウイルス,ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること.また,本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので,本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し,本剤投与前に適切な処置を行うこと. 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど,B 型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること[「重大な副作用」の項参照].
(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には,性腺に対する影響を考慮すること[「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照].
(4) 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.

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

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

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

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

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

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

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は,「再発又は難治性の低悪性度B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10例」の計 88 例の結果に基づき記載した.

**(1)重大な副作用

1) **骨髄抑制**

リンパ球減少(97.7%),白血球減少(96.6%),好中球減少(88.6 %),血小板減少(78.4 %), CD4 リンパ球減少(72.7%),ヘモグロビン減少(63.6%),赤血球減少(63.6%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には減量,休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」,「重要な基本的注意」,「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照] .

2) **感染症**

肺炎(3.4%),敗血症(頻度不明[注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].

3) **間質性肺疾患(1.1%)**

間質性肺炎があらわれることがあるので,観察を十分に行い,発熱,咳嗽,呼吸困難,胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと.

4) **腫瘍崩壊症候群(頻度不明[注3])**

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

5) **重篤な皮膚症状(頻度不明[注3])**

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

6) **ショック,アナフィラキシー(頻度不明[注3])**

ショック,アナフィラキシーがあらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと.

**(2) 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3]
血液	イムノグロブリン(IgA,IgM,IgG)低下,CD4/CD8 比低下	貧血,好酸球増加,発熱性好中球減少症,ヘマトクリット減少,ヘモグロビン増加,溶血性貧血,好中球増加,網状赤血球数減少,白血球増加,CD4/CD8 比上昇	無顆粒球症,播種性血管内凝固,汎血球減少
心・血管障害	静脈炎,心電図 QT 延長	不整脈(房室ブロック,洞性頻脈,上室性期外収縮,心室性期外収縮等),心不全,心電図T波振幅減少,潮紅,高血圧,低血圧,動悸,脈拍異常,血管障害(血管痛),静脈血栓症,左室機能不全,ほてり	循環虚脱,心筋梗塞,心嚢液貯留,頻脈,心肺不全,出血
眼		結膜炎,眼瞼紅斑,角膜炎,流涙増加,眼充血,強膜出血,眼そう痒症	
消化器	胃不快感,便秘,下痢,悪心,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,胃炎,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	胃腸出血,イレウス,潰瘍性食道炎
肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,血中ビリルビン上昇,γ-GTP上昇等の肝機能異常		
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎,サイトメガロウイルス感染,ヘルペスウイルス感染,帯状疱疹,インフルエンザ,口腔カンジダ症,副鼻腔炎,水痘,ウイルス性咽頭炎,外陰部炎,外陰部腟カンジダ症,好中球減少性感染,細菌感染,口腔感染	
代謝・栄養系	LDH 上昇,総蛋白低下,ALP 上昇,食欲不振	尿中ブドウ糖陽性,クロール上昇,高血糖,カリウム上昇,低カルシウム血症,カリウム低下,ナトリウム低下,ALP 低下	高カルシウム血症,高アミラーゼ血症
筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頚部痛,四肢痛,筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常,頭痛	無感情,浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,不眠症,気分変化,嗅覚錯誤	抗コリン作動性症候群,失声症,運動失調,脳炎,末梢性ニューロパチー,錯感覚,眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	BUN 低下,BUN 上昇,高尿酸血症,頻尿,蛋白尿,尿中ウロビリン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胞隔炎,咳嗽,呼吸困難,鼻出血,しゃっくり,胸水,湿性咳嗽,アレルギー性鼻炎,鼻漏,上気道の炎症,口腔咽頭不快感,口腔咽頭痛	原発性異型肺炎,肺線維症,肺機能異常
皮膚[注4]	そう痒症,発疹(34.1%)	ざ瘡様皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,多汗症,皮膚疼痛,点状出血,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,そう痒性皮疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,皮膚乳頭腫,蕁麻疹,色素沈着障害	脱毛症,皮膚炎
注射部位	注射部位反応(発赤,疼痛,硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	血清アルブミン低下,C-反応性蛋白増加,疲労,倦怠感,発熱,体重減少	無力症,悪寒,耳管閉塞,熱感,尿潜血,過敏症,低体温,不規則月経,寝汗,浮腫,疼痛,腫瘍疼痛,体重増加, 注入に伴う反応,節足動物刺傷アレルギー	無月経,不妊症,粘膜の炎症,多臓器不全

注 3:国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した.

