

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ベンダムスチン塩酸塩水和物注射液

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーフ」

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーフ」

BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE INTRAVENOUS INFUSION 25mg/1mL “TOWA” /

INTRAVENOUS INFUSION 100mg/4mL “TOWA”

販 売 名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーフ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーフ」
剤 形	注射剤(溶液)	
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、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	
規 格 ・ 含 量	1 バイアル (1mL) 中 ベンダムスチン塩酸塩水和物 26.14mg (ベンダムスチン塩酸塩として 25mg) 含有	1 バイアル (4mL) 中 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) 含有
一 般 名	和名：ベンダムスチン塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Bendamustine Hydrochloride Hydrate (JAN)	
製造販売承認年月日	2022 年 2 月 15 日	
薬価基準収載年月日	2022 年 6 月 17 日	
販 売 開 始 年 月 日	2022 年 6 月 17 日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2023 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

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

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
6. 代謝	25
7. 排泄	26

8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	31
IX. 非臨床試験に関する項目	32
1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	33
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
X I. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
X II. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
X III. 備考	38
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
2. その他の関連資料	38

略 語 表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度・時間曲線下面積
AUC _{inf}	0 時間から無限大時間まで外挿した濃度・時間曲線下面積（AUC _{0-∞} と同義）
AUC _{0-t}	0 時間から t 時間までの濃度・時間曲線下面積（AUC _{0-last} と同義）
BUN	血中尿素窒素
CD4	白血球表面分化抗原：分類番号 4
CD8	白血球表面分化抗原：分類番号 8
CD20	白血球表面分化抗原：分類番号 20
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの 4 剤併用化学療法
CL	クリアランス
C _{max}	最高濃度
CTCAE	有害事象共通用語規準
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンの 3 剤併用化学療法
CYP	チトクローム
DNA	デオキシリボ核酸
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
LDH	乳酸脱水素酵素
NCI	米国国立がん研究所
NHL	非ホジキンリンパ腫
p53	がん抑制遺伝子
PFS	無増悪生存期間
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
V _z	末端消失相から算出した分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベンダムスチン塩酸塩水和物注射液は抗悪性腫瘍剤であり、本邦では2010年(点滴静注用 100mg)から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験を実施し、2022 年 2 月にそれぞれ承認を取得、2022 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

有効性：ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」は、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、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及び腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置に対して、有効性が認められている。 (「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

安全性：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。

重大な副作用：骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシー (「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

副作用：貧血、イムノグロブリン (IgA、IgM、IgG) 低下、静脈炎、便秘、下痢、悪心、嘔吐、ALT 上昇、AST 上昇等の肝機能異常、食欲不振、LDH 上昇、発疹、発熱、疲労、倦怠感等 (「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- ・ベンダムスチン塩酸塩注射液剤の 25mg/1mL 製剤を含量追加

(I. 1. 開発の経緯の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL 「トーワ」
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL 「トーワ」

(2) 洋 名

BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE INTRAVENOUS INFUSION 25mg/1mL
“TOWA”
BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE INTRAVENOUS INFUSION 100mg/4mL
“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

ベンダムスチン塩酸塩水和物（JAN）

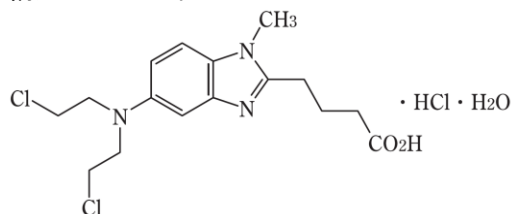
(2) 洋 名（命名法）

Bendamustine Hydrochloride Hydrate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
分子量：412.74

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
メタノール	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
水	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）
- (3) 塩化物の定性反応

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
剤形の区別	注射剤(溶液)	

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
性状	無色～淡黄色澄明の粘稠性のある液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
pH	3.4～3.8 (本剤 1mL に、水 20mL を加えて混和した液)	
浸透圧比	約 1 (本剤 4mL に、注射用水 40mL を加えて混和した後、 生理食塩液を加えて 250mL とした液) (生理食塩液に対する比)	
比重	約 1.131	

本剤 4mL に生理食塩液 50mL を加えた液¹⁾

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
pH	3.5	
浸透圧比	2.31 (生理食塩液に対する比)	

本剤 4mL に生理食塩液を加えて 250mL とした液¹⁾

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
pH	3.7	
浸透圧比	1.23 (生理食塩液に対する比)	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーフ」	ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーフ」
有効成分	1 バイアル(1mL)中 ベンダムスチン塩酸塩水和物 26.14mg (ベンダムスチン塩酸塩として 25mg)	1 バイアル(4mL)中 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)
添加剤	マクロゴール…1,096mg アルファチオグリセリン…5mg pH 調整剤（水酸化ナトリウム）	マクロゴール…4,384mg アルファチオグリセリン…20mg pH 調整剤（水酸化ナトリウム）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーフ」²⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
確認試験	適合			適合
pH	3.5～3.6	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	規格外
水分(%)	0.7～0.8	0.7～0.9	0.7～1.0	0.7～0.9
エンドトキシン	適合			適合
採取容量	適合			適合
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
無菌試験	適合			適合
含量(%)	99.5～99.8	100.3～100.7	98.4～98.9	98.0～98.2

