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事項
一部変更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.....6
1.8.2.1 用法及び用量（案）.....6
1.8.2.2 設定根拠.....8
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....10

1.8 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

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）

本邦においてトレアキシン点滴静注用 100mg 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（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）の治療薬として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得し、同年 12 月より販売している。さらに、慢性リンパ性白血病（以下、CLL）の治療薬として 2016 年 8 月 26 日に製造販売承認事項一部変更承認を取得している。トレアキシン点滴静注用 25mg は、同点滴静注用 100mg の規格違い品目として 2016 年 9 月 28 日に製造販売承認を取得している。

本申請は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫へ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】

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

【本申請の効能又は効果】

未治療の下記疾患
　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

【適応追加後の効能又は効果】

1.低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2.慢性リンパ性白血病

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 臨床試験成績

未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の患者を対象に BR 療法の有効性、安全性を検討した海外第 III 相試験（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）と、国内第 II 相試験（2011002 試験）の臨床試験成績を示す。

1) NHL 1-2003 試験

主要評価項目である治験責任医師の評価に基づく無増悪生存期間を比較した結果、BR 群の R-CHOP 群に対する優越性が認められた。全病型では、無増悪生存期間の中央値は BR 群で 61.4 ヵ月、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月であった（HR=0.607［99%信頼区間=0.43, 0.86］、$p < 0.0001$）。

病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（BR 群：224 例、R-CHOP 群：223 例）の無増悪生存期間の中央値は、BR 群では算出できず、R-CHOP 群では 36.6 ヵ月であった。

マントル細胞リンパ腫（BR 群：50 例、R-CHOP 群：52 例）の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 35.9 ヵ月、23.7 ヵ月であり、有意な差が認められた（HR=0.534[95%信頼区間=0.31, 0.92]、p=0.0209）。

発現頻度の高い有害事象は BR 群で、白血球数減少（82%）、顆粒球数減少（54%）、嘔吐（42%）、ヘモグロビン減少（38%）、血小板数減少（28%）であり、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、BR 群で白血球数減少（36%）、顆粒球数減少（24%）、血小板数減少（7%）、発熱（6%）であった。

2) C18083/3064/NL/MN 試験

主要評価項目である Revised RC 判定基準を用いた独立評価委員会判定による完全寛解率は、全病型では BR 群で 31%（67/213 例、95%信頼区間：25.3～38.2）、R-CHOP/R-CVP 群で 25%（52/206 例、95%信頼区間：19.5～31.7）と非劣性を示した（非劣性 p=0.0225）。

発現頻度の高い有害事象は、BR 群では悪心（63%）、疲労（51%）、好中球減少症（34%）、便秘（29%）、嘔吐（27%）、注入に伴う反応（24%）であった。

3) 2011002 試験

主要評価項目である IWRC に基づく施設外効果判定委員会判定による完全寛解率は、全病型で 68.1%（47/69 例、95%信頼区間：55.8～78.8）であった。

病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 67.8%（40/59 例、95%信頼区間：54.4～79.4）であった。この成績は、計画時の期待完全寛解率 66%を上回り、かつ、その 95%信頼区間の下限値（54.4%）も計画時の閾値完全寛解率（47.0%）を上回った。

また、マントル細胞リンパ腫においても、完全寛解率は 70.0%（7/10 例、95%信頼区間：34.8～93.3）で、完全寛解率の 95%信頼区間の下限は 34.8%となり、計画時の期待完全寛解率の 38%、閾値完全寛解率の 8%を上回った。

発現頻度の高い有害事象は、白血球数減少（100.0%）、リンパ球数減少（97.1%）、好中球数減少（94.2%）、CD4 リンパ球減少（92.8%）、悪心（66.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は全例に認められた。Grade 4 の主な有害事象は、リンパ球数減少（89.9%）、CD4 リンパ球減少（49.3%）、好中球数減少（49.3%）であった。

1.8.1.2.2 まとめ

完全寛解率は、2011002 試験では 68.1%（95%信頼区間：55.8～78.8）、C18083/3064/NL/MN 試験では 31%（95%信頼区間：25.3～38.2）であった。

また、完全寛解と部分寛解の総和である奏効率においては、2011002 試験における奏効率は 97%（95%信頼区間：93.3～98.7）に対し、C18083/3064/NL/MN 試験では 97%（95%信頼区間：93.3～98.7）であった。

抗腫瘍効果について国内の臨床試験で示された成績により、同じ評価項目及び評価基準を用いた海外試験における BR 群の有効性が確認できたものと結論した。

NHL 1-2003 試験では、50%無増悪生存期間は BR 群で 61.4 ヵ月（95%信頼区間：45.3～NA）、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月（95%信頼区間：25.4～40.7）という結果が得られた（p<0.0001；表 2.5.4.3-1）。BR 群の 1.5 年無増悪生存率は 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）であった。2011002 試験では、50%無増悪生存期間は求められず、1.5 年無増悪生存率として 84.0%（95%信頼区間：72.0～91.1）が得られた。さらに、2011002 試験終了後の追跡試験である 2014001 試験で、1.5 年無増悪生存率は 79.7%（95%信頼区間：68.2～87.4）に、2.5 年無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。これらの結果について NHL 1-2003 試験の 1.5 年無増悪生存率 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）、2.5 年無増悪生存率 69.3%（95%信頼区間：62.7～75.0）と比較し、ほぼ同一の結果が得られていると考えられた。

