

ベンダムスチン 塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「ファイザー」 ベンダムスチン 塩酸塩点滴静注液100mg/4mL「ファイザー」 ベンダムスチン 塩酸塩点滴静注液200mg/8mL「ファイザー」

Bendamustine hydrochloride I.V Infusion 25mg/1mL・100mg/4mL・200mg/8mL [Pfizer]

ベンダムスチン塩酸塩水和物

貯法：遮光、密封容器、2～8℃保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 25mg/1mL | 100mg/4mL | 200mg/8mL |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 30400AMX00098 | 30400AMX00096 | 30400AMX00097 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 | | |
| 販売開始 | | | |

【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女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

1 パイアル中：

| 販売名 | ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液25mg/1mL「ファイザー」 | ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液100mg/4mL「ファイザー」 | ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液200mg/8mL「ファイザー」 |
|-----|---|--|---|
| 成分 | ベンダムスチン塩酸塩水和物 261mg (ベンダムスチン塩酸塩として25mgに相当) | ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg (ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当) | ベンダムスチン塩酸塩水和物 209.1mg (ベンダムスチン塩酸塩として200mgに相当) |
| 添加物 | ブチルヒドロキシアニソール 1.0mg 無水エタノール 23.7mg 注射用水 30.0mg マクロゴール400 1039.2mg 水酸化ナトリウム(pH調節剤) | ブチルヒドロキシアニソール 4.0mg 無水エタノール 94.8mg 注射用水 120.0mg マクロゴール400 4156.6mg 水酸化ナトリウム(pH調節剤) | ブチルヒドロキシアニソール 8.0mg 無水エタノール 189.6mg 注射用水 240.0mg マクロゴール400 8313.3mg 水酸化ナトリウム(pH調節剤) |

2. 性状

本剤は無色～黄色の澄明の液である。

| | |
|------|------------------------------------|
| pH | 3.3～3.7（本剤約1.58gを水10mLに混和したとき） |
| 浸透圧比 | 約1.2（本剤4mLを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき） |

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫
2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

【効能・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ツル細胞リンパ腫

「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・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. マンツル細胞リンパ腫

(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. 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・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ツル細胞リンパ腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

| 投与間隔又は投与量の調節 | | 指標 |
|--------------|--|---|
| 休薬 | 次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。 | 好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上 |
| 減量又は中止 | 治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量 120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 | 好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000/mm ³ 未満 |

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

注：NCI-CTCAE Version 4.0

5. 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、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〔副作用が強くなるおそれがある。〕
- (5) 腎障害のある患者〔副作用が強くなるおそれがある。〕

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、ニューモシステイ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、本剤投与前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できる。 | 骨髄抑制作用を増強する可能性がある。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 骨髄抑制：リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、CD4リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少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、敗血症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：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：腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。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：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：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。

| | 頻度不明 |
|-----------------|--|
| 血液 | 貧血、イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下、溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症 |
| 心・血管障害 | 静脈炎、不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、バジレット・シュレッター症候群、血管障害（血管痛）、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少、心肺不全、出血 |
| 眼 | 眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、涙液増加 |
| 消化器 | 便秘、下痢、悪心、嘔吐、口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血、潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰 |
| 肝臓 | ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症 |
| 代謝・栄養系 | 食欲不振、LDH上昇、高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アマラーゼ血症、高カリウム血症、高コロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、ALP低下、高カルシウム血症 |
| 筋骨格系 | 関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛 |
| 精神神経系 | 回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯乱、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパシー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感、抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化 |
| 泌尿器 | 腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇、BUN低下 |
| 呼吸器 | 肺炎性症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり、原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常 |
| 皮膚 ^注 | 発疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、発汗、多汗症、そう痒性皮膚疹、点状出血 |
| 注射部位 | 注射部位血管外漏出、注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等） |
| ※ その他 | 発熱、疲労、倦怠感、C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、筋足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化、不妊症、尿中ウロビリリン陽性、多臓器不全 |

注：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ため、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女性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ヵ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ヵ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、精巢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。[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

国内外の臨床試験において、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) 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

【臨床成績】

(1) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンントル細胞リンパ腫

〈国内臨床試験成績（2011002試験）¹⁾〉

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しないマンントル細胞リンパ腫の患者を対象に、ベンダムスチン注射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、ベンダムスチン注射剤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）〉

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。ベンダムスチン注射剤とリツキシマブの併用^{注1)}とR-CHOP^{注2)}を比較した。

主要評価項目とされた試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ヵ月（中央値）に対して、ベンダムスチン注射剤群では61.4ヵ月（中央値）であった。ただし、試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群に対するベンダムスチン注射剤群の優越性は検証されていない。