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」³⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
確認試験	適合			適合
pH	3.5～3.6	3.5～3.6	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	規格外
水分(%)	0.5	0.5～0.6	0.5～0.6	0.5
エンドトキシン	適合			適合
採取容量	適合			適合
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
無菌試験	適合			適合
含量(%)	99.8～100.1	99.7～100.2	98.9～99.2	98.8～99.0

(2) 長期保存試験

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」⁴⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：5℃、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	30 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左
確認試験	適合	同左
pH	3.5～3.6	3.5
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.7～0.8	0.8～1.0
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.5～99.8	98.6～98.8

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」⁵⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：5℃、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	30 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左
確認試験	適合	同左
pH	3.5～3.6	3.5
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.5	0.5～0.6
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.8～100.1	100.1～100.3

最終包装製品を用いた長期保存試験(5℃、30 箇月)の結果、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」は規定条件の市場流通下においてそれぞれ 30 箇月安定であることが確認された。

(3) 光安定性試験

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」⁶⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	規格外	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.6～99.8	97.3～97.5	95.9～96.1	93.1～93.4

包装形態：透明ガラスバイアルに入れアルミ箔包装した製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.6～99.8	99.3	99.1～99.3	99.4～99.5

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」⁷⁾

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	規格外	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.8～100.0	98.4～98.5	97.5～97.6	96.2～96.4

包装形態：透明ガラスバイアルに入れアルミ箔包装した製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.8～100.0	99.7～99.8	99.3～99.7	99.6～99.7

光安定性試験(3000lx 散光下、120 万 lx・hr)の結果、透明ガラスバイアルのみでは 30 万 lx・hr で規格に適合しなかったが、アルミ箔包装した透明ガラスバイアルでは 120 万 lx・hr まで規格に適合した。以上より、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」は、遮光することで安定化が図れることから、遮光保存が必要である。

(4) 温度サイクル試験⁸⁾

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：-20℃で2日間、25℃60%RHで2日間を1サイクルとし、3サイクル保存、
1ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 サイクル
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左
純度試験	規格内	同左
不溶性微粒子	適合	同左
含量(%)	99.6	99.6

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」を-20℃で2日間、25℃60%RHで2日間を1サイクルとし、3サイクル保存し安定性試験を行った結果、変化は認められなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

希釈後の安定性⁹⁾

本品には 25mg/1mL 製剤及び 100mg/4mL 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、希釈後の安定性試験については 100mg/4mL 製剤を用いて評価を行った。

調製方法：希釈液(1)－(4)：試験製剤をそれぞれ、予め同量の液を抜き取った生理食塩液に添加し全量を 250mL とした

希釈液(5)－(6)：試験製剤を 100mg(5)または 360mg(6)、生理食塩液 50mL に添加した

保存容器：ポリエチレン製輸液バッグ

試験条件：室温、室内照明下、1ロット(n=1)

	試験項目	開始時	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間	7 時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.8	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7
	総類縁物質	0.528	2.850	3.619	4.486	5.346	6.210
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	96.0	96.0	95.4	94.5	92.8
希釈液(2) 0.8mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
	総類縁物質	0.557	2.837	3.451	4.125	4.766	5.421
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	96.2	95.6	94.3	94.0	93.2
希釈液(3) 1.2mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.563	2.462	3.048	3.626	4.163	4.782
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	98.0	97.1	96.1	95.9	95.3
希釈液(4) 1.44mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.4
	総類縁物質	0.549	2.324	2.806	3.301	3.796	4.294
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	95.6	95.6	94.7	93.9	93.9
希釈液(5) 1.85mg/mL	性状	無色澄明の液	同左			同左	同左
	pH	3.5	3.6			3.5	3.6
	総類縁物質	0.359	1.341			2.289	2.528
	残存率 (%)	100.0	99.8			98.8	98.1
希釈液(6) 5.6mg/mL	性状	微黄色澄明の液	同左			同左	同左
	pH	3.5	3.5			3.5	3.5
	総類縁物質	0.364	0.736			1.063	1.143
	残存率 (%)	100.0	99.7			99.1	99.1

調製方法：試験製剤をそれぞれ、予め同量の液を抜き取った生理食塩液に添加し全量を 250mL とした

保存容器：ポリエチレン製輸液バッグ

試験条件：2～8℃、暗室、1ロット(n=1)

	試験項目	開始時	12 時間	24 時間	36 時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.8	3.7	3.7	3.7
	総類縁物質	0.553	1.593	2.148	2.763
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	98.8	97.8	97.3
希釈液(2) 0.8mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.7	3.6	3.6	3.6
	総類縁物質	0.575	1.377	1.893	2.498
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.0	98.2
希釈液(3) 1.2mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.576	1.372	1.907	2.332
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	98.9	98.5	98.2
希釈液(4) 1.44mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.566	1.246	1.704	2.109
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	100.5	97.8	97.1
希釈液(5) 1.85mg/mL	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.4	3.4
	総類縁物質	0.374	0.965	1.347	1.795
	残存率 (%)	100.0	98.7		97.9
希釈液(6) 5.6mg/mL	性状	微黄色澄明の液	同左	同左	同左
	pH	3.4	3.4	3.4	3.4
	総類縁物質	0.316	0.544	0.696	0.868
	残存率 (%)	100.0	99.9		99.8

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」を生理食塩液で 6 種類の濃度に希釈した場合の希釈液の安定性試験を、室温で 7 時間保存、2～8℃で 36 時間保存の条件で実施した結果、含量低下は 10%未満であった。