以上より、未治療の L-NHL 及び MCL 患者に対する BR 療法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既承認の適応症と合わせ「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」とすることは適切であると判断した。

1.8.2.2.3　効能又は効果に関連する使用上の注意設定根拠

(1) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。【下線部追加】

根拠：未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対しても、「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必要がある旨を注意喚起した。

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】

1.低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

(1) 未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 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。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 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) リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

<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="2">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>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>好中球数 500/mm^3 未満
又は</td></tr>
</table>

	・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。	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。	

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 注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。	
	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	Grade 3 注2 以上の非血液毒性
	・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。	
	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

(5) 1 日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、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。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 曝露状況

BR の投与方法は評価資料の 3 試験でほぼ同様で、Day 1 及び Day 2 に本剤 90 mg/m^2/日を、Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、1 サイクルを 28 日間とした。ただし、2011002 試験、NHL 1-2003 試験では、第 1 サイクルのみリツキシマブを Day 0 に投与することとした。

3 試験ともに BR の投与サイクル数の中央値は 6.0 であった。

NHL 1-2003 試験の BR 群において、本剤の総投与量中央値は 1,054 mg/m^2（範囲：171～1,196 mg/m^2）、相対用量強度の中央値は 94.7%であった。また、リツキシマブの総投与量中央値は 2,220 mg/m^2（範囲：300～2,683 mg/m^2）、相対用量強度の中央値は 95.4%であった。

C18083/3064/NL/MN 試験の BR 群において、本剤の総投与量中央値は 2,166 mg（範囲：300～3,852 mg）、相対用量強度の中央値は 98.2%であった。また、リツキシマブの総投与量中央値は 4,560 mg（範囲：630～7,976 mg）、相対用量強度の中央値は 99.5%であった。

2011002 試験において、本剤の総投与量中央値は 1,046.7mg（範囲：173.6～1,080.0 mg/m^2）、相対用量強度の中央値は 92.7%であった。また、リツキシマブの総投与量中央値は 2,210.5 mg/m^2（範囲：372.5～2,289.2 mg/m^2）、相対用量強度の中央値は 94.4%であった。

3 試験ともに第 1 サイクルから第 3 サイクルまでは、96%以上の症例で投与され、第 4 サイクルから第 6 サイクルまでは 75%以上の症例で推奨投与量及び用法が継続された。また、相対用量強度の平均値は、3 試験において 88.0～97.5%であった。相対用量強度の中央値は、3 試験で 92%以上を保っており、ほとんどの症例に推奨用量が投与された。

1.8.2.2.2 まとめ

国内外の臨床試験において、BR 療法の計画治療に対する治療強度は 92%以上と高い完遂率を保ち、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、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への初回治療における用法及び用量を「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 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。

1.8.2.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意設定根拠

(1) リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。【追加】

根拠：未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する本剤の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いることから、本剤とリツ

キシマブを併用する場合には、併用する薬剤の特性や使用方法を十分理解する必要がある旨を注意喚起した。

(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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。【追加】

根拠：他の抗悪性腫瘍剤との併用について、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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病で、有効性及び安全性は確認できていない旨を注意喚起した。

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。

本邦においてトレアキシン点滴静注用 100mg 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（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）の治療薬として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得し、同年 12 月より販売している。さらに、慢性リンパ性白血病（以下、CLL）の治療薬として 2016 年 8 月 26 日に製造販売承認事項一部変更承認を取得している。トレアキシン点滴静注用 25mg は、同点滴静注用 100mg の規格違い品目として 2016 年 9 月 28 日に製造販売承認を取得している。

今回、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を対象とした国内第 II 相臨床試験（ 安全性解析対象例として 69 例。以下、2011002 試験）を実施した。また、2011002 試験終了後に、本試験において一度でも本剤が投与された被験者を対象に、無増悪生存期間の更新を目的とした追跡調査を実施した（以下、2014001 試験）。

2011002 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「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（安全性解析対象例として 78 例。以下、2006001 試験、2007002 試験）」、「慢性リンパ性白血病（安全性解析対象例として 10 例。以下、2012003 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、「使用上の注意」に 2011002 試験、2012003 試験並びに全例調査で得られた安全性情報及び 25mg 製剤の調製方法の情報を反映し、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。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
(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］。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>【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。］</td><td>現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。</td></tr>
<tr><td>《効能又は効果に関連する使用上の注意》
未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</td><td>現行の添付文書「効能効果に関連する使用上の注意」に未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の記載を追記した。</td></tr>
<tr><td>《用法及び用量に関連する使用上の注意》
(1) リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
(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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。
<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="4">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>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。</td><td rowspan="2">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>慢性リンパ性白血病の場合</td></tr>
</table></td><td>以下の理由により下線部を追加した。
● 本剤を併用療法で使用する場合、薬剤の特性や使用方法を十分理解し使用する必要のある旨を注意喚起した。
● 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病では、有効性及び安全性は確認できていない旨を注意喚起した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	・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。	