注 4: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.

5. 高齢者への投与

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

****6. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与**

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

(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.]

7. 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.]

8. 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 mg/m^2 である.

(1) 徴候・症状

280 mg/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.

9. 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,直ちに石鹸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.

(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.

【薬物動態】

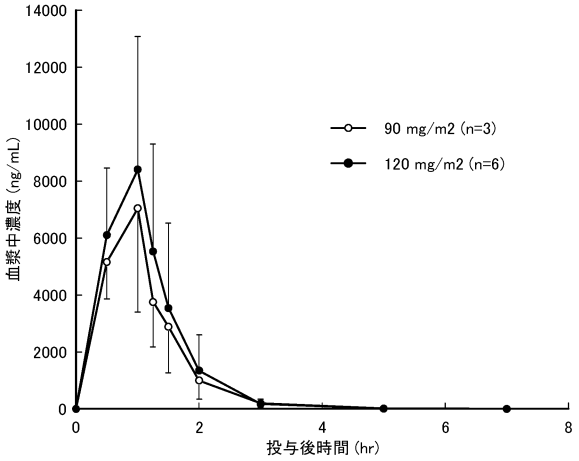
1. 血漿中濃度 [1)]

日本人患者に,本剤 90 又は 120 mg/m^2/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.

[本剤の承認された 1 回用量は 120 mg/m^2(体表面積)である.]

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 (mL/hr)
90	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)



(平均値±標準偏差)

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にベンダムスチン塩酸塩 90 又は 120 mg/m^2/日を 1 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

2. 分布 [2)]

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 94～96%であり,α1 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. 代謝

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験において,本剤は CYP1A2 によって gamma-hydroxybendamustine[M3]及び N-*des*-methylbendamustine [M4] に代謝され,また,非酵素的加水分解を受けることが確認された [3)].

日本人患者に本剤 120 mg/m^2/日を点滴静注したとき,M3 及び M4 の平均 AUC は,M3 で未変化体の 6.3%,M4 で 1.2%であった [1)].

本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後,システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている [4, 5)].

4. 排泄 [1)]

日本人患者に本剤 120 mg/m^2/日を点滴静注したとき,未変化体,M3 及び M4 の 24 時間尿中排泄率は,それぞれ投与量の 1.6%,0.2%及び 0.1%であった.

(参考)

ラットに[^{14}C]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.

5. 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態 [6)]

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 60 mL/min 以下)がある場合を比較するために,本剤 120 mg/m^2/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(海外データ).

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr・ng /mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害[注5]	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害[注6]	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

(平均値±標準偏差)

注 5: 総ビリルビン 0.5～2.0 mg/dL の患者

注 6: 透析患者 5 例を含む,クレアチニンクリアランスが 9.05～35.73 mL/min の患者

**【臨床成績】

(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

＜国内で実施された臨床試験成績(2007002 試験)[7)]＞

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トル細胞リンパ腫の患者を対象に,本剤を単独で最大 6 サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった.

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1 年無増悪生存率
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	58 例	89.7% (52/58 例)	65.5% (38/58 例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11 例	100% (11/11 例)	72.7% (8/11 例)	90.0%

(2)慢性リンパ性白血病

＜海外 3 相臨床試験成績(02CLL III 試験)[8)]＞

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下の通りであった.本剤(100 mg/m^2/日,2 日間投与を最大 6 サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル(0.8 mg/kg,1 回/2 週間経口投与を最大 6 サイクルまで繰り返す)を比較した.