以上より、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」を調製後に保存する必要がある場合には、室温保存で 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必要があると考えられる。（調製方法は、「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

輸液ライン中での接触混合時の他剤との配合変化¹⁰⁾

他剤との配合は推奨できないが、他剤に連続して本剤を投与する際に輸液ライン中での接触が想定されるため、他剤との配合変化について検討した。

なお、本品には 25mg/1mL 製剤及び 100mg/4mL 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、配合変化試験については 100mg/4mL 製剤を用いて評価を行った。

調製方法：本剤 1 バイアル(約 4mL)を生理食塩液で希釈して全量を 250mL に調製したものに、
薬剤を加えて混合し、検体とした

保存容器：ポリエチレン製輸液バッグ

試験条件：25℃、60%RH、1000lx（白色）、1 ロット(n=1)

試験製剤	試験項目	試験結果
ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液 100mg/4mL 「トローワ」	外観	淡黄色の澄明の液
	pH	6.37
	含量 (%)	99.6

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	試験項目	測定時点	
				配合直後	10 分後
消化器 官用薬	カイトリル注 3mg (太陽ファルマ)	3mg (3mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	3.91	3.93
			浸透圧比	1.24	1.24
			含量 (%)	99.4	98.6
			残存率 (%)	100.0	99.2
	アロキシ静注 0.75mg (大鵬薬品)	0.75mg (5mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	4.05	4.03
			浸透圧比	1.24	1.24
			含量 (%)	99.7	99.0
			残存率 (%)	100.0	99.3
	ナゼア注射液 0.3mg (LTL)	0.3mg (2mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	3.79	3.79
			浸透圧比	1.24	1.24
			含量 (%)	99.8	98.8
			残存率 (%)	100.0	99.0
(抗ホル モン 剤を 含む)	デカドロン注射液 3.3mg (アスペン)	9.9mg (3mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	5.19	5.18
			浸透圧比	1.23	1.24
			含量 (%)	99.2	98.7
	ソル・メドロール 静注用 500mg (ファイザー)	500mg(添付溶解液 8mL で溶解したもの)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	6.36	6.36
			浸透圧比	1.25	1.26
			含量 (%)	98.5	95.2
腫瘍 用薬	リツキサシ 点滴静注 100mg (全薬＝中外)	300mg (30mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	5.78	5.78
			浸透圧比	1.25	1.25
			含量 (%)	96.5	95.0
アレ ルギ ー 用 薬	ポララミン注 5mg (高田)	5mg (1mL)	外観	無色澄明の液	同左
			pH	3.79	3.78
			浸透圧比	1.24	1.24
			含量 (%)	99.5	99.1
			残存率 (%)	100.0	99.6

残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

上記以外の結果については、巻末 配合変化試験成績を参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	バイアル包装	1mL×1 バイアル
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」	バイアル包装	4mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質	
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」	バイアル包装	バイアル	: ガラス
		栓	: ブチルゴム
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」	バイアル包装	バイアル	: ガラス
		栓	: ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

- 5.1 「17. 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。[17.1.2-17.1.4、17.1.9 参照]

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

- 5.2 「17. 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.9 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○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 $90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

○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 $120\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $120\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $120\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉		
7.1 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。[11.1.1 参照]		
投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・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
	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合〉 ・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、 好中球数 1,000/mm ³ 未満 が 2 週間以上 持続する、 又は 血小板数 75,000/mm ³ 未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ（遺伝子組換え）及びボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合〉 次サイクル投与予定日の 7 日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8 日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量 90mg/m ² の場合：70mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 70mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 50mg/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 1,000/mm ³ 未満 又は 血小板数 50,000/mm ³ 未満
7.2 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 1)} 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、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 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 1)} 以上の非血液毒性
注 1) NCI-CTCAE Version 4.0 〈低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉 7.3 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「17. 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。[17.1.2-17.1.5、17.1.9 参照] 〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉 7.4 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。		

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

① 国内第Ⅱ相臨床試験（2011002 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。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

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。¹¹⁾

また、安全性評価対象例 69 例中 69 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少（100%）、リンパ球数減少（97.1%）、好中球数減少（94.2%）、CD4 リンパ球減少（92.8%）、悪心（66.7%）、便秘（62.3%）、血小板数減少（55.1%）、倦怠感（53.6%）、低γグロブリン血症（52.2%）、食欲不振（43.5%）、注入に伴う反応（40.6%）、発疹（39.1%）、貧血（34.8%）、静脈炎（34.8%）、AST 上昇（31.9%）、LDH 増加（30.4%）等であった。

② 海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003 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1)}と R-CHOP^{注2)}を比較した。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

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。¹²⁾

また、本剤が投与された安全性評価対象例 267 例中 263 例（98.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少（81.6%）、顆粒球数減少（54.3%）、嘔吐（40.8%）、ヘモグロビン減少（36.0%）、血小板数減少（27.3%）、発疹（24.3%）、トランスアミナーゼ上昇（22.1%）、発熱（20.6%）等であった。

海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003 試験）の有効性成績の要約

	本剤群 ^{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、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 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 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、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。

〈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〉

国内第Ⅱ相臨床試験（2007002 試験）

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、ベンダムスチン塩酸塩を単独で投与（ベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与し、その後 19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与）した。なお、ベンダムスチン塩酸塩は 1 時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった。^{13),14)}

