14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした３つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした２つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2]。

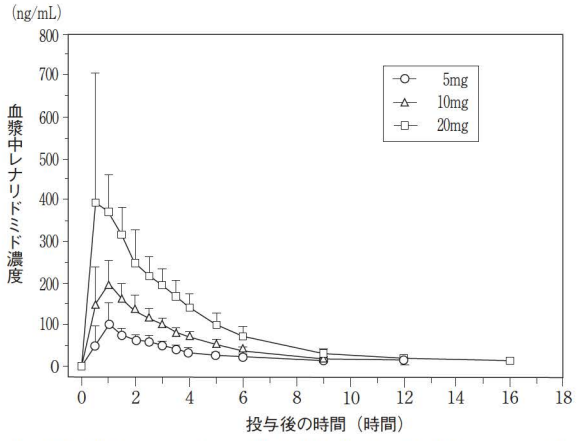
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤３用量（5mg[注]、10mg、20mg[注]）を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約２～３時間であった[4、5]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg[注]（７例）	10mg（７例）	20mg[注]（７例）
C_{max}（ng/mL）	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞}（ng·h/mL）	345±59	727±115	1462±174
t_{max}（h）	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg[注]及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約２～３時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4、6]。

薬物動態パラメータ

用量	10mg[注]（３例）		25mg（６例）	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max}（ng/mL）	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{τ}（ng·h/mL）	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max}（h）	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

５番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-１リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（６例）	反復投与（５例）
C_{max}（ng/mL）	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ}（ng·h/mL）	925±344[a]	936±355
t_{max}（h）	2.52（1.00, 5.95）	2.93（1.00, 4.00）
$t_{1/2}$（h）	3.33±0.81[a]	3.70±1.20

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
a：５例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4、7]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（６例）	反復投与（５例）
C_{max}（ng/mL）	503±80.8	498±91.3
AUC_{τ}（ng·h/mL）	2755±1078	2868±1033
t_{max}（h）	1.06（0.92, 2.00）	1.03（1.00, 2.17）
$t_{1/2}$（h）	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20％、約50％低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[8、9]（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[10、11]（外国人データ）。[1.4、8.1、9.4.2 参照]

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[12]（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に［^{14}C］レナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82％の放射能が未変化体として尿中に排泄された[12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

＊16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約３～５倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[13)、14)]（外国人データ）。［7.1、9.2 参照］

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常（７例）	軽症（５例）	中等症（６例）	重症（透析不要）（６例）	重症（透析必要）（６例）
C_{max}（ng/mL）	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_∞（ng·h/mL）	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max}（h）	1.0 (0.50, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.50, 1.5)	1.5 (0.50, 2.0)	1.3 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$（h）	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値
正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCL_{cr}値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CL_{cr}）		
	中等症 30≦CL_{cr}<60mL/min	重症（透析不要） CL_{cr}<30mL/min	重症（透析必要） CL_{cr}<30mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、２サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを２日に１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）
５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤 5mgを１日１回投与	本剤2.5mgを１日１回投与[a]	本剤2.5mgを１日１回投与[b]（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを２日に１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、２サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤 5mgを１日１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a：本剤 5mgを２日に１回投与とすることもできる。
b：本剤 5mgを週３回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

＊16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]１日１回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_∞は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[15)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（６例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[6)、16)]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg１日２回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[17)]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[17)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（１日量）は１日１回25mg（多発性骨髄腫）、１日１回10mg（５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）、１日１回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、１日１回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3％［95％信頼区間：68.4, 98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[18)]。

安全性評価症例26例中25例（96.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2％）、好中球減少症７例（26.9％）、便秘６例（23.1％）、血小板減少症６例（23.1％）、貧血５例（19.2％）、白血球減少症５例（19.2％）、皮膚乾燥３例（11.5％）、そう痒症３例（11.5％）、斑状丘疹状皮疹３例（11.5％）、口内炎３例（11.5％）、味覚異常３例（11.5％）、倦怠感３例（11.5％）であった[18)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回40mg（75歳を超える患者には20mg）を１、８、15、22日目に経口投与する。

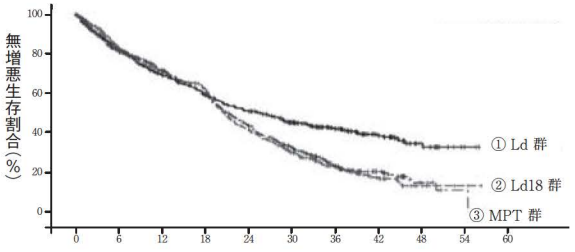
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、１サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン 2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、１サイクル：42日）投与したMPT群の３群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[19)]。

有効性成績の要約（2013年５月24日データカットオフ）

	Ld群（535例）	Ld18群（541例）	MPT群（547例）
PFS			
イベント発生者数(%)	278（52.0）	348（64.3）	334（61.1）
中央値[a]（ヵ月）［95％信頼区間］[b]	25.5 ［20.7, 29.4］	20.7 ［19.4, 22.0］	21.2 ［19.3, 23.2］
ハザード比[c]［95％信頼区間］	0.72 ［0.61, 0.85］		
p値(Log-rank検定)	0.00006		
OS			
死亡患者数（％）	173（32.3）	192（35.5）	209（38.2）
中央値[a]（ヵ月）［95％信頼区間］[b]	55.1 ［55.1, NE］	53.6 ［47.0, NE］	48.2 ［44.3, NE］
ハザード比[c]［95％信頼区間］	0.78 ［0.64, 0.96］		
p値（Log-rank検定）	0.01685		

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95％信頼区間
c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例（90.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例（31.8％）、貧血125例（23.5％）、便秘119例（22.4％）、下痢112例（21.1％）、疲労107例（20.1％）、血小板減少症86例（16.2％）、末梢性感覚ニューロパチー 85例（16.0％）、発疹73例（13.7％）、無力症60例（11.3％）、筋痙縮57例（10.7％）、白血球減少症56例（10.5％）、錯感覚56例（10.5％）であった。

Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6％）、便秘127例（23.5％）、疲労126例（23.3％）、貧血118例（21.9％）、下痢84例（15.6％）、発疹81例（15.0％）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1％）、血小板減少症75例（13.9％）であった[19]。

注1）本剤の用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回40mg（75歳を超える患者には20mg）を１、８、15、22日目に経口投与する。

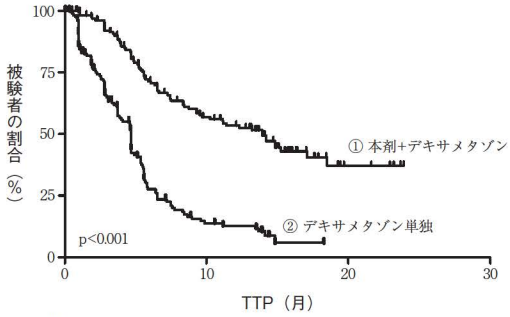
17.1.3 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[20)、21)]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年６月７日データカットオフ）

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
TTP		
イベント発生者数(%)	73（41.2）	120（68.2）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	60.1［41.1, 80.0］	20.1［16.1, 21.1］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.285［0.210, 0.386］	
p値(Log-rank検定)	< 0.001	
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［NE］	103.7［82.6, NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.499［0.330, 0.752］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤＋デキサメタゾン群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	177	67	5	1
②	176	15	1	1