（トリアキシン[®]点滴静注液100mg/4 mLの添付文書による）

海外第3相臨床試験（NHL 1-2003試験）の有効性成績の要約

| | ベンダムスチン注射剤群 ^{注1)} N = 274 | R-CHOP群 ^{注2)} N = 275 |
|---|--|--|
| PFS（医師判定） ^{注3)} 中央値（月）（95%信頼区間） ハザード比（99%信頼区間） P値 ^{注4)} | 61.4 (45.3-NA) | 31.3 (25.4-40.7) |
| | 0.607 (0.43-0.86) p<0.0001 | |
| PFS（独立評価委員会判定） ^{注3)} 中央値（月）（95%信頼区間） ハザード比（99%信頼区間） P値 ^{注4)} | N = 182 ^{注5)} 30.6 (23.6-33.3) | N = 171 ^{注5)} 23.3 (16.5-26.0) |
| | 0.735 (0.5-1.08) p = 0.0420 | |
| 全生存期間 中央値（月）（95%信頼区間） ハザード比（95%信頼区間） P値 ^{注4)} | NA (NA-NA) | NA (NA-NA) |
| | 0.846 (0.61-1.17) p = 0.3101 | |

NA：該当なし

注1：4週間を1サイクルとして、ベンダムスチン注射剤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2：3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、ドキシソリン塩酸塩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3：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4：優越性検定でのP値

注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、試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力できなかった。

(2) 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）²⁾〉

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6)}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）と化学療法群^{注7)}（CHOP^{注8)}、CVP^{注9)}又はベンダムスチン注射剤^{注10)}との併用^{注11)}（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12)}（対照群）を比較した。

濾胞性リンパ腫患者^{注13)}（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試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ヵ月～推定不能] であった。また、ベンダムスチン注射剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、ベンダムスチン注射剤/オビヌツズマブ群では、ベンダムスチン注射剤/リツキシマブ群に比べ試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。

（トリアキシン[®]点滴静注液100mg/4 mLの添付文書による）

注6：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7：CHOP、CVP又はベンダムスチン注射剤のいずれかとの併用。

注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソリン塩酸塩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/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9：21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、並びにプレドニゾン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン注射剤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にプレドニゾン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11：CHOP、CVP又はベンダムスチン注射剤との併用で、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ヵ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12：CHOP、CVP又はベンダムスチン注射剤との併用で、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ヵ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13：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。

(3) 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）³⁾〉

リツキシマブ治療抵抗性^{注14)}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15)}の成績概要は以下のとおりであった。ベンダムスチン注射剤とオビヌツズマブとの併用^{注16)}（ベンダムスチン注射剤/オビヌツズマブ併用群）とベンダムスチン注射剤単独投与^{注17)}（対照群）を比較した^{注13)}。

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、ベンダムスチン注射剤/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] はベンダムスチン注射剤/オビヌツズマブ併用群では未達 [22.5ヵ月~推定不能]、対照群では14.9ヵ月 [12.8~16.6ヵ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者^{注13)} 321例において、ベンダムスチン注射剤/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。

(トレアキシ[®]点滴静注液100mg/4 mLの添付文書による)

注14：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ヵ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15：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16：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にベンダムスチン注射剤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にブレドニゾロン/ブレドニゾン（国内未承認）/メチルブレドニゾン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ヵ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17：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にベンダムスチン注射剤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にベンダムスチン注射剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である（【用法・用量】の項参照）。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用⁴⁾

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）及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）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マウスの皮下に、DOHH-2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⁵⁾、p53依存性^{6,7)}及び非依存性⁸⁾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⁶⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

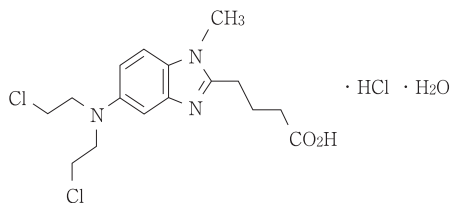
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物

(Bendamustine Hydrochloride Hydrate) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂ · HCl · H₂O

分子量：412.74

性状：白色の粉末である。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、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、2~8℃で保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

3. 安定性試験⁹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（5℃、2年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液25mg/1 mL「ファイザー」、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液100mg/4 mL「ファイザー」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液200mg/8 mL「ファイザー」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

【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】

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液25mg/1 mL「ファイザー」：1バイアル
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液100mg/4 mL「ファイザー」：1バイアル
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液200mg/8 mL「ファイザー」：1バイアル

【主要文献】

- 1) Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470, 2017
- 2) Marcus R. et al. : N. Engl. J. Med., 377, 1331, 2017
- 3) Sehn LH. et al. : Lancet Oncol., 17, 1081, 2016
- 4) シンバイオ製薬株式会社社内資料：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](トレアキシ[®]点滴静注用：承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7)
- 5) Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415, 1996
- 6) Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309, 2008
- 7) Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245, 2008
- 8) Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907, 2008
- 9) 社内資料：安定性試験(ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液25mg/1 mL「ファイザー」、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液100mg/4 mL「ファイザー」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液200mg/8 mL「ファイザー」)

【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ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
002