国内第Ⅱ相臨床試験（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%

また、安全性評価対象例 69 例中 69 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（98.6%）、白血球数減少（97.1%）、好中球数減少（89.9%）、悪心（84.1%）、CD4 リンパ球減少（78.3%）、血小板数減少（75.4%）、赤血球数減少（68.1%）、ヘモグロビン減少（66.7%）、食欲減退（60.9%）、血中乳酸脱水素酵素増加（50.7%）、便秘（46.4%）、C-反応性蛋白増加（44.9%）、嘔吐（42.0%）、疲労（40.6%）、血中免疫グロブリン M 減少（40.6%）、発疹（39.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（34.8%）、体重減少（34.8%）、発熱（31.9%）、静脈炎（30.4%）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〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験（GALLIUM 試験）

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^{注 7)}（CHOP^{注 8)}、CVP^{注 9)}又は本剤^{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。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

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。¹⁵⁾

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例 676 例（日本人 12 例を含む）中 578 例（85.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（48.7%）、疲労（30.8%）、好中球減少症（26.6%）、注入に伴う反応（14.8%）、嘔吐（14.1%）、便秘（11.1%）等であった。

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 又は本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、ドキシソルビン塩酸塩 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、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 12) 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 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。

〈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Ⅲ相臨床試験（GADOLIN 試験）

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。本剤とオビヌツズマブとの併用^{注 16)}（本剤/オビヌツズマブ併用群）と本剤単独投与^{注 17)}（対照群）を比較した^{注 13)}。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

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 13)} 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。¹⁶⁾

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例 330 例中 304 例 (92.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応 (55.5%)、悪心 (52.4%)、疲労 (31.8%)、好中球減少症 (25.8%) 等であった。

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 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 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 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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

① 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002 試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者^{注 18)}を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{注 19)}投与した。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は 76.3% (29/38 例、95%信頼区間：59.8～88.6%) であった。¹⁷⁾

また、安全性評価対象例 38 例中 37 例 (97.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 (89.5%)、好中球数減少 (81.6%)、白血球数減少 (81.6%)、CD4 リンパ球減少 (65.8%)、血小板数減少 (60.5%) 等であった。

注 18) ①前治療数が 2、かつ救済化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が 2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救済化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が 1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2 剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救済化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注 19) 3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 120mg/m² を Day 2 及び Day 3、及びリツキシマブ 375mg/m² を Day 1 にそれぞれ静脈内投与した。最大 6 サイクル投与した。

② 海外第 I b/II 相臨床試験 (G029365 試験)

G029365 試験の第 II 相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。

本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用^{注 20)} (BR+Pola ; 40 例) と本剤とリツキシマブの併用^{注 20)} (BR ; 40 例) を比較した。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価による Primary Response Assessment (PRA、本剤最終投与後 6~8 週) 時点における PET-CT を用いた完全奏効割合は、BR+Pola 群では 40.0% (16/40 例) (95%信頼区間 : 24.9~56.7%)、BR 群では 17.5% (7/40 例) (95%信頼区間 : 7.3~32.8%) であった (2018 年 4 月 30 日データカットオフ)。¹⁸⁾

また、安全性評価対象例 (BR+Pola 群) 39 例中 36 例 (92.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 53.8%、血小板減少症 41.0%、下痢及び貧血が各 33.3%、疲労及び悪心が各 23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各 20.5%であった。

注 20) 3 週間を 1 サイクルとし、各薬剤を最大 6 サイクル投与する。

- ・本剤 (90mg/m²) : 第 1 サイクルでは Day 2 及び Day 3、第 2~6 サイクルでは Day 1 及び Day 2
- ・リツキシマブ (375mg/m²) : 各サイクル Day 1
- ・ポラツズマブ ベドチン (1.8mg/kg) : 第 1 サイクル Day 2、第 2~6 サイクルは各サイクル Day 1

③ 国内第 II 相臨床試験 (J040762 試験)

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola^{注 20)}を投与した。なお、本剤は 1 時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価による PRA 時点における PET-CT を用いた完全奏効割合は 34.3% (12/35 例、95%信頼区間 : 19.1~52.2%) であった (2019 年 12 月 24 日データカットオフ)。また、安全性評価対象例 35 例中 33 例 (94.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 37.1%、悪心 31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各 25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各 22.9%、倦怠感及び食欲減退が各 20.0%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及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

国内第 I / II 相臨床試験 (2018001 試験)

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患者 (グループ 1) 並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 (グループ 2) を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{注 21), 注 22)}投与した。なお、本剤は、10 分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ 1 及び 2 でそれぞれ 93.1% (27/29 例、95%信頼区間 : 77.2~99.2%) 及び 66.7% (4/6 例、95%信頼区間 : 22.3~95.7%) であった。¹⁹⁾

また、グループ 1 の安全性評価対象例 30 例中 30 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 (86.7%)、好中球数減少 (83.3%)、白血球数減少 (83.3%)、CD4 リンパ球減少 (73.3%)、悪心 (73.3%)、血小板数減少 (46.7%)、便秘 (46.7%)、倦怠感 (43.3%) 等であった。また、グループ 2 の安全性評価対象例 6 例中 6 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 (100%)、白血球数減少 (100%)、悪心 (83.3%)、好中球数減少 (83.3%)、血小板数減少 (83.3%)、倦怠感 (66.7%)、食欲減退 (66.7%)、貧血 (50.0%)、CD4 リンパ球減少 (50.0%) 等であった。