TTPのKaplan-Meier曲線

本剤＋デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例（92.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例（40.7％）、疲労57例（32.2％）、便秘38例（21.5％）、筋痙攣34例（19.2％）、不眠症34例（19.2％）、血小板減少症33例（18.6％）、貧血32例（18.1％）、下痢28例（15.8％）、悪心23例（13.0％）、発疹23例（13.0％）、浮動性めまい22例（12.4％）、味覚異常22例（12.4％）、末梢性浮腫22例（12.4％）、霧視22例（12.4％）、頭痛20例（11.3％）、深部静脈血栓症19例（10.7％）、振戦18例（10.2％）であった[20)、21)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回40mgを１～４日、９～12日、17～20日目に経口投与する。これを４サイクル繰り返す。５サイクル目以降は、１日１回40mgを各サイクルの１～４日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象[注1)]とした第Ⅲ相試験（MDS-004試験）を実施し、赤血球輸血依存からの離脱[注2)]を評価した。その結果、プラセボ群の51例中３例（5.9％）、5mg[注3)]群の46例中19例（41.3％）、10mg群の41例中23例（56.1％）が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg[注3)]群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった[22)]。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群（有効性評価症例）	プラセボ群（51例）	5mg[注3)]群（46例）	10mg群（41例）
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数（%）	３例（5.9%）	19例（41.3%）	23例（56.1%）

10mg群の安全性評価症例69例中66例（95.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4％）、血小板減少症33例（47.8％）、そう痒症18例（26.1％）、下痢13例（18.8％）、便秘９例（13.0％）、疲労７例（10.1％）であった[22)]。

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
- ５番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
- IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- 赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
- 骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- 白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

注3）本剤の承認用法・用量は「１日１回10mgを21日間連日経口投与した後、７日間休薬する。これを１サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象[注)]とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3％［95％信頼区間：23.4％, 63.1％］（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型７例、予後不良因子を有する慢性型４例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3％（5/15例）、リンパ腫型57.1％（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0％（2/4例）であった[23)、24)]。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数（％）	完全奏効	４例（15.4％）
	不確定完全奏効	１例（3.8％）
	部分奏効	６例（23.1％）
	病勢安定	８例（30.8％）
	病勢進行	７例（26.9％）
部分奏効以上の効果を示した患者数（奏効率）		11例（42.3％）
［奏効率の95％信頼区間］		［23.4％, 63.1％］

安全性評価症例26例中26例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9％）、好中球減少症19例（73.1％）、リンパ球減少症18例（69.2％）、貧血14例（53.8％）、白血球減少症13例（50.0％）、C-反応性蛋白増加10例（38.5％）、低アルブミン血症９例（34.6％）であった[23)、24)]。

注）ATLL-002試験対象患者の詳細
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
- １種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

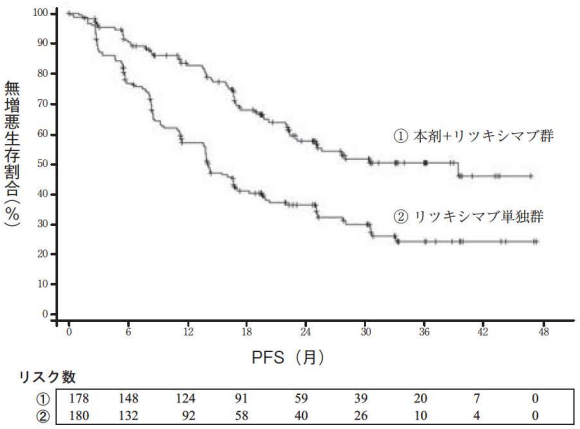
＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1)]＋リツキシマブ[注2)]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3)]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95％信頼区間］：0.40［0.29, 0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95％信頼区間］：1.00［0.47, 2.13］）[25)]。

有効性成績の要約（2018年６月22日データカットオフ）

	本剤＋リツキシマブ群（178例）	リツキシマブ単独群（180例）
PFS[注3)]		
イベント発生者数（％）	68（38.2）	115（63.9）
中央値[a]（ヵ月）［95％信頼区間］[b]	39.4［22.9, NE］	14.1［11.4, 16.7］
ハザード比[c]［95％信頼区間］	0.46［0.34, 0.62］	
p値（層別Log-rank検定）[d]	<0.0001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95％信頼区間
c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≤２年、＞２年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤＋リツキシマブ群のハザードの比
d：上記の３つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値　有意水準片側2.5％
NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤＋リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7％）、白血球減少症34例（19.3％）、下痢34例（19.3％）、便秘28例（15.9％）、疲労26例（14.8％）、血小板減少症24例（13.6％）、貧血22例（12.5％）、腫瘍フレア19例（10.8％）であった[25)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。
注2）リツキシマブの用法・用量は28日を１サイクルとし、375mg/m^{2}をサイクル１では1、8、15、22日目に、サイクル２～５では各サイクルの１日目に静脈内投与する。
注3）国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[26)、27)]。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[26)、27)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[26)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[26)]。

18.2.4 ５番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[26)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

＊18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[29)]。

18.3 *In vivo*試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

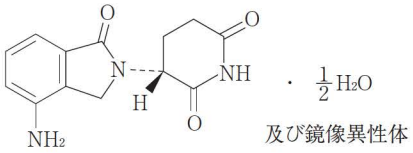
一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）

化　学　名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分　子　式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分　子　量：268.27

化学構造式：



・$\frac{1}{2}H_2O$

及び鏡像異性体

性　　状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。

融　　点：265～270℃

分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20. 取扱い上の注意

20.1.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。

20.1.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫、５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

21.4 国内での治験症例が極めて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。

22. 包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×１］

〈レブラミドカプセル 5mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×１］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×４］

＊23. 主要文献

1）セルジーン株式会社：RevMate®（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）
2）社内資料：レナリドミドの外国臨床試験（悪性腫瘍の発現状況）
3）Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
4）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（健康成人・患者）
5）CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.6）
6）CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.11）
7）CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年３月２日、CTD2.7.6.1）
8）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
9）CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.1）
10）Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
11）CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.8）
12）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（代謝、排泄）
13）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（腎機能別）
14）CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.12）
15）CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.14）
16）Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
17）社内資料：レナリドミドとP糖タンパク阻害薬との相互作用の検討
18）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
19）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
20）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
21）CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年６月25日、CTD2.7.6.15）
22）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（骨髄異形成症候群）
23）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（成人T細胞白血病リンパ腫）
24）CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年３月２日、CTD2.7.6.3）
25）CC-5013-NHL-007試験（承認年月：2020年２月、CTD2.7.6.1）
26）社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
27）Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
28）薬理試験の概要文（承認年月日：2017年３月２日、CTD2.6.2）
29）薬理試験の概要文（承認年月：2020年２月、CTD2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルジーン株式会社　おくすり相談室
〒100-7010　東京都千代田区丸の内二丁目７番２号
TEL　0120-786702
FAX　0120-786703
受付時間　9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）
セルジーン株式会社ホームページ　https://www.celgene.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Celgene　セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00488
販売開始	2018年8月

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤　ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ガザイバ®点滴静注1000mg
GAZYVA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、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すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
有効成分	1バイアル（40.0mL）中 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注)　1000mg
添加剤	1バイアル（40.0mL）中 トレハロース水和物　3632.0mg L-ヒスチジン　57.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　89.6mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール　8.0mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微褐色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

CD20陽性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
　3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
　3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合
　4週間を1サイクルとし、6サイクル

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。

7.2 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。

7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

7.4 50mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。

7.5 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	－

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.6参照]

8.2 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的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。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.5、11.1.3参照]

8.3 血小板減少があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者

免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.2 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.6参照]

9.1.3 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.4 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.6 腫瘍量の多い患者

Infusion reactionがあらわれ、重篤化させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（カニクイザル）において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
降圧剤	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（60.2%）

アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、初回投与時の本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く認められているが、それ以降や、2回目投与以降の本剤投与時にも認められている。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。[9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（0.9%）

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4参照]

11.1.3 好中球減少、白血球減少

好中球減少(43.0%)、発熱性好中球減少(6.2%)、白血球減少(8.4%)があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されている。[8.2、9.1.5参照]