奏効率はクロラムブシル群の 39.2%(49/125 例)に対して,本剤群では 67.6%(94/139 例)であった.無増悪生存期間(PFS)ではクロラムブシル群の 9.3ヵ月(中央値)に対して,本剤群では 21.7ヵ月(中央値)であった.

海外第 3 相臨床試験(02CLL III 試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注 8)] N=139	クロラムブシル群[注 9)] N=125
最良総合効果 奏効率[注 7)]	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間) P 値[注 10)]	0.3005 (0.1799-0.5020) p<0.0001	
PFS 中央値(月) (95%信頼区間)	21.7 ヵ月 (18.7-25.9)	9.3 ヵ月 (8.6-11.7)
P 値[注 11)]	p<0.0001	

注 7): NCI-WG の基準(CR+PR)

注 8): 4 週間を 1 サイクルとし,本剤 100 mg/m2 を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与

注 9): 4 週間を 1 サイクルとし,クロラムブシル 0.8 mg/kg を Day 1 及び Day 15 に経口投与

注 10): 優越性検定での P 値

注 11): 層別因子により調整した Log-rank 検定での P 値

**【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用**[9),10)]

ベンダムスチン塩酸塩は,in vitro 試験において,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),慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)及び前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)に対して,細胞増殖抑制作用を示した.また,ベンダムスチン塩酸塩は,SCID 及び SCID-Beige マウスの皮下に,それぞれ DOHH-2 及び HG-3 細胞株を異種移植した in vivo 試験において,腫瘍増殖抑制作用を示した.

2. **作用機序**

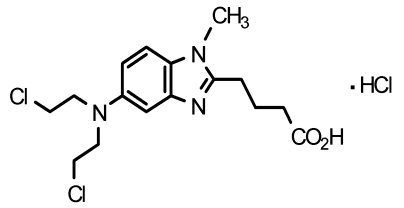
ベンダムスチン塩酸塩は,アルキル化作用により DNA を損傷し[11)],p53 依存性[12),13)]及び非依存性[14),15)]のアポトーシス誘導,並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[12)]といった複数の機序を介して,殺細胞作用を示す.

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベンダムスチン塩酸塩
(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名: 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl]butanoic acid monohydrochloride

構造式:



分子式: $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl

分子量: 394.72

性 状: ベンダムスチン塩酸塩は,白色～帯黄白色の結晶性の粉末である.

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.

【取扱い上の注意】

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.

【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.

【包装】

25mg:1 包装あたり 1 バイアル
100 mg:1 包装あたり 1 バイアル

【主要文献】

文献請求番号

1) 社内資料:薬物動態〔国内第 1 相臨床試験(2006001 試験)〕 TRA-0100
2) 社内資料:薬物動態〔海外非臨床試験(KLG/06 試験)〕TRA-0002
3) 社内資料:薬物動態〔海外非臨床試験(DM-2008-006 試験)〕 TRA-0106
4) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 33, 984 (2005) TRA-0058
5) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 37, 292 (2009) TRA-0075
6) 社内資料:薬物動態〔海外臨床試験(98B03 試験)〕 TRA-0003
7) Ohmachi K. et al.: Cancer Sci.,101, 2059 (2010) TRA-0087
8) 社内資料:海外臨床試験(02CLL III 試験〕 TRA-0793
9) 社内資料:薬効薬理〔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
10) 社内資料:薬効薬理〔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〕 TRA-0794
11) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7, 415 (1996) TRA-0012
12) Leoni L.M. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 309 (2008) TRA-0010
13) Gaul L. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245 (2008) TRA-0013
14) Roue G. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 6907 (2008) TRA-0014
15) Alonso R. et al.: Blood, 114, 1563 (2009) TRA-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
エーザイ株式会社 hhc ホットライン
フリーダイヤル: 0120-419-497

*製造販売元
シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門 3-2-2

販売元
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

1.9　一般的名称に係る文書

該当なし