注 21) 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患者には、4 週間を 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、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) に静脈内投与し、最大 6 サイクルまで投与した。

注 22) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者には、3 週間を 1 サイクルとして、本剤 120mg/m²を Day 2 及び Day 3 に静脈内投与、リツキシマブ 375mg/m²を Day 1 に静脈内投与し、最大 6 サイクルまで投与した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード類）

シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メルファラン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{20)・24)}

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、p53 依存性及び非依存性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といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍作用^{25),26)}

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）及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来細胞株（Toledo）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、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2 あるいは Toledo 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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（1 時間投与）²⁷⁾

日本人患者に、ベンダムスチン塩酸塩 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。

Dose (mg/m ²)	例 数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90	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

2) 単回投与（リツキシマブ併用時、10 分投与）¹⁹⁾

日本人患者に、リツキシマブ併用時にベンダムスチン塩酸塩 90 又は 120mg/m²/日を 10 分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。

Dose (mg/m ²)	例 数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/hr)
90	6	0.43±0.11	9809±3413	4708±1732	353±161	565±185
120	6	0.50±0.07	16256±4434	8244±2796	327±92	464±156

(平均値±標準偏差)

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、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 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 10 分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ

3) 10 分投与と 1 時間投与の比較²⁸⁾

外国人がん患者に、クロスオーバー法でベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を 10 分かけて点滴静注したときと、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。ベンダムスチン塩酸塩の 1 時間投与時に対する 10 分投与時の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は、事前に規定された同等性の判断基準（幾何平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80～1.25）の範囲内であった。

投与時間	例 数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/hr)
10 分	38	0.65±0.24	19158±6414	10370±5106	341±177	383±210
1 時間	38	0.60±0.18	8868±4202	10528±5875	323±192	407±304

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ベンダムスチン塩酸塩のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 94～96%であり、 α 1 酸性糖蛋白（<6%）よりもアルブミン（80～92%）への結合率が高かった。²⁹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ベンダムスチン塩酸塩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。^{30),31)}

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験において、ベンダムスチン塩酸塩は 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。³²⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

日本人患者にベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を 1 時間かけて点滴静注したとき、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。²⁷⁾

7. 排泄

日本人患者にベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を 1 時間かけて点滴静注したとき、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。²⁷⁾
ラットに [¹⁴C]ベンダムスチンを静脈内投与後 168 時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0%であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4%であった。³³⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能又は腎機能障害者における薬物動態^{34),35)}

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、ベンダムスチン塩酸塩 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（外国人データ）。

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

(平均値±標準偏差)

注 1) 透析患者 5 例を含む

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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、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。
- 1.2 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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。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、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、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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。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。[8.2、11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、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、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2 参照]

9.4.3 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。[15.2 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（69.8%）、血小板減少（38.3%）、好中球減少（37.2%）、リンパ球減少（34.2%）、CD4 リンパ球減少（26.3%）、ヘモグロビン減少（24.5%）、顆粒球減少（22.7%）、赤血球減少（9.5%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎（1.9%）、敗血症（0.6%）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。[8.2、9.1.2、9.1.4 参照]

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.8%）

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。

11.1.5 重篤な皮膚症状（頻度不明）

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。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、免疫グロブリン(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、パジェット・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、流涙増加	
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、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、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、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、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、 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、BUN 上昇	BUN 低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、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 1)}	発疹(23.0%)	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、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、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、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリニン陽性、多臓器不全

注 1) 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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は 50mL の生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を 250mL に調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹼及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、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

有効成分：ベンダムスチン塩酸塩水和物、劇薬

2. 有効期間

30 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて、2～8℃で保存すること。

20.2 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

ベンダムスチンの治療を受けられる患者さんご家族の方へ
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：トレアキシシン点滴静注用 25mg

トレアキシシン点滴静注用 100mg

トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2010 年 7 月 7 日（EU commission decision）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
ベンダムスチン 塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トローワ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX001 05000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
ベンダムスチン 塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トローワ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX001 06000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」

効能又は効果追加、用法及び用量追加年月日：2022 年 6 月 1 日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
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. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	○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 <u>○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
用法及び用量	1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（略） 2. マントル細胞リンパ腫（略） 3. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置（略）	〈低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉（略） 〈マントル細胞リンパ腫〉（略） <u>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉</u> <u>○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合</u> <u>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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 〈腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置〉（略）

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーフ」
 ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーフ」
 用法及び用量追加年月日：2022 年 11 月 9 日
 内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
用法及び用量	〈低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉 ○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。 ○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。 〈マントル細胞リンパ腫〉 ○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。 ○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。 〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉 ○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈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。	〈低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉 ○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 <u>10 分又は 1 時間</u>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。 ○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 <u>10 分又は 1 時間</u>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。 〈マントル細胞リンパ腫〉 ○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 <u>10 分又は 1 時間</u>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。 ○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 <u>10 分又は 1 時間</u>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。 〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉 ○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合 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 <u>10 分又は 1 時間</u>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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈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。