11.1.4 血小板減少（10.5%）

血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。また、出血により死亡に至る可能性がある。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 感染症（35.2%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1参照]

11.1.6 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

死亡に至る可能性もある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

11.1.8 心障害（頻度不明）

不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されている。[9.1.3参照]

11.1.9 消化管穿孔（0.1%）

11.1.10 間質性肺疾患（0.4%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満	頻度不明
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗	
眼			結膜炎	眼充血
肝臓		ALT上昇	AST上昇	
血液		貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害	リンパ節痛
消化器	悪心(43.6%)、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核	大腸炎
循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸	
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏	
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病	
その他	疲労(28.7%)、発熱(24.0%)、悪寒	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙縮、注射部位疼痛、糖尿病、疼痛、排尿困難、尿失禁	骨痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから40mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250mLとすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

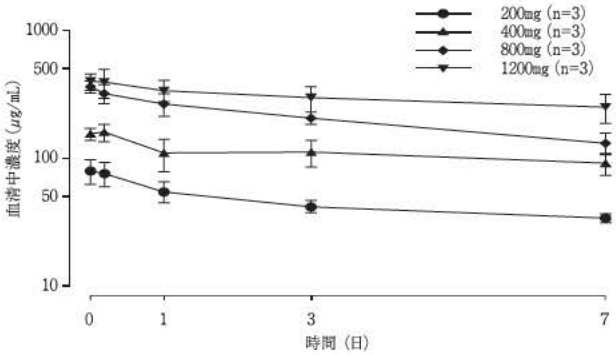
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤200、400、800及び1200mg[注]を点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC_{last}及びC_{max}は200～1200mgの用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス(CL)及び消失半減期($t_{1/2}$)は投与量によらず同程度の値を示した[1]。

単回投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量(mg)	例数	AUC_{last}(μg·day/mL)	C_{max}(μg/mL)	CL(mL/day)	$t_{1/2}$(day)
200	3	305±39.5	79.0±17.2	257±12.6	9.65±2.00
400	3	768±109	157±24.4	220±49.0	10.9±1.80
800	3	1470±297	358±37.2	347±82.4	6.11±0.617
1200	3	1970±624	415±81.7	248±155	14.5±8.87

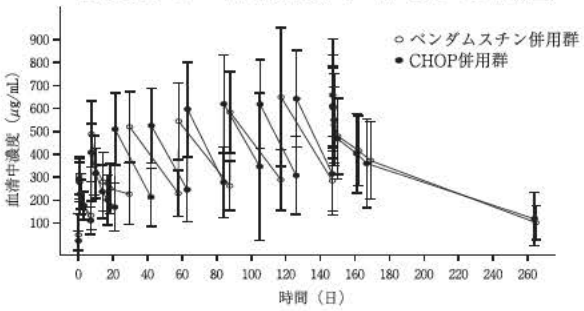
AUC_{last}：投与後7日までのAUC　（平均値±標準偏差）

注）承認された用量は1000mgである。

16.1.2 反復投与時

未治療CD20陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法（CHOP又はベンダムスチン）併用下で本剤を、1サイクル3週間を最大8サイクル又は1サイクル4週間を最大6サイクルにわたって点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。なお、本剤はサイクル1の1日目及び8日目、以降は各サイクルの1日目に1000mgを点滴静注した[注](外国人における成績)。

反復投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC_{last}(μg·day/mL)	C_{max}(μg/mL)	CL(mL/day)	$t_{1/2}$(day)
CHOP	サイクル1の1日目	27	1310±380	324±82.7	-*	-*
	サイクル1の8日目	31	3640±1640	406±128	-*	-*
	サイクル8	28	20700±8300	638±223	126±33.6	37.2±11.6
ベンダムスチン	サイクル1の1日目	32	1249±427	314±88.2	-*	-*
	サイクル1の8日目	34	5750±2580	502±151	-*	-*
	サイクル6	30	22700±12700	646±183	97.9±34.3	39.0±12.7

-* 算出せず　（平均値±標準偏差）

注）承認された用法及び用量は、導入療法では1サイクル目の1、8、15日目、2サイクル目以降の1日目、維持療法では2カ月に1回の1000mgの点滴静注である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO21223試験[GALLIUM試験]）

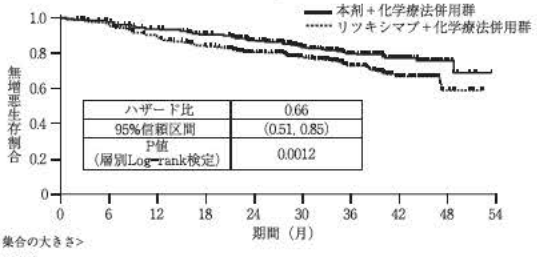
未治療のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者1401例（日本人129例を含む）を対象に、リツキシマブ＋化学療法（CHOP[注1]、CVP[注2]又はベンダムスチン[注3]）併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤1000mgを3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mg又はリツキシマブ375mg/m^{2}を2カ月毎に2年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者1202例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51～0.85］、［層別Log-rank検定：P＝0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月～推定不能］であった[3]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象595例（日本人65例を含む）において、565例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった。

注1）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^{2}を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。

注2）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^{2}を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。

注3）4週間を1サイクルとし、ベンダムスチン90mg/m^{2}を各サイクルの1日目及び2日目に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

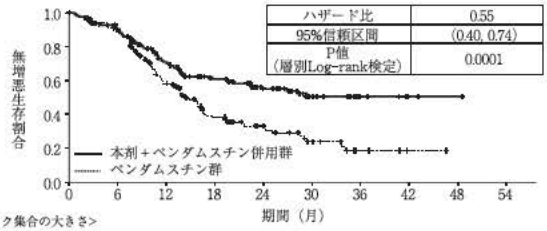
本剤+化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

17.1.2 海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GAO4753g試験[GADOLIN試験]）

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン120mg/m^{2}を4週間毎に各サイクルの1日目及び2日目に投与[注4]し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤1000mgを4週間毎に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。併用するベンダムスチンは90mg/m^{2}を各サイクルの1日目及び2日目に投与した。導入療法期間は6サイクルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.40～0.74］、［層別Log-rank検定：P＝0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者321例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[4]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象164例において、156例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった。

注4）ベンダムスチン単独投与における国内承認用法・用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/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。

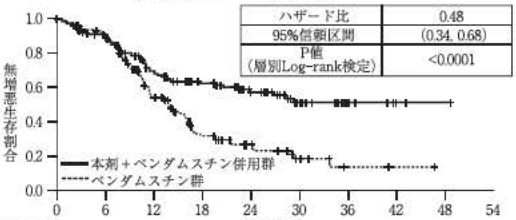
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（低悪性度非ホジキンリンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	194	157	106	75	47	27	7	2	1
ベンダムスチン	202	149	86	42	26	13	4	1	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（濾胞性リンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	155	120	79	61	38	20	6	2	1
ベンダムスチン	166	122	66	29	17	7	2	1	

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であり、ヒトCD20に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[5)-7)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、CD20陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来RL細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
（Obinutuzumab（Genetical Recombination））
（JAN）

本　質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル-糖タンパク

エーザイ株式会社

質4-β-N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖1,3-1,6-α-マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000～150,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

40mL×1バイアル

23．主要文献

1）Ogura M, et al. Cancer Sci. 2013;104:105-10.
2）海外第Ⅰb相試験（BO21000試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21223試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
4）海外第Ⅲ相比較試験（GAO4753g試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.2）
5）Mössner E, et al. Blood. 2010;115:4393-402.
6）Herter S, et al. Mol Cancer Ther. 2013;12:2031-42.
7）マクロファージ/単球によるADCC/ADCP活性（2018年7月2日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.3（3））

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
電話 075-321-9064
Fax 075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュ グループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