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 注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。	
	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	Grade 3 注2 以上の非血液毒性
	・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。	
	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

(5) 1 日用量の調製方法

使用上の注意（案）	設定根拠
100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、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。］	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
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	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の国内外の臨床試験（観察期間外を含む）において、本剤との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍が、以下のとおり認められていることから、前治療の条件を削除した。 3064 試験：ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌が各 0.5% (1/221 例) 2011002 試験（観察期間外）：乳癌が 1.4% (1/69 例) 2003 試験（観察期間外）：リンパ腫及び非ホジキンリンパ腫が各 1.1% (3/267 例)、悪性新生物及び直腸癌が 0.4% (1/267 例)

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>作用」の項参照]。
(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］。
(4) 本剤による治療後、二次発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。
未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69 例中 69 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心</td><td>①2006001 試験、2007002 試験、②2011002 試験、③全例調査、④02CLLIII 試験及び⑤2012003 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
66.7%（46 例）、便秘 62.3%（43 例）、倦怠感 53.6%（37 例）、食欲不振 43.5%（30 例）、注入に伴う反応 40.6%（28 例）、発疹 39.1%（27 例）、貧血 34.8%（24 例）、静脈炎 34.8%（24 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少 100%（69 例）、リンパ球数減少 97.1%（67 例）、好中球数減少 94.2%（65 例）、CD4 リンパ球減少 92.8%（64 例）、血小板数減少 55.1%（38 例）、低γグロブリン血症 52.2%（36 例）、AST（GOT）上昇 31.9%（22 例）、LDH 増加 30.4%（21 例）等であった。 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例 583 例中 565 例（96.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血 19.7%（115 例）、悪心 19.4%（113 例）、発熱 11.0%（64 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少 73.9%（431 例）、好中球数減少 61.4%（358 例）、白血球数減少 60.0%（350 例）、血小板数減少 42.7%（249 例）、C-反応性蛋白増加 12.3%（72 例）等であった。 未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161 例中 137 例（85.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱 23.6%（38 例）、悪心 19.3%（31 例）、貧血 18.6%（30 例）、嘔吐 14.9%（24 例）等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少 27.3%（44 例）、血小板数減少 24.2%（39 例）、白血球数減少 17.4%（28 例）等であった。 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	

使用上の注意（案）	設定根拠
板数減少 90.0%（9 例）、白血球数減少 90.0%（9 例）、低γグロブリン血症 50.0%（5 例）、 AST（GOT）上昇 30.0%（3 例）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」、「未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10 例」の計 157 例の結果に基づき記載した。	
(1) 重大な副作用 **1) 骨髄抑制** リンパ球減少（97.5%）、白血球減少（98.1%）、好中球減少（91.1%）、血小板減少（68.2 %）、CD4 リンパ球減少（81.5%）、ヘモグロビン減少（40.1%）、赤血球減少（41.4%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照] 。	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、2012003 試験及び今回実施した 2011002 試験に発現した副作用のうち、その重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。
2) 感染症 肺炎（2.5%）、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（1.3%） 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部Ｘ線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
4) 腫瘍崩壊症候群（1.9%） 腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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></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>貧血、好酸球増加、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下</td><td>CD4/CD8 比低下、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、リンパ球数増加、単球数減少、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8 比上昇</td><td>無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少</td></tr>
<tr><td>心・血管障害</td><td>静脈炎、血管障害（血管痛）</td><td>不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、心不全、心電図 QT 延長、心電図 T 波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図 ST-T 部分異常、ほてり</td><td>循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>消</td><td>便秘、下痢、悪</td><td>胃不快感、腹部膨</td><td>胃腸出血、イレウ</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、2012003 試験及び今回実施した 2011002 試験の安全性解析対象例（計 157 例）に発現した副作用を合算して 1 例以上に発現した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。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）				設定根拠
化器	心、口内炎、嘔吐	満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	ス、潰瘍性食道炎	
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能異常	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少		
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腟カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染		
代謝・栄養系	LDH 上昇、総蛋白低下、ALP 上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP 低下、高アミ	高カルシウム血症	

使用上の注意（案）				設定根拠
		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、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眠気	
泌尿器	クレアチニン上昇	β2 ミクログロブリン増加、BUN 低下、BUN 上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリン陽性	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（36.3%）	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害	皮膚炎	
注射部位	注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）	注射部位血管外漏出		
そ	C-反応性蛋白増	無力症、胸痛、悪	無月経、不妊症、	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>の他</td><td>加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応</td><td>寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症</td><td>粘膜の炎症、多臓器不全</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］。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。
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	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
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。	現行の添付文書「使用上の注意」と変更なし。

** 201X 年 XX 月改訂(第 7 版)
* 2016 年 9 月改訂
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 25 mg	点滴静注用 100 mg
	承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
	薬価収載	薬価基準収載	2010 年 12 月
	販売開始	**2017 年 1 月**	2010 年 12 月
**	効能追加	201X 年 XX 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	
色・形状	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 [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. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2. 慢性リンパ性白血病

《効能又は効果に関連する使用上の注意》
未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し,本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で,本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し,適応患者の選択を行うこと.