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トーワ」
 ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」
 用法及び用量追加年月日：2023年3月22日
 内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
用法及び用量	〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 (略) 〈マントル細胞リンパ腫〉 (略) 〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉 ○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合 (略) (該当する記載なし) 〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉 (略)	〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 (略) 〈マントル細胞リンパ腫〉 (略) 〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉 ○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合 (略) <u>○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合</u> <u>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10分又は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、最大6サイクル投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉 (略)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液 25mg/1mL 「トーワ」	4219405A2021	4219405A2021	129138401	622913801
ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液 100mg/4mL 「トーワ」	4219405A1033	4219405A1033	129139101	622913901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：pH 及び浸透圧比（注 100mg/4mL）（M75654-1）
- 2) 社内資料：加速試験（注 25mg/1mL）（M73563-1）
- 3) 社内資料：加速試験（注 100mg/4mL）（M73564-1）
- 4) 社内資料：長期保存試験（注 25mg/1mL）（M73563-1）
- 5) 社内資料：長期保存試験（注 100mg/4mL）（M73564-1）
- 6) 社内資料：光安定性試験（注 25mg/1mL）（M73563-1）
- 7) 社内資料：光安定性試験（注 100mg/4mL）（M73564-1）
- 8) 社内資料：温度サイクル試験（M74644-1）
- 9) 社内資料：希釈後の安定性試験（注 100mg/4mL）（M73564-1、M74030-2）
- 10) 社内資料：配合変化試験（注 100mg/4mL）（M73661-1、M73661-2、M73661-3、M73661-4）
- 11) Ogura M.et al. : Int.J.Hematol. 2017 ; 105 : 470-477
- 12) 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003 試験)（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 13) Ohmachi K.et al. : Cancer Sci. 2010 ; 101 : 2059-2064
- 14) 第Ⅱ相臨床試験（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 15) Marcus R.et al. : N.Engl.J.Med. 2017 ; 377 : 1331-1334
- 16) Sehn LH.et al. : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1081-1093
- 17) 国内第Ⅲ相臨床試験（トレアキシシン点滴静注用：2021 年 3 月 23 日承認、審査報告書）
- 18) Sehn LH.et al. : J.Clin.Oncol. 2020 ; 38 : 155-165
- 19) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(18001 試験)（トレアキシシン点滴静注液：2022 年 2 月 25 日承認、審査報告書）
- 20) Strumberg D.et al. : Anticancer Drugs. 1996 ; 7 : 415-421
- 21) Leoni L.M.et al. : Clin.Cancer Res. 2008 ; 14 : 309-317
- 22) Gaul L.et al. : J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2008 ; 134 : 245-253
- 23) Roue G.et al. : Clin.Cancer Res. 2008 ; 14 : 6907-6915
- 24) Alonso R.et al. : Blood. 2009 ; 114 : 1563-1575
- 25) 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]（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 26) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用（トレアキシシン点滴静注用：2021 年 3 月 23 日承認、審査報告書）
- 27) 薬物動態(国内第Ⅰ相臨床試験)（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 28) 海外第Ⅰ相臨床試験(1301 試験)（トレアキシシン点滴静注液：2022 年 2 月 25 日承認、審査報告書）
- 29) 薬物動態 [海外非臨床試験(KLG/06 試験)]（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 30) Teichert J.et al. : Drug Metab.Dispos. 2005 ; 33 : 984-992
- 31) Teichert J.et al. : Drug Metab.Dispos. 2009 ; 37 : 292-301
- 32) 薬物動態(海外非臨床試験)（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 33) 排泄（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 34) 薬物動態 [海外臨床試験(98B03 試験)]（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.8）
- 35) 肝機能障害又は腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(98B03 試験)（トレアキシシン点滴静注用：2010 年 10 月 27 日承認、審査報告書）
- 36) 社内資料：pH 変動スケール（注 100mg/4mL）（M73660-1）
- 37) 幸保 文治、注射薬便覧 注射薬配合変化の基礎 p32(1976)、南山堂

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トローワ」及び ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL 配合変化試験成績

この配合変化試験は、限られた条件下で試験を実施し、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 25mg/1mL「トローワ」及びベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トローワ」の安定性を確認したものであり、配合した他剤の安定性は確認していません。
また、配合後の有効性、安全性の評価も行っていないため、配合した他剤との併用を推奨するものではありません。
他剤と配合する際には、各製品の電子添文をご参照ください。

1. 配合変化試験¹⁰⁾

本品には 25mg/1mL 製剤及び 100mg/4mL 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、配合変化試験については 100mg/4mL 製剤を用いて評価を行った。

■方法

(1) 配合方法

配合方法①: 本剤 1 バイアル(約 4mL)を生理食塩液で希釈して全量を 250mL に調製したものに、配合薬剤を加えて混合し、検体とした。

配合方法②: 本剤 2 バイアル(約 8mL)を配合薬剤で希釈して全量を 250mL に調製したものを検体とした。

配合方法③: 本剤 1 バイアル(約 4mL)を生理食塩液で希釈して全量を 50mL に調製したものに、配合薬剤を加えて混合し、検体とした。

(2) 保存条件

25℃、60%RH、1000lx（白色）

(3) 試験項目及び試験回数

外観、pH、浸透圧比及び定量：1 回（n=1）

(4) 試験方法

1) 外観

外観（色調、形状、懸濁、析出や沈殿の有無等）の確認

2) pH

日本薬局方に準じた pH 測定法

3) 浸透圧比

日本薬局方に準じた浸透圧測定法(オスモル濃度測定法)

4) 定量

液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、保存 10 分後*、1、3、6 時間後

*：2021 年 12 月、2023 年 5 月実施の試験で測定

■結果

試験製剤	試験項目	試験結果
ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液 100mg/4mL 「トーワ」	外観	淡黄色の澄明の液
	pH	3.51
	含量 (%)	97.9