26.2 販売

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

タゼメトスタット

＊＊2020年12月改訂（第10版）
＊2019年３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25mg
トレアキシン®点滴静注用100mg

TREAKISYM® Injection　ベンダムスチン塩酸塩

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	22800AMX00700000	22200AMX00964000
	薬価収載	2016年11月	2010年12月
	販売開始	2017年１月	2010年12月
＊	効能追加	2019年３月	
	国際誕生	2010年７月	

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

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

＊【効能又は効果】

1.低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2.慢性リンパ性白血病

3.腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

《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

(1) 抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

2.マントル細胞リンパ腫

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

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

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

4.腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

《用法及び用量に関連する使用上の注意》

(1) 抗CD20抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗CD20抗体の添付文書を熟読すること。

(2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、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/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³以上

エーザイ株式会社

投与間隔又は投与量の調節		指標
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	好中球数 500/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	
	・前サイクル投与量 120mg/m²の場合： 90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m²の場合： 60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m²の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	・前サイクル投与量 100mg/m²の場合： 75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m²の場合： 50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m²の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

(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： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	Grade 3[注2]以上の非血液毒性
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	
	・前サイクル投与量 120mg/m²の場合： 90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m²の場合： 60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m²の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	・前サイクル投与量 100mg/m²の場合： 75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m²の場合： 50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m²の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注2：NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1日用量の調製方法
100mg製剤の場合には1バイアルあたり 40mL、 25mg製剤の場合には1バイアルあたり 10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250mLに調製すること。

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

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、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、心不全、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図ST-T部分異常、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症	
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	

	10%以上	10%未満	頻度不明[注3]
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280mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280mg/m²を投与した患者4例中3例で、投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT延長（1例）、洞性頻脈（1例）、ST及びT波の偏位（2例）、左脚前枝ブロック（1例）等であった。

(2) 処置

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

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。

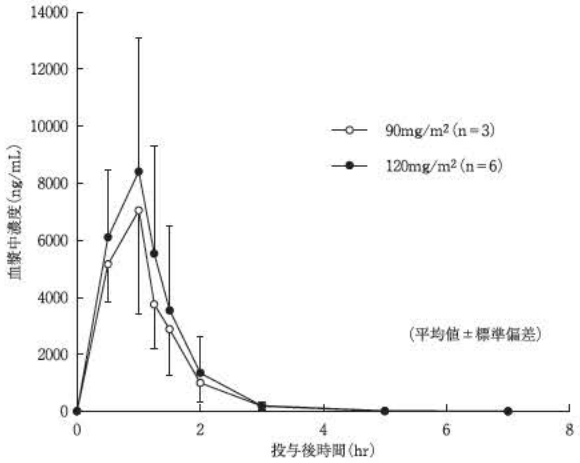
【薬物動態】

1．血漿中濃度[1)]

日本人患者に、本剤 90又は 120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC0-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）



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 120mg/m²/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 120mg/m²/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 120mg/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60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤 120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった（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	11854 ±10590
肝機能障害注5	12	39.6 ±4.0	9693 ±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 0.5~2.0mg/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]＞

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫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) 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（20L1002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 90mg/m²をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ 375mg/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 中央値(月)（95%信頼区間）	61.4（45.3-NA）	31.3（25.4-40.7）
ハザード比（99%信頼区間） P値注10	0.607（0.43-0.86） p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)注9 中央値(月)（95%信頼区間）	N=182注11 30.6（23.6-33.3）	N=171注11 23.3（16.5-26.0）
ハザード比（99%信頼区間） P値注10	0.735（0.5-1.08） p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)（95%信頼区間）	NA（NA-NA）	NA（NA-NA）
ハザード比（95%信頼区間） P値注10	0.846（0.61-1.17） 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 90mg/m²をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375mg/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 375mg/m²、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m²（最大 2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン（国内未承認）100mg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) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

＜国際共同第3相臨床試験成績（GALLIUM試験）[10]＞

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例（日本人129例を含む）を対象とした非盲検無作為化比較試験注12の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と化学療法注13（CHOP注14、CVP注15又は本剤注16）との併用注17（オビヌツズマブ/化学療法群）とリツキシマブと化学療法との併用注18（対照群）を比較した。

濾胞性リンパ腫患者注19（1,202例、日本人123例を含む）において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51~0.85］、［層別Log-rank検定：P=0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］はオビヌツズマブ/化学療法群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月~推定不能］であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.61［0.43~0.86］であった。

注12：導入療法期（最大8サイクル）と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。
注13：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。
注14：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1~5に経口投与。
注15：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1~5に経口投与。
注16：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。
注17：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注18：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m²を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m²を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注19：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

(4) 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

＜海外第3相臨床試験成績（GADOLIN試験）[11]＞

リツキシマブ治療抵抗性注20のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験注21の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用注22（本剤/オビヌツズマブ併用群）と本剤単独投与注23（対照群）を比較した注19。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.40~0.74］、［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月~推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8~16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者注19 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34~0.68］であった。

注20：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。
注21：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。
注22：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2~6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注23：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である（【用法及び用量】の項参照）。

(5) 慢性リンパ性白血病

＜海外第3相臨床試験成績（02CLL Ⅲ試験）[12]＞

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（100mg/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24（0.8mg/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カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（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26] N=139	クロラムブシル群[注27] N=125
最良総合効果 奏効率[注25]	67.6%	39.2%
オッズ比（95%信頼区間）	0.3005（0.1799-0.5020）	
P値[注28]	p<0.0001	
PFS 中央値(月)（95%信頼区間）	21.7カ月（18.7-25.9）	9.3カ月（8.6-11.7）
P値[注29]	p<0.0001	

注24：国内未承認
注25：NCI-WGの基準（CR＋PR）
注26：4週間を1サイクルとし、本剤 100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注27：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル 0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注28：優越性検定でのP値
注29：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[13),14)]

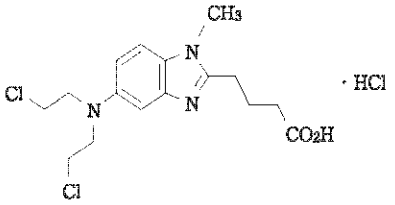
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)及び前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID及びSCID-Beigeマウスの皮下に、それぞれDOHH-2及びHG-3細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

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[15)]、p53依存性[16),17)]及び非依存性[18),19)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[15)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

【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
100mg：1包装あたり1バイアル

**【主 要 文 献】

1) 社内資料：薬物動態〔国内第1相臨床試験（2006001試験）〕（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1）
2) 社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験（KLG/06試験）〕（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5）
3) 社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験（DM-2008-006試験）〕（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5）
4) Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos., 33, 984（2005）
5) Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos., 37, 292（2009）
6) 社内資料：薬物動態〔海外臨床試験（98B03試験）〕（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8）
7) Ohmachi K. et al.：Cancer Sci., 101, 2059（2010）
8) Ogura M. et al.：Int. J. Hematol., 105, 470（2017）
9) 社内資料：海外第3相臨床試験（NHL 1-2003試験）（承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1）
10) Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med., 377, 1331（2017）
11) Sehn LH. et al.：Lancet Oncol., 17, 1081（2016）
12) 社内資料：海外第3相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1）
13) 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〕（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7）
14) 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〕（承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.6.2.2.1.1）
15) Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs, 7, 415（1996）
16) Leoni L. M. et al.：Clin. Cancer Res., 14, 309（2008）
17) Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245（2008）
18) Roue G. et al.：Clin. Cancer Res., 14, 6907（2008）
19) Alonso R. et al.：Blood, 114, 1563（2009）

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

シンバイオ製薬株式会社　医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

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

TRA-10-14-20L
エーザイ株式会社

**2015年６月改訂（第15版）
*2013年１月改訂

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21900AMY00009
薬価収載	2007年６月
販売開始	2007年７月
国際誕生	1991年４月