****【用法及び用量】**
1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
(1) 未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において,通常,成人には,ベンダムスチン塩酸塩として 90 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.
(2) 再発又は難治性の場合
通常,成人には,ベンダムスチン塩酸塩として 120 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) リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与に際しては,「臨床成績」の項の内容,特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと.また,併用薬剤の添付文書を熟読すること.
(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及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病の場合,他の抗悪性腫瘍剤との併用について,有効性及び安全性は確立していない.
(3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には,次のような目安により,適切に休薬,減量又は投与中止を考慮すること.

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり,好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること.	好中球数 1,000/mm^3 以上 及び 血小板数 75,000/mm^3 以上
減量又は中止	治療中に,下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には,休薬の項の指標に回復したことを確認の上,次サイクルの投与を開始すること.その場合,以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること.	
	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	好中球数 500/mm^3 未満 又は

	・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.	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.	

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には,次のような目安により,適切に休薬,減量又は投与中止を考慮すること.

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり,臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること.	Grade 2 注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.	
	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	Grade 3 注2 以上の非血液毒性
	・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.	
	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

(5) 1 日用量の調製方法
100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL,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) 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.

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

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

(431 例),好中球数減少 61.4%(358 例),白血球数減少 60.0%(350 例),血小板数減少 42.7%(249 例),C-反応性蛋白増加 12.3%(72 例)等であった.

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

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

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

**(1)重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少(97.5%),白血球減少(98.1%),好中球減少(91.1%),血小板減少(68.2 %),CD4 リンパ球減少(81.5%),ヘモグロビン減少(40.1%),赤血球減少(41.4%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には減量,休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」,「重要な基本的注意」,「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照].

2) 感染症

肺炎(2.5%),敗血症(頻度不明[注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(1.3%)

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

4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

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

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明[注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	貧血,好酸球増加,イムノグロブリン(IgA,IgM,IgG)低下	CD4/CD8 比低下,発熱性好中球減少症,ヘマトクリット減少,ヘモグロビン増加,溶血性貧血,リンパ球数増加,単球数減少,好中球増加,網状赤血球数減	無顆粒球症,播種性血管内凝固,汎血球減少
		少,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,心電図 QT 延長,心電図T 波振幅減少,潮紅,高血圧,低血圧,動悸,脈拍異常,静脈血栓症,左室機能不全,心電図 ST-T 部分異常,ほてり	循環虚脱,心筋梗塞,心嚢液貯留,頻脈,心肺不全,出血
眼		結膜炎,眼瞼紅斑,角膜炎,流涙増加,眼充血,閃輝暗点,強膜出血,眼そう痒症	
消化器	便秘,下痢,悪心,口内炎,嘔吐	胃不快感,腹部膨満,腹痛,下腹部痛,口唇炎,口内乾燥,消化不良,おくび,胃炎,胃食道逆流性疾患,舌炎,痔核,口腔内潰瘍形成,食道痛,舌障害,肛門出血,消化管運動過剰,びらん性十二指腸炎,口腔障害	胃腸出血,イレウス,潰瘍性食道炎
肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,血中ビリルビン上昇,γ-GTP 上昇等の肝機能異常	胆石症,胆嚢ポリープ,血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎,膀胱炎,サイトメガロウイルス感染,真菌感染,胃腸炎,ヘルペスウイルス感染,帯状疱疹,インフルエンザ,リンパ節炎,口腔カンジダ症,爪囲炎,副鼻腔炎,皮膚感染,上気道感染,尿路感染,水痘,ウイルス性咽頭炎,外陰部炎,外陰部腟カンジダ症,口腔感染,好中球減少性感染,細菌感染	
代謝・栄養系	LDH 上昇,総蛋白低下,ALP 上昇,食欲不振	尿中ブドウ糖陽性,クロール上昇,高血糖,カリウム上昇,高トリグリセリド血症,低アルブミン血症,低カルシウム血症,カリウム低下,ナトリウム低下,低リン酸血症,低比重リポ蛋白増加,ALP 低下,高アミラーゼ血症	高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頚部痛,四肢痛,筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常,頭痛,不眠症	無感情,浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,気分変化,末梢性ニューロパチー,錯感覚,嗅覚錯誤,感覚障害,回転性めまい	抗コリン作動性症候群,失声症,運動失調,脳炎,眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	β2 ミクログロブリン増加,BUN 低下,BUN 上昇,高尿酸血症,腎結石	腎機能障害

	10%以上	10%未満	頻度不明 注3
		症,頻尿,蛋白尿,尿中ウロビリン陽性	
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	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(36.3%)	脱毛症,ざ瘡様皮膚炎,剥脱性皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,多汗症,皮膚疼痛,手掌・足底発赤知覚不全症候群,点状出血,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,そう痒性皮疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,皮膚乳頭腫,蕁麻疹,乾皮症,色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応(発赤,疼痛,硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加,疲労,倦怠感,発熱,体重減少,注入に伴う反応	無力症,胸痛,悪寒,耳管閉塞,熱感,尿潜血,過敏症,血清アルブミン低下,低体温,不規則月経,寝汗,浮腫,疼痛,サルコイドーシス,耳鳴,腫瘍疼痛,体重増加,ラクナ梗塞,節足動物刺傷アレルギー,外耳の炎症	無月経,不妊症,粘膜の炎症,多臓器不全

注 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.