試験日：2021 年 12 月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	配合 方法	試験項目	測定時点				
					配合直後	10 分後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
消化器官用薬	カイトリル注 3mg (太陽ファルマ)	3mg (3mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	3.91	3.93	3.91	3.86	3.79
				浸透圧比	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
				含量 (%)	99.4	98.6	97.3	93.7	88.5
				残存率 (%)	100.0	99.2	97.9	94.3	89.0
	アロキン静注 0.75mg (大鵬薬品)	0.75mg (5mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	4.05	4.03	4.02	3.97	3.92
				浸透圧比	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
				含量 (%)	99.7	99.0	97.4	93.4	88.4
				残存率 (%)	100.0	99.3	97.7	93.7	88.7
	ナゼア注射液 0.3mg (LTL)	0.3mg (2mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	3.79	3.79	3.77	3.73	3.67
				浸透圧比	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24
				含量 (%)	99.8	98.8	97.7	94.1	89.2
				残存率 (%)	100.0	99.0	97.9	94.3	89.4
(抗ホル モン 剤を含む)	デカドロン注射液 3.3mg (アスペン)	9.9mg (3mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	5.19	5.18	5.16	5.14	5.06
				浸透圧比	1.23	1.24	1.24	1.24	1.24
				含量 (%)	99.2	98.7	96.4	90.7	83.5
				残存率 (%)	100.0	99.5	97.2	91.4	84.2
	ソル・メドロール 静注用 500mg (ファイザー)	500mg(添 付溶解液 8mL で溶 解したも の)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	ごく薄い 白濁した液	白濁した液
				pH	6.36	6.36	6.30	6.15	5.99
				浸透圧比	1.25	1.26	1.26	1.26	1.26
				含量 (%)	98.5	95.2	83.8		
				残存率 (%)	100.0	96.6	85.1		
腫瘍 用薬	リツキサン 点滴静注 100mg (全薬＝中外)	300mg (30mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	5.78	5.78	5.76	5.71	5.65
				浸透圧比	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
				含量 (%)	96.5	95.0	90.5	78.9	66.0
				残存率 (%)	100.0	98.4	93.8	81.8	68.4
アレ ルギ ー用 薬	ポララミン注 5mg (高田)	5mg (1mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
				pH	3.79	3.78	3.79	3.72	3.68
				浸透圧比	1.24	1.24	1.24	1.24	1.25
				含量 (%)	99.5	99.1	97.5	94.0	89.1
				残存率 (%)	100.0	99.6	98.0	94.5	89.5

残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

試験日：2022年6月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
腫瘍用薬	ガザイバ点滴静注 1000mg (中外＝日本新薬)	1000mg (40mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	5.65	5.47	5.55	5.40
				浸透圧比	1.22	1.22	1.22	1.22
				含量 (%)	98.3	93.9	85.5	75.2
				残存率 (%)	100.0	95.5	87.0	76.5

残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

試験日：2022年8月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
中枢神経系用薬	アセリオ静注液 1000mg バッグ (テルモ)	1000mg (100mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	3.93	3.88	3.89	3.87
				浸透圧比	1.19	1.19	1.19	1.19
				含量 (%)	99.4	97.4	94.1	88.9
				残存率 (%)	100.0	98.0	94.7	89.4
循環器官用薬	フロセミド注 20mg「トーワ」 (東和薬品)	20mg (2mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.01	3.98	3.88	3.85
				浸透圧比	1.24	1.25	1.25	1.25
				含量 (%)	97.8	96.4	92.7	88.1
				残存率 (%)	100.0	98.6	94.8	90.1
消化器官用薬	グラニセトロン 点滴静注バッグ 3mg/50mL「テバ」 (武田テバ ファーマ＝武田)	3mg (50mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.01	4.05	4.02	4.06
				浸透圧比	1.20	1.20	1.20	1.21
				含量 (%)	100.4	98.8	95.5	90.1
				残存率 (%)	100.0	98.4	95.1	89.7
	アロキン点滴静注 バッグ 0.75mg (大鵬薬品)	0.75mg (50mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.25	4.27	4.13	4.09
				浸透圧比	1.21	1.21	1.21	1.21
				含量 (%)	99.3	97.3	93.2	88.5
				残存率 (%)	100.0	98.0	93.9	89.1
	プリンペラン 注射液 10mg (日医工)	10mg (2mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	3.86	3.85	3.90	3.73
				浸透圧比	1.24	1.24	1.24	1.24
				含量 (%)	99.3	97.9	94.8	90.0
				残存率 (%)	100.0	98.6	95.5	90.6
ホルモン剤を含むホルモン	水溶性ハイドロ コートン注射液 100mg (日医工)	100mg (2mL)	①	外観	無色澄明の液	微黄色澄明 の液	同左	淡黄色澄明 の液
				pH	5.92	5.89	5.63	5.58
				浸透圧比	1.25	1.26	1.25	1.26
				含量 (%)	99.4	93.7	83.4	72.1
				残存率 (%)	100.0	94.3	83.9	72.5