0615-08303　D9000903L

劇　薬
処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤

フルダラ®錠 10mg

Fludara®
フルダラビンリン酸エステル錠

【貯法】室温保存
【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【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、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
(2)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用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、肝機能・腎機能検査等）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」の項参照］
(3)遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］
(4)致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。
(5)放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
(6)ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。［「禁忌」、「相互作用」の項参照］
なお、本剤使用にあたっては、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)重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24時間蓄尿により測定＞が30mL/分未満の患者）［本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(3)ペントスタチンを投与中の患者［「警告」、「相互作用」の項参照］
(4)フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］
(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	フルダラ錠10mg
成分・含量	１錠中、フルダラビンリン酸エステル10mg含有
添加物	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	うすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠
外形（識別コード）	
長径（mm）	10.8
短径（mm）	4.2
厚さ（mm）	3.3
重さ（mg）	154

【効能・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
●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

■効能・効果に関連する使用上の注意
慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

【用法・用量】

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m^2（体表面積）を１日１回５日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。
なお、体表面積により、次の投与量を１日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。

体表面積※（m^2）	１日用量（１日あたりの錠数）
0.89－1.13	40mg（４錠）
1.14－1.38	50mg（５錠）
1.39－1.63	60mg（６錠）

エーザイ株式会社

体表面積※（m^2）	1日用量（1日あたりの錠数）
1.64－1.88	70mg（7錠）
1.89－2.13	80mg（8錠）
2.14－2.38	90mg（9錠）

※：小数点以下2桁に四捨五入

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

＜減量の目安＞

	クレアチニンクリアランス（mL/分）			1日用量（1日あたりの錠数）
	70	50	30	
体表面積（m^2）	0.45－0.73	0.53－0.86	0.65－1.05	20mg（2錠）
	0.74－1.01	0.87－1.20	1.06－1.47	30mg（3錠）
	1.02－1.30	1.21－1.54	1.48－1.88	40mg（4錠）
	1.31－1.58	1.55－1.88	1.89－2.30	50mg（5錠）
	1.59－1.87	1.89－2.21	2.31－2.71	60mg（6錠）
	1.88－2.16	2.22－2.55	2.72－3.13	70mg（7錠）
	2.17－2.44	2.56－2.89	3.14－3.54	80mg（8錠）

(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、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

＜投与量調整の目安＞

●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

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数1,200/mm^3以上及び血小板数75,000/mm^3以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 ・1週後までに回復した場合は40mg/m^2/日で投与を継続する。 ・2週後までに回復した場合は30mg/m^2/日に減量する。 ・2週後までに回復しなかった場合は投与を中止する。

●慢性リンパ性白血病

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数1,000/mm^3以上及び血小板数100,000/mm^3以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 ・2週後までに回復した場合は40mg/m^2/日で投与を継続する。 ・2週後までに回復しなかった場合、 －好中球数500/mm^3以上、及び血小板数50,000/mm^3以上であれば30mg/m^2/日に減量する。 －好中球数500/mm^3未満、又は血小板数50,000/mm^3未満であれば20mg/m^2/日に減量する。

(3)国内臨床試験において、本剤の6クールを超える投与での低悪性度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有効性及び安全性は確認されていない[「臨床成績」の項参照]。6クールを超えて投与を行う場合には、投与継続について慎重に判断すること。

【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)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分の患者）［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

(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。］

(3)肝障害のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.重要な基本的注意

(1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用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、肝機能・腎機能検査等）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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[「その他の注意」の項参照]

(2)遷延性のリンパ球減少（特にCD4陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴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、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。

(3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「その他の注意」の項参照]

**(4)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、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又は劇症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。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン（コホリン）	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

4.副作用

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床試験における総症例64例中、64例(100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な自他覚症状は悪心26例(40.6%)、食欲不振23例(35.9%)、疲労22例(34.4%)、下痢20例(31.3%)、血尿15例(23.4%)、頭痛15例(23.4%)、上気道炎13例(20.3%)、便秘13例(20.3%)、発疹12例(18.8%)、鼻咽頭炎10例(15.6%)等であった。

主な臨床検査値異常はリンパ球減少62例(96.9%)、白血球減少62例(96.9%)、好中球減少61例(95.3%)、ヘモグロビン減少42例(65.6%)、赤血球減少39例(60.9%)、血小板減少35例(54.7%)、CRP上昇29例(45.3%)、ALT(GPT)上昇27例(42.2%)、AST(GOT)上昇24例(37.5%)、LDH上昇23例(35.9%)、総ビリルビン上昇17例(26.6%)、高尿酸血症15例(23.4%)、ALP上昇12例(18.8%)、γ-GTP上昇12例(18.8%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1) **骨髄抑制**(頻度不明):汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、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。

2) **間質性肺炎**(頻度不明):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、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) **精神神経障害**(頻度不明):錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **腫瘍崩壊症候群**(頻度不明):腫瘍崩壊症候群(初期症状:側腹部痛、血尿)があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、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(本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること)。

5) **重症日和見感染(頻度不明):敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。

6) **自己免疫性溶血性貧血**(頻度不明):致命的な自己免疫性溶血性貧血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直ちに投与を中止し、輸血(放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

7) **自己免疫性血小板減少症**(頻度不明):自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **赤芽球癆**(頻度不明):赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) **脳出血、肺出血、消化管出血**(頻度不明):脳出血、肺出血、消化管出血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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **出血性膀胱炎**(頻度不明):出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿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。

11) **重篤な皮膚障害**(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell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。

12) **心不全**(頻度不明):心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明):進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳	アレルギー性鼻炎、喘鳴、呼吸困難	呼吸障害、低酸素(症)
消化器	悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎	腹痛、消化不良、嘔吐	口唇疱疹
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、感覚減退(しびれ)		脱力感、下肢知覚異常、手指感覚異常、視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、錯感覚[注]
循環器	不整脈、動悸	浮腫	脈拍数増加
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、ウロビリン尿		黄疸
皮膚	発疹、表皮剥離	皮膚瘙痒症	

	5％以上	5％未満	頻度不明
腎臓	高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇	BUN上昇、低カルシウム血症	高リン酸血症
泌尿器			尿中結晶
その他	CRP上昇、疲労、発熱、体重減少	腰痛、筋肉痛、神経痛、味覚異常、倦怠感、多汗、潮紅	疼痛、水痘、悪寒、無力症注)、インフルエンザ様症状注)、末梢性浮腫注)、四肢痛注)、粘膜障害

注)外国の臨床試験で報告された有害事象

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、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分に検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中に注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。]

(2)授乳中の女性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。[動物実験で乳汁中に移行することが認められている。]

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

徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした注射剤での臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意

(1)フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン･バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

(2)注射剤による治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

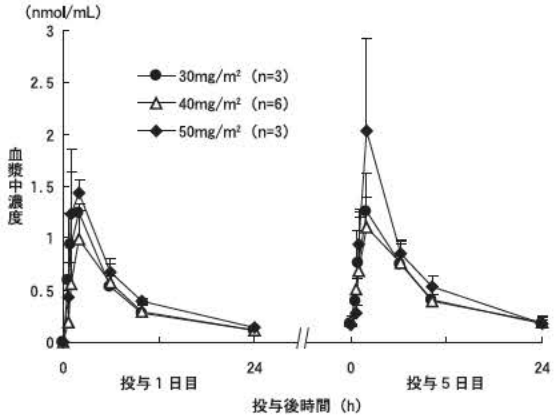
(3)低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に本剤を用いて実施した第Ⅱ相臨床試験において、白血球数が最低値に至るまでの期間(クールごとの中央値)は8～14日、好中球数は15～21日、リンパ球数は7日、ヘモグロビンは14～21日、血小板数は14～15日であり、回復までの期間(最低値から、各クール投与開始前のグレードへ改善するまでの期間、クールごとの中央値)は、白血球数：8～14日、好中球数：7～8日、リンパ球数：7～15日、ヘモグロビン：6.5～8日、血小板数：7～11日であった。また、全クールを通じての最低値はそれぞれ、49.5日、61.5日、68.5日、72.0日及び89.5日と、投与2～3クール目にみられた。