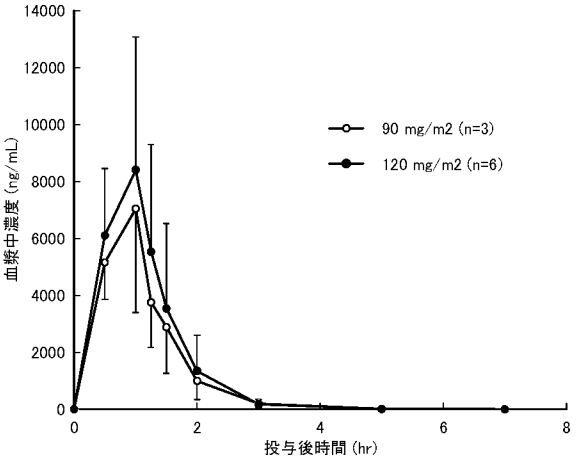
【薬物動態】

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 [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照].

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][本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照].

4. 排泄 [1)]

日本人患者に本剤 120 mg/m²/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[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照].

(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/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(海外データ)[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照].

	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.

国内臨床試験(2007002 試験)の有効性成績の要約

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	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) 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

＜国内臨床試験成績(2011002 試験) [8)]＞

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に,本剤とリツキシマブを併用にて(4 週間を 1 サイクルとして,本剤 90 mg/ m² を Day 1 及び Day 2 に,リツキシマブ 375 mg/ m² を第 1 サイクルは Day 0,第 2 サイクル以降は Day 1 に点滴静脈内投与し,その後少なくとも 26 日間休薬する),最大 6 サイクルまで投与した結果,完全寛解率は,低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 67.8%(40/59 例)及びマントル細胞リンパ腫 70.0%(7/10 例)であった.

＜海外第 3 相臨床試験成績(NHL 1-2003 試験) [9)]＞

未治療の低悪性度 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の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった.本剤とリツキシマブの併用[注7]と R-CHOP[注8]を比較した.

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は,R-CHOP 群の 31.3 カ月(中央値)に対して,本剤群では 61.4 カ月(中央値)であった.ただし,治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため,R-CHOP 群に対する本剤群の優越性は検証されていない.

海外第 3 相臨床試験(NHL 1-2003 試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注7] N=274	R-CHOP群[注8] N=275
PFS(医師判定)[注9]	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
中央値(月)(95%信頼区間) ハザード比(99%信頼区間)	0.607(0.43-0.86)	
P 値[注10]	p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注9]	N=182 [注11]	N=171 [注11]
中央値(月)(95%信頼区間)	30.6(23.6-33.3)	23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間)	0.735(0.5-1.08)	
P 値[注10]	p=0.0420	
全生存期間	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
中央値(月)(95%信頼区間) ハザード比(95%信頼区間)	0.846(0.61-1.17)	
P 値[注10]	p=0.3101	

NA:該当なし

注 7: 4 週間を 1 サイクルとして,本剤 1 回 90 mg/m² を Day 1 及び 2 に静脈内投与,並びにリツキシマブ 375 mg/m² を Day 1 に静脈内投与.なお,第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した.

注 8: 3 週間を 1 サイクルとして,リツキシマブ 375 mg/m²,シクロホスファミド 750 mg/m²,ドキソルビシン塩酸塩 50 mg/m² 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m²(最大 2 mg)を Day 1 に静脈内投与,並びにプレドニゾン(国内未承認)100 mg を Day 1～5 に経口投与.なお,第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した.

注 9: PFS の評価は第 3 サイクル及び治療終了後,並びに以後,必要時とされ,両群間で評価間隔は異なっていた.

注 10:優越性検定での P 値

注 11:独立評価委員会評価可能対象集団.なお,治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが,組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から,評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった.