残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

試験日：2022 年 8 月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
滋養強壮薬	ビーフリード輸液 (大塚工場＝ 大塚製薬)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.58	6.52	6.37	6.39
				浸透圧比*	3.18	3.18	3.18	3.18
				含量 (%)	94.3	63.2	25.9	8.0
				残存率 (%)	100.0	67.0	27.5	8.5
血液・体液用薬	KCL 注 10mEq キット「テルモ」 (テルモ)	10mg (10mL)	①	外観	黄色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	3.85	3.85	3.73	3.78
				浸透圧比	1.44	1.44	1.45	1.44
				含量 (%)	100.2	97.6	93.4	87.7
				残存率 (%)	100.0	97.4	93.2	87.5
	ソルデム 1 輸液 (テルモ)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.92	4.89	4.83	4.81
				浸透圧比	1.72	1.71	1.73	1.72
				含量 (%)	99.9	96.1	90.1	81.3
				残存率 (%)	100.0	96.2	90.2	81.4
	ソリューゲン F 注 (共和 クリティケア＝ ニプロ＝光)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	5.76	5.74	5.68	5.62
				浸透圧比	1.43	1.43	1.43	1.44
				含量 (%)	98.8	93.9	81.7	67.7
				残存率 (%)	100.0	95.0	82.7	68.5
	ソルラクト輸液 (テルモ)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.96	4.93	4.98	4.91
				浸透圧比	1.42	1.42	1.42	1.42
				含量 (%)	99.8	96.7	91.3	83.3
				残存率 (%)	100.0	96.9	91.5	83.5
	ラクテック注 (大塚工場＝ 大塚製薬)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	4.97	4.95	4.90	4.88
				浸透圧比	1.42	1.43	1.43	1.43
				含量 (%)	99.0	96.6	91.3	82.9
				残存率 (%)	100.0	97.6	92.2	83.7
その他の 医薬品	メイロン静注 8.4% (大塚工場＝ 大塚製薬)	—	②	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	8.05	8.06	8.07	8.09
				浸透圧比*	6.54	6.54	6.61	
				含量 (%)	52.6	10.3	0.2	
				残存率 (%)	100.0	19.6	0.4	
腫瘍用薬	リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」 (サンド＝ 協和キリン)	300mg (30mL)	①	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	5.77	5.78	5.74	5.70
				浸透圧比	1.25	1.25	1.25	1.25
				含量 (%)	99.6	94.3	82.4	69.2
				残存率 (%)	100.0	94.7	82.7	69.5

*：配合検体を 10 倍希釈した溶液を用いて測定し、得られた浸透圧を 10 倍して求めた、みかけの浸透圧比である。
残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

試験日：2023 年 5 月

試験製剤	試験項目	試験結果
ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」	外観	淡黄色澄明の粘稠性のある液
	含量 (%)	98.1

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	配合 方法	試験項目	測定時点				
					配合直後	10 分後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
ホル モン 剤 を 含 む (抗 ホル)	デカドロン注射液 3.3mg (サンドファーマ ＝サンド)	9.9mg (3mL)	③	外観	無色澄明の液	同左	同左	同左	微黄色澄明 の液
				pH	5.06	5.06	5.05	5.02	4.95
				浸透圧比	2.27	2.26	2.26	2.27	2.27
				含量 (%)	96.9	96.0	94.7	90.7	85.3
				残存率 (%)	100.0	99.1	97.7	93.6	88.0

残存率：配合直後の含量を 100.0%として、各測定時点の残存率を算出した。

2. pH 変動スケール ³⁶⁾

本品には 25mg/1mL 製剤及び 100mg/4mL 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、pH 変動試験については 100mg/4mL 製剤を用いて評価を行った。

■方法

幸保の方法 ³⁷⁾に準じ、pH 変動試験を実施した。

■結果

検体：ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」

調製方法：本剤 1 バイアル(約 4mL)を試料溶液とした。

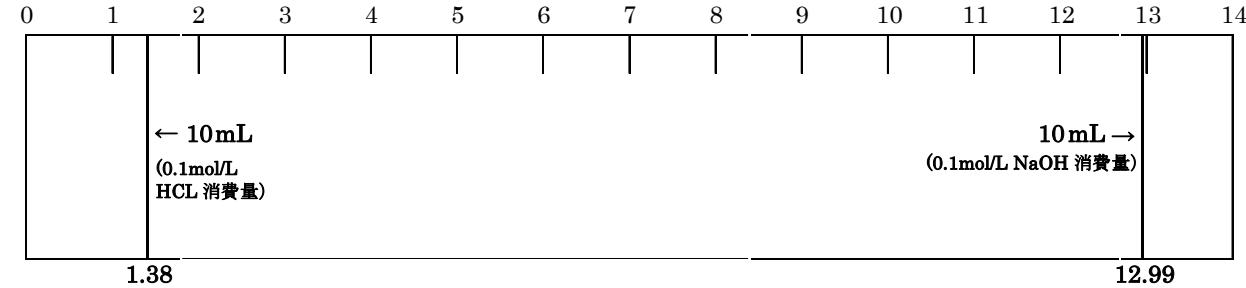
性状：無色～淡黄色澄明の粘稠性のある液

pH 規格：pH3.4～3.8 (本剤 1 mL に、水 20mL を加えて混和した液)

試料溶液 の pH	外観	(A) 0.1mol/L HCl	最終点又は 変化点到達時		移動指数	外観の 変化所見
		(B) 0.1mol/L NaOH				
— *	淡黄色の澄明 の液	(A) 10.0mL	pH	1.38	2.18	なし
— *		(B) 10.0mL	pH	12.99	9.52	なし

*：非水溶液製剤のため。

pH



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号