(4)動物実験(ラット、イヌ)において精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。

【薬物動態】

1.薬物動態

日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に本剤30、40及び50mg /m^{2}を1日1回5日間連日経口投与したとき、投与1日目及び5日目の血漿中主代謝物(2F-ara-A)濃度は、30mg /m^{2}の投与5日目の1例を除き、投与1～2時間後に最高値に達した後、二相性に消失し、最終相半減期は8～14時間であった。また、投与5日目のAUCは1日目の1.3～1.4倍に増加した[1]。



[注：本剤の承認用量は1日量40mg /m^2(体表面積)]

2.蛋白結合

最終添加濃度0.2～5 μg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった[2]。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285μg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった[3]。

3.代謝・排泄

経口投与後消化管で吸収され、血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝された後、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される。日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に本剤30、40及び50mg /m^2/日を1日1回5日間連日投与したとき、いずれの投与群においても投与5日後までに累積投与量の約33.1～39.0%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された[1]。

[注：本剤の承認用量は1日量40mg /m^2(体表面積)]

4.腎機能低下患者における動態(参考：静脈内投与)

腎機能低下患者(米国人癌患者、血清クレアチニン濃度≧1.5mg /dL又はクレアチニンクリアランス<70mL/分)に80～260mg /m^{2}の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した[4]。さらに、腎機能低下患者(米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス<70mL/分)に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した[5]。

これらのことから、腎機能低下患者では、血漿中2F-ara-Aの曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度(クレアチニンクリアランス：30～70mL/分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

【臨床成績】

1.国内での臨床試験成績

治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者において、総症例52例を対象に、本剤40mg /m^2/日を5日間連日単独経口投与及び休薬23日間(計28日間)を1クールとして最大6クール実施した国内第Ⅱ相臨床試験での有効性は以下のとおりであった。平均投与クールは4.7クールであった[6]。

	評価症例	完全寛解	部分寛解	奏効率(95%信頼区間)	TTFの中央値(95%信頼区間)
Lg−NHL	46例	14例	16例	65%(50−79%)	8.6ヵ月(6.6−12.0ヵ月)
MCL	6例	0例	1例	17%(0−64%)	6.1ヵ月(4.6−8.7ヵ月)

Lg−NHL：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
MCL：マントル細胞リンパ腫
完全寛解：不確定完全寛解を含む、奏効率：部分寛解以上、
TTF：治療成功期間

2.外国での臨床試験成績

治療歴を有するB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)患者78例を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験及び未治療のB-CLL患者81例を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験での有効性は以下のとおりであった。なお、いずれの試験においても、本剤40mg /m^2/日を5日間連日経口投与及び休薬23日間(計28日間)を1クールとして最大8クール実施した。

	評価症例	完全寛解	部分寛解	奏効率(95%信頼区間)	投与クール最大(平均)
既治療例	78例	14例	26例	51%(40−63%)	8クール(5クール)
未治療例	81例	10例	55例	80.2%(70−88%)	8クール(5.9クール)

奏効率：部分寛解以上[米国国立がん研究所(National Cancer Institute：NCI)規準による全有効性評価対象例での解析]

【薬効薬理】

1.作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する[7~12]。

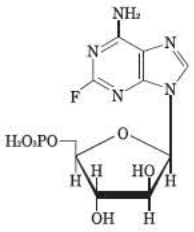
2.抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した[13]。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した[14~16]。(*in vitro*)

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与(L1210、JOK-1)、経口投与(JOK-1)ともに延命効果を示した[17~19]。(*in vivo*)

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：フルダラビンリン酸エステル
(Fludarabine Phosphate)〔JAN〕
化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine
分子式：$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$
分子量：365.21
性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

【取扱い上の注意】

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

【包　装】

錠　剤
10mg PTP包装　10錠(5錠×2)

【主要文献】

1)社内資料(薬物動態，2003) [FDR-08]
2)社内資料(蛋白結合，1997) [FDR-06]
3)Reichelova, V. et al.：J. Liq. Chromatogr. 18：1123(1995) [FDR0026]
4)Malspeis, L. et al.：Semin. Oncol. 17：18(1990) [FDR0025]
5)Williams, G. et al.：Proceedings of the ASCO 17：219a abstract 845(1998) [FDR0024]
6)Tobinai, K. et al.：J. Clin. Oncol. 24：174(2006) [FDR0044]
7)Huang, P. et al.：J. Biol. Chem. 265：16617(1990) [FDR0005]
8)Huang, P. et al.：Molecular Pharmacology 39：449(1991) [FDR0006]
9)Tseng, W. -C. et al.：Molecular Pharmacology 21：474(1982) [FDR0007]
10)Sandoval, A. et al.：Clin. Cancer Res. 2：1731(1996) [FDR0008]
11)Rao, V. et al.：Clin. Cancer Res. 9：3204(2003) [FDR0009]
12)Yamauchi, T. et al.：Clin. Cancer Res. 7：3580(2001) [FDR0010]
13)社内資料(*in vitro*抗腫瘍効果，1997) [FDR-02]
14)Clodi, K. et al.：Br. J. Haematol. 103：217(1998) [FDR0015]
15)Di Gaetano, N. et al.：Br. J. Haematol. 114：800(2001) [FDR0014]
16)Lathan, B. et al.：Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24：1891(1988) [FDR0013]
17)社内資料(*in vivo*抗腫瘍効果，1987) [FDR-03]
18)Bai, L. et al.：Oncol. Rep. 7：33(2000) [FDR0018]
19)社内資料(*in vivo*抗腫瘍効果，1998) [FDR-04]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

*製造販売(輸入)：
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

エーザイ株式会社

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：30箇月

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg
Rituxan® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年 9月	

1. 警告

* 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、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。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
		pH調整剤	適量	適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

4. 効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
*○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
○インジウム（^{111}In） イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y） イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

エーザイ株式会社

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
*5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

*6. 用法及び用量
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
〈慢性リンパ性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。
〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
〈難治性のネフローゼ症候群〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。
〈効能共通〉
本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、11.1.1 参照]
7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]
*7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫 ・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
*7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]
7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]
〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
7.8 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]
8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型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。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]
8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的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。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2),3)]）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

*9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）
B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
AST上昇（13.0%）、ALT上昇（13.3%）、Al-P上昇（5.3%）、総ビリルビン上昇（5.0%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、落屑状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

11.1.6 血球減少
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（54.7%）、好中球減少（51.7%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（18.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 感染症（43.7%）
細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.10 心障害（15.7%）
心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 腎障害（頻度不明）
血清クレアチニン上昇（1.3%）、BUN上昇（2.3%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇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。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）
異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.13 血圧下降（9.0%）
一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎（28.7%）、鼻炎（24.7%）、口腔咽頭不快感（15.3%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇（17.3%）、頻脈（11.3%）、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈	
消化器	悪心・嘔吐（23.0%）、腹痛（11.7%）、口内炎（11.7%）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱（47.3%）、悪寒（21.7%）、発疹（20.3%）、そう痒（19.3%）、ほてり（15.3%）、関節痛、蕁麻疹	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛（39.3%）、倦怠感（23.7%）、虚脱感（22.7%）、頭痛（20.7%）、多汗（11.0%）、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血（27.7%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇（13.3%）、AST上昇（13.0%）、Al-P上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP上昇（23.6%）、LDH上昇（15.0%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり	筋攣縮

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意
他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。
臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4)-7)]。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）
国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8)]。

(3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9)]。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[10)]。