(3) 慢性リンパ性白血病

＜海外第 3 相臨床試験成績(02CLL Ⅲ 試験)[10)]＞

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とおりであった.本剤(100 mg/m² を 2 日間投与し,最大 6 サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル[注12](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14] N=139	クロラムブシル群[注15] N=125
最良総合効果 奏効率[注13]	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間)	0.3005 (0.1799-0.5020)	
P 値[注16]	p<0.0001	
PFS 中央値(月) (95%信頼区間)	21.7 (18.7-25.9)	9.3 (8.6-11.7)
P 値[注17]	p<0.0001	

注 12: 国内未承認

注 13: NCI-WG の基準(CR+PR)

注 14: 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 15: 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 16: 優越性検定での P 値

注 17: 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 [11),12)]

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

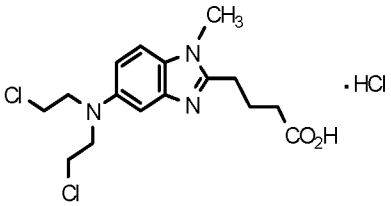
ベンダムスチン塩酸塩は,アルキル化作用により DNA を損傷し[13],p53 依存性[14,15]及び非依存性[16,17]のアポトーシス誘導,並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[14]といった複数の機序を介して,殺細胞作用を示す.

【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: $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$

分子量: 394.72

性　状: ベンダムスチン塩酸塩は,白色～灰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: 〔国内第 2 相臨床試験(2011002 試験)〕仮名 TRA-xxxx
9) 社内資料: 〔海外第 3 相臨床試験(NHL 1-2003 試験)〕仮名 TRA-xxxx
10) 社内資料: 海外臨床試験(02CLL III 試験) TRA-0793
11) 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
12) 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
13) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7, 415 (1996) TRA-0012
14) Leoni LM. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 309 (2008) TRA-0010
15) Gaul L. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245 (2008) TRA-0013
16) Roue G. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 6907 (2008) TRA-0014
17) 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

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事項
一部変更承認申請書添付資料

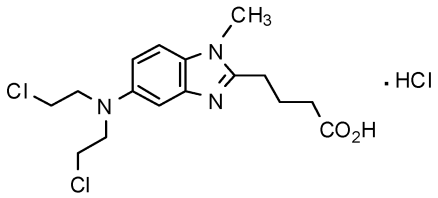
第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シンバイオ製薬株式会社

【現行】

化学名・別名	4-{5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ] -1-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル}ブタン酸 一塩酸塩 （別名　ベンダムスチン塩酸塩）及びその製剤
構造式	
効能・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
用法・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。
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ベンダムスチン塩酸塩 製剤：トレアキシン点滴静注用 25 mg（1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg 含有）、同点滴静注用 100 mg（1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg 含有）

毒性（初回承認時）

急性

	LD$_{50}$（mg/kg）＊概略の致死量	経口	皮下	腹腔内	静脈内
	マウス♂♀	250	140	71	80
	ラット♂♀	200-300	—	140	25

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	15 週間間歇	静脈内	5, 10, 15mg/kg	< 5mg/kg MTD:10mg/kg	白血球数低下、腎臓変性壊死
イヌ	15 週間間歇	静脈内	1.65, 3.3, 6.6mg/kg	<1.65mg/kg MTD:3.3mg/kg	白血球数低下、消化管傷

	害・腎臓変性 慢　性　動物種　投与期間　投与経路　投与量　無毒性量　主な所見 —　—　—　—　—　—

副作用 （慢性リンパ性白血病一変承認時）	副作用発現率	790/832 ＝95.0%		
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	悪心	219	リンパ球数減少	527
	貧血	148	好中球数減少	480
	発熱	131	白血球数減少	463
	食欲不振	101	血小板数減少	357
	発疹	88	Ｃ－反応性蛋白増加	109
	嘔吐	75　等	ヘモグロビン減少	96　等
会社	シンバイオ製薬株式会社			

【変更/追加】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 2. 慢性リンパ性白血病
用法・用量	1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 (1) 未治療の場合 リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 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。 (2) 再発又は難治性の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

副作用	副作用発現率	859/901 ＝95.3%		
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	悪心	265	リンパ球数減少	594
	貧血	172	好中球数減少	545
	発熱	147	白血球数減少	532
	食欲不振	131	血小板数減少	395
	発疹	115　等	CD4 リンパ球減少	130　等
会社	シンバイオ製薬株式会社			

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事項
一部変更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）

1.12 添付資料一覧

シンバイオ製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

添付なし

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付なし

4.2.2 薬物動態試験

添付なし

4.2.3 毒性試験

添付なし

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

添付なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

添付なし

5.3.3 臨床薬物動態試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.3.2-1	2008002	中高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、リツキシマブ（375 mg/m^2）併用時のベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m2/日あるいは120 mg/m^2/日）の2日間連日点滴静脈内投与を行った場合の安全性を検討する多施設共同第Ⅰ相臨床試験	シンバイオ製薬	2008.12～2010.2	4施設	国内	—	評価資料
5.3.3.2-2	C18083/3070	A Study to Assess the Effect of Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL)	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2010.2～2012.6	16施設	海外	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学試験報告書

添付なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	NHL 1-2003	Prospective Randomized Multicenter Study for Therapy Optimization (First Line) of Advanced Progressive Indolent Non-Hodgkin Lymphomas and Mantle Cell Lymphoma	Mathias J. Rummel	2003.9～20[redacted]	81施設	海外	—	評価資料