(5) ABO血液型不適合腎移植患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[11)]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[12)]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、及びCHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[13]。

表16-1

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD (n=8)

表16-2

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD (n=15)

表16-3

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD (n=12)

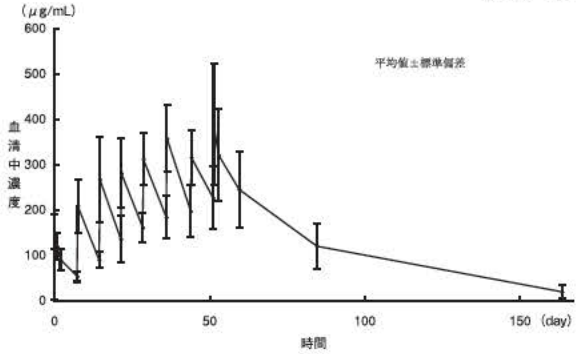


図16-1　週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

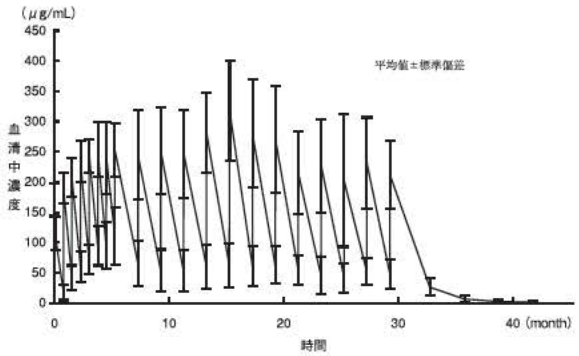


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[14]。

表16-4

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD (n=5)

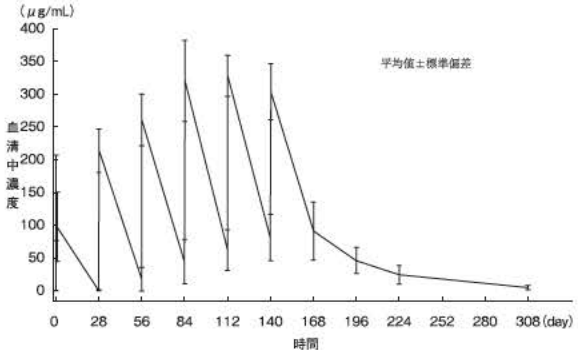


図16-3　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[15]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD (n=22)

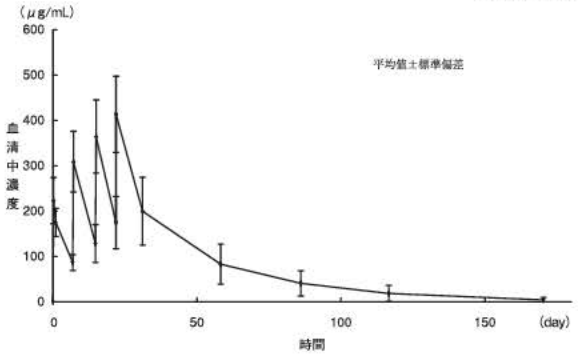


図16-4　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.4 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[16]。

表16-6

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD (n=15)

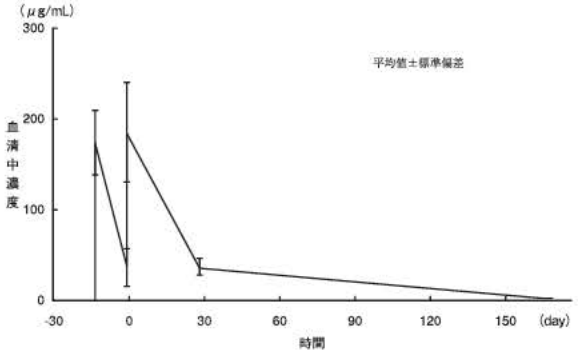


図16-5　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²[注]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[17]（外国人データ）。

注）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4),5)]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[5)]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)] (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5),6)]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった[5)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5)]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3) マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった[5)]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[5)]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった[5)]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[5)]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%-99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%-80.0%）であった[5)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった[5)]。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[18)]。[7.5、7.7 参照]

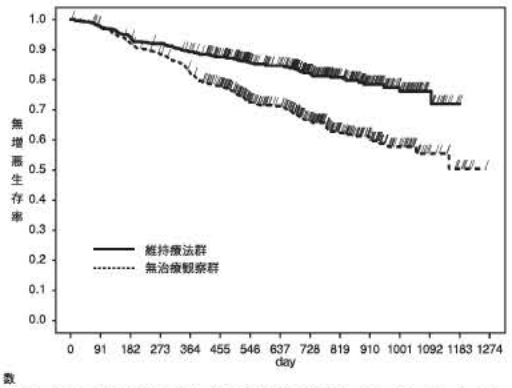
881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%-94.5%）、84.7%（79.8%-88.8%）、75.0%（59.7%-86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[18)]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE（not estimable：評価不能）



At risk 数

無治療観察群	513	498	469	446	411	371	289	261	195	125	82	41	15	7	0
維持療法群	505	490	472	460	443	412	336	312	230	164	103	58	18	0	0

図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった[18]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった[18]。

(3) 国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[19]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%-79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%-91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）[19]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった[19]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった[19]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[20]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。

臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[21]。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

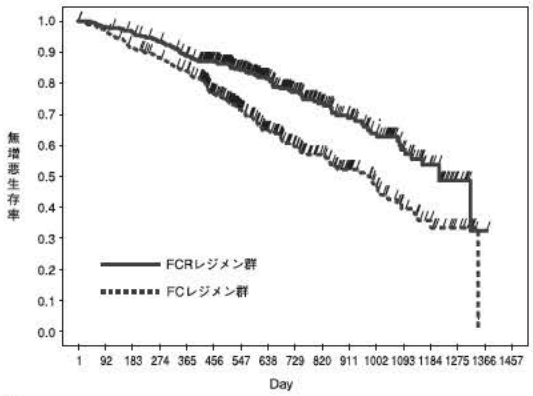
未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[20),22)]。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値（log-rank検定） (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE（not estimable：評価不能）



At risk 数

FCレジメン群	384	371	349	331	311	244	182	134	100	76	53	37	24	14	7	0	0
FCRレジメン群	393	385	377	362	339	300	237	184	135	101	79	60	40	24	8	1	0

図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった[22)]。

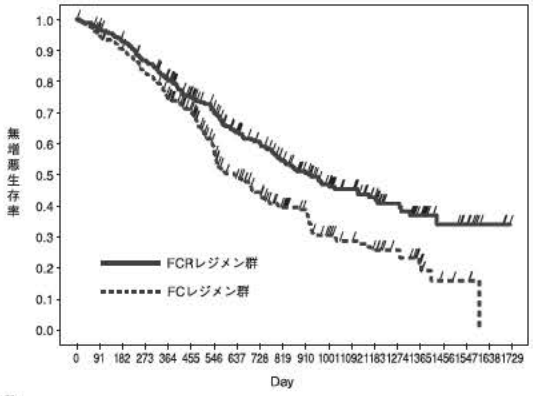
(3) 国外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[20),23)]。

表17-8 治験責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値（log-rank検定） (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数

FCレジメン群	276	241	228	208	182	162	119	93	77	60	50	37	31	26	20	10	4	3	0	0
FCRレジメン群	276	259	246	228	207	181	157	133	119	102	87	72	56	45	32	22	12	9	3	0

図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった[23)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 国外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[24)]。

注4）静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率[注5] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6] (-3%、24%)

注5) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%＞-20%）、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注7]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[25),26)]。

注7) 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注8] (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8) 登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

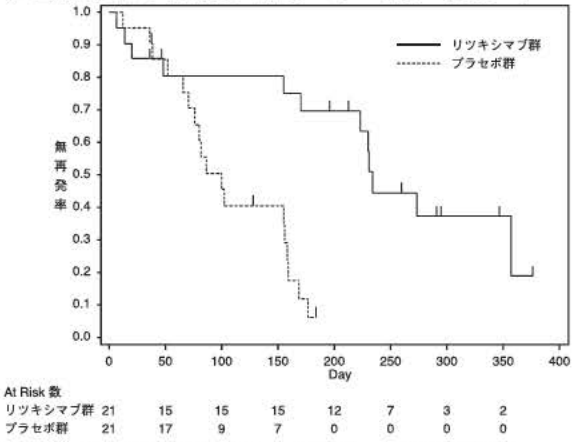


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた[27)]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.6 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注9]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[28)]。

注9) 移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-11

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注10] (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

注10) 抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた[29),30)]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.7 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回[注11]、300mg/回[注11]又は100mg/回[注11]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注11]を2回投与し、観察期間[注12]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[31)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[31)]。

注11) 承認用量は375mg/m²である。

注12) 観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[8)]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[32)]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[32)]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[33)]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[34)]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[32)]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[35)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

21.3 国内での治験症例が極めて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。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
21.4 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて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。

22. 包装
〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］
〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) 日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
4) Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」（社内資料）
6) Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7) Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8) 米国添付文書 2001
9)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
10)「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
11)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
12) Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
13)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
14)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
15)「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
16)「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
17)「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄）
18)「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
19)「IDEC-C2B8 再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
20)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
21)「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
22)「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
23)「IDEC-C2B8 再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
24) Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
25)「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
26)「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
27)「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
28)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
29)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
30)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
31) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
32) Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
33)「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
34)「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
35)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全薬工業株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-8650　東京都文京区大塚　5-6-15
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

2021年2月改訂（第4版）
＊2020年12月改訂（第3版）

貯法：室温保存
有効期間：2年（錠10mg、錠50mg）
3年（錠100mg）

劇薬
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤
ベネトクラクス錠

ベネクレクスタ®錠10mg
ベネクレクスタ®錠50mg
ベネクレクスタ®錠100mg
VENCLEXTA® Tablets

®登録商標

注）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
874291

承認番号	
錠10mg	30100AMX00237000
錠50mg	30100AMX00238000
錠100mg	30100AMX00295000
販売開始	
錠10mg	2019年11月
錠50mg	2019年11月
錠100mg	2019年11月

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後1～2日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）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、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3、8.1、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊2.2 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者 [7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照]

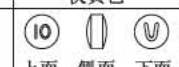
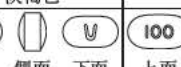
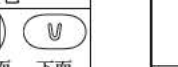
3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
有効成分	1錠中 ベネトクラクス 10mg	1錠中 ベネトクラクス 50mg	1錠中 ベネトクラクス 100mg
添加剤	コポリビドン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄※、黒酸化鉄※		

※錠50mgのみ含有

3.2 製剤の性状

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色	淡黄色	淡褐色	淡黄色
外形・大きさ	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面
	直径：約6.0mm 厚さ：約3.8mm 重量：約0.1g	長径：約14.0mm 短径：約8.0mm 厚さ：約5.5mm 重量：約0.6g	長径：約17.2mm 短径：約9.5mm 厚さ：約7.5mm 重量：約1.1g
識別コード	V 10	V 50	V 100

4．効能又は効果

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

6．用法及び用量

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。

7.2 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。[1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照]

副作用発現時の休薬等の目安

副作用＊	処置
Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。

＊：NCI-CTCAE v4.0に基づく

エーザイ株式会社

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル -1	10 mg

7.4 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[2.2、10.1、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照]

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を100mg以下に減量すること

7.5 10mg錠、50mg錠及び100mg錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていないため、50mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。また、100mg以上の用量レベルを投与する際には、10mg錠及び50mg錠を使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。[1.2、7.3、11.1.1参照]

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
・本剤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表1及び表2を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表1：低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ球絶対数［ALC］25×10³/μL未満）又は中腫瘍量（いずれかのリンパ節が5～10cm未満又はALC25×10³/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前

表2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつALC25×10³/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日摂取に加え、補液投与（可能であれば150～200mL/時）を行う。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前及び投与4、8、12、24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後

注1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。
注2）：クレアチニンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

・本剤投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。
・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている[2)]。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gpを阻害する。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤 リトナビル［ノービア］ クラリスロマイシン［クラリス］ イトラコナゾール［イトリゾール］ ボリコナゾール［ブイフェンド］ ポサコナゾール［ノクサフィル］ コビシスタット含有製剤［スタリビルド］ [2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照]	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 維持投与期における強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール ポサコナゾール 等 [7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 [7.4、16.7.8参照]		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.3、16.7.8参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [16.7.5参照]	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 [16.7.3参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 [16.7.6参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アジスロマイシン [16.7.4参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腫瘍崩壊症候群（3.0%）

異常が認められた場合は、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、8.1参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（57.5%）、貧血（7.0%）、血小板減少（8.0%）、発熱性好中球減少症（3.5%）等があらわれることがある。[7.3、8.2参照]

11.1.3 感染症（23.0%）

肺炎（3.0%）、敗血症（0.5%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
消化器	悪心（16.5%） 下痢（21.5%）	嘔吐 便秘
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤20～200mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[5]（外国人データ）。

表1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg）	N	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_∞（μg・h/mL）	$t_{1/2}$[b]（h）
20[注]	3	6.0 (6.0-6.0)	0.07±0.02	1.9、2.1[c]	16.1、17.7[c]
50[注]	50	6.0 (2.0-18.2)	0.26±0.12	5.2±3.0[d]	19.0±6.4[d]
100[注]	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200[注]	2	6.0、8.0	0.73、1.57	23.1、76.0	30.9、50.9

（平均値±標準偏差）

a：中央値（範囲）
b：調和平均値±疑似標準偏差
c：n=2
d：n=47

16.1.2 反復投与

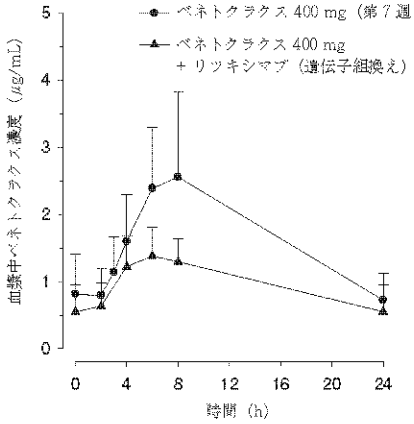
日本人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[6]。

表2：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	N	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
第7週 1日目	400	6	7.0 (6.0-8.0)	2.67±1.20	39.0±17.4
第10週 1日目[b]	400	6	5.0 (4.0-8.0)	1.49±0.32	23.0±8.53

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

図1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）



16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者24例に本剤100mg[注]を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}及びAUC_∞はいずれも3.4倍に増加した。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}は5.3倍、AUC_∞は5.1倍に増加した[7]（外国人データ）。

16.3 分布

ベネトクラクスのヒト血漿タンパク非結合型分率は0.01未満であり、ヒト血液/血漿中濃度比は0.57であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ベネトクラクスは主にCYP3Aにより代謝される（*in vitro*）。健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注]を食後に単回経口投与したとき、投与48時間後までの血漿中には主に未変化体及びM27（酸化体）が検出された[8]（血漿中総放射能の72.6及び12.0%）（外国人データ）。

16.5 排泄

健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注]を食後に単回経口投与したとき、投与後9日までに投与量の99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は0.1%未満であった。糞中において未変化のベネトクラクスが占める割合は20.8%であった[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤50mg[注]を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、6例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、6例）ではベネトクラクスのAUC_∞はそれぞれ1.3及び1.4倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C、5例）ではベネトクラクスのAUC_∞は2.7倍に増加した[10]（外国人データ）。[9.3.1参照]