5.3.5.1-2	C18083/3064	An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL)	Cephalon, Inc.	2009.4～20■.■■（データカットオフ日） 2009.4～2012.3.31（データカットオフ日）	94施設	海外	—	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	2011002	未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象としたSyB L-0501とリツキシマブ併用による第II相臨床試験（多施設共同オープン試験）	シンバイオ製薬株式会社	2011.11～2013.11	21施設	国内		評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-1	2014001	未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象としたSyB L-0501とリツキシマブ併用による第Ⅱ相臨床試験（治験実施計画書番号：2011002）の追跡調査	シンバイオ製薬株式会社	20■.■～20■.■	18施設	国内	—	評価資料
5.3.5.4-2	2006001	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、塩酸ベンダムスチン（SyB L-0501：90又は120 mg/m^2/日）の2日間連日点滴静注投与を行った場合の耐容性、薬物動態及び抗腫瘍効果の検討を目的とした多施設共同試験（略称：SyB L-0501 第Ⅰ相臨床試験）	シンバイオ製薬株式会社	2006.10-2007.7	4施設	国内	—	参考資料
5.3.5.4-3	2007002	SyB L-0501 の低悪性度B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫に対する第Ⅱ相臨床試験（多施設共同研究によるオープン試験）	シンバイオ製薬株式会社	2008.1-2009.4	18施設	国内	—	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載紙	評価資料・ 参考資料の別
5.3.6-1	-	Periodic Safety Update Report (9th) for bendamustine hydrochloride Main brand names: Levact® , Ribomustin® , Treanda® , Treakisym®	Robin J. McGarry	[redacted]	—	国内外-	—	参考資料
5.3.6-2	-	Periodic Safety Update Report (10th) for bendamustine hydrochloride Main brand names: Levact® , Ribomustin® , Treanda® , Treakisym®	Robin J. McGarry	[redacted]	—	国内外-	—	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載紙	評価資料・ 参考資料の別
5.3.7-1	NHL 1-2003, C18083/3064, 2011002, 2014001	症例一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-2	NHL 1-2003, C18083/3064, 2011002, 2014001	有害事象一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-3	NHL 1-2003, C18083/3064, 2011002, 2014001	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-4	C18083/3064, 2011002	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-5	2011002	臨床検査値変動図	—	—	—	国内外	—	評価資料

5.4 参考文献

5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌	

5.4.1-1	—	Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS. Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloroethyl) aminomethyl]benzimidazole and of other 2-chloroethyl compounds. Cancer Res. 1957; 17: 904-910.	—
5.4.1-2	—	Ozegowski W, Krebs D. ω-[Bis-(β-chlorethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. J Prakt Chem. 1963; 20: 178-186.	—
5.4.1-3	—	Loeser R. Fujisawa Deutschland GmbH, Report No. F-DE-NCI/2004, 10 February 2004.	—
5.4.1-4	—	Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, Ballo H, Weidmann E, Welsalu M, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: Results of a randomized phase III study of the study of the study group indolent limphomas (StiL). Blood. (ASH annual meeting abstracts). 2009; 112: abstract 2596.	—
5.4.1-5	—	飛内賢正, 臨床腫瘍学 第3版, 癌と化学療法社 2004: 971-980.	—
5.4.1-6	—	Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. 1971; 31: 1860-1861.	—
5.4.1-7	—	Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Britteinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 27: 511-518.	—
5.4.1-8	—	Martin P, Chadburn A, Christos P, Furman R, Ruan J, Joyce MA, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. Ann Oncol.2008;19: 1327-1330.	—
5.4.1-9	—	造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版, 一般社団法人 日本血液学会 編, IIリンパ腫, 4 マントル細胞リンパ腫: 180-190.	—
5.4.1-10	—	厚生労働省大臣官房統計情報部編, 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別, 平成23年患者調査上巻第63表: 2011.	—
5.4.1-11	—	Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006, Pathol Int 2008; 58: 174-182.	—
5.4.1-12	—	The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project, Cancer 1982: 49: 2112-2135.	—
5.4.1-13	—	Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994: 84: 1361-1392.	—
5.4.1-14	—	Shipp MA et al. Cancer. Principles and practice of oncology. 5th Edition, Lippincott-Raven 1997: 2165-2220.	—
5.4.1-15	—	Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon, Fra nce 2001.	—
5.4.1-16	—	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth edition, IARC Press, Lyon, France 2008.	—
5.4.1-17	—	造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版, 一般社団法人 日本血液学会 編, IIリンパ腫, 1.濾胞性リンパ腫: 143-156.	—
5.4.1-18	—	National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).	—

5.4.1-19	—	Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U and Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii76–iii82.	—
5.4.1-20	—	Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Goulli S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii83–iii92.	—
5.4.1-21	—	McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G and Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012; 159: 405-426.	—
5.4.1-22	—	Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al., Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit. 2005; 27: 785–792.	—
5.4.1-23	—	Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al., McLaughlin P, Shen D. Association of serum rituximab (IDEC–C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low–grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1998; 9: 995–1001.	—
5.4.1-24	—	Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, et al., A sequence of immunochemotherapy with rituximab, mobilization of in vivo purged stem cells, high-dose chemotherapy and autotransplant is an effective and non-toxic treatment for advanced follicular and mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2002; 116: 229–235.	—
5.4.1-25	—	Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al., Rituximab (IDEC–C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. Ther Drug Monit. 2000; 22: 295–301.	—
5.4.1-26	—	Darwish M, Burke JM, Hellriegel E, Robertson P Jr, Phillips L, Ludwig E, et al. An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73: 1119–1127.	—
5.4.1-27	—	Owen JS, Melhem M, Passarell JA, D'Andrea D, Darwish M, Kahl B. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2010; 66: 1039–1049.	—

5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌	
5.4.2-1	—	Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al., Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit. 2005; 27: 785–792.	—
5.4.2-2	—	Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, *et al*., McLaughlin P, Shen D. Association of serum rituximab (IDEC–C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low–grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1998; 9: 995–1001.	—
5.4.2-3	—	Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, et al., A sequence of immunochemotherapy with rituximab, mobilization of in vivo purged stem cells, high-dose chemotherapy and autotransplant is an effective and non-toxic treatment for advanced follicular and mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2002; 116: 229–235.	—
5.4.2-4	—	Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al., Rituximab (IDEC–C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. Ther Drug Monit. 2000; 22: 295–301.	—

5.4.2-5	—	Owen JS, Melhem M, Passarell JA, D'Andrea D, Darwish M, Kahl B. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2010; 66: 1039–1049.	—
5.4.2-6	—	Darwish M, Burke JM, Hellriegel E, Robertson P Jr, Phillips L, Ludwig E, et al., An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73: 1119–1127.	—
5.4.2-7	—	National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) : Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).	—
5.4.2-8	—	衛研発 第3395号（平成15年8月28日）リツキシマブ審査報告書	—
5.4.2-9	—	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.	—
5.4.2-10	—	Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. Nat Clin Pract Oncol. 2006; 3: 406-407.	—

5.4.3 「5.3 試験報告書及び関連情報」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌	
5.4.3-1	—	Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-586.	—
5.4.3-2	—	Czuczman MS, Grillo-Lopez A, White CA, Saleh M, Gordon LI, LoBuglio A, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 1999;(17):1268-1276.	—
5.4.3-3	—	Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2009;27(8):1202-1208.	—
5.4.3-4	—	Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: The first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. Curr Pharm Biotechnol 2000;1:1-9.	—
5.4.3-5	—	Herold M, Schulze A, Mantovani L, Franke A, Freund M, Ismer B, et al. BOP versus COP in advanced low grade non-Hodgkin's lymphomas - results of a randomized multicenter study. Blood 1999;94(Abstract 4382):262b.	—
5.4.3-6	—	Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, Hossfeld D, Lengfelder E, Metzner B, et al. The addition of rituximab (R) to combination therapy (CT) significantly improves the treatment of mantle cell lymphomas (MCL): Results of two prospective randomized studies by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2002;100(92a):Abstract 339.	—

5.4.3-7	—	Hiddemann W, Forstpointer R, Schmitz N, Metzner B, Lengfelder E, Harder H, et al. The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: Results of two prospective randomized studies of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [abstract]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004;104:abstract.	—
5.4.3-8	—	Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725-3732.	—
5.4.3-9	—	Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70(3):659-663.	—
5.4.3-10	—	Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, Rieth A, Herold M, Schulze A, et al. Multicentric prospective randomized trial of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in 136 patients with multiple myeloma [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:abstract.	—
5.4.3-11	—	Robinson KS, Williams ME, Van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26(27):4473-4479.	—
5.4.3-12	—	Rummel M, von Gruenhagen U, Niederle N, Ballo H, Weidmann E, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112(Abstract 2596).	—
5.4.3-13	—	Rummel M, von Grunhagen U, Niederle N, Rothmann F, Ballo H, Weidmann E, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphomas - First interim results of a randomized phase III study of the STIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:385.	—
5.4.3-14	—	Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:3383-3389.	—
5.4.3-15	—	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized Phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114:405.	—

5.4.3-16	—	Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2010;377:42-51.	—
5.4.3-17	—	von Minckwitz G, Chernozemsky I, Sirakova L, Chilingirov P, Souchon R, Marschner N, et al. Bendamustine prolongs progression-free survival in metastatic breast cancer (MBC): a phase III prospective, randomized, multicenter trial of bendamustine hydrochloride, methotrexate and 5-fluorouracil (BMF) versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) as first-line treatment of MBC. Anticancer Drugs 2005;16(8):871-7.	—
5.4.3-18	—	Wilson WH. Chemotherapy sensitization by rituximab: Experimental and clinical evidence. Semin Oncol 2000;27(6 (Suppl 12)):30-6.	—
5.4.3-19	—	FDA. Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials. 2010.	—
5.4.3-20	—	Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204-210.	—
5.4.3-21	—	Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105:1417-1423.	—
5.4.3-22	—	Rothman M, Li N, Chen G, Chi G, Temple R, Tsou H-H. Design and analysis of noninferiority mortality trials in oncology. Stat Med 2003;22:239-264.	—
5.4.3-23	—	Schultz H, Bohlius J, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-714.	—