

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

創薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

【薬価基準収載】



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

TREAKISYM[®] Injection 一般名：ペンダムスチン塩酸塩

抗悪性腫瘍剤

創薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

【薬価基準収載】



トレアキシシン[®] 点滴静注液 100mg/4mL

TREAKISYM[®] Injection Solution 一般名：ペンダムスチン塩酸塩水和物

【効能又は効果】

<RMP対象>

- 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
- 慢性リンパ性白血病

<参考>

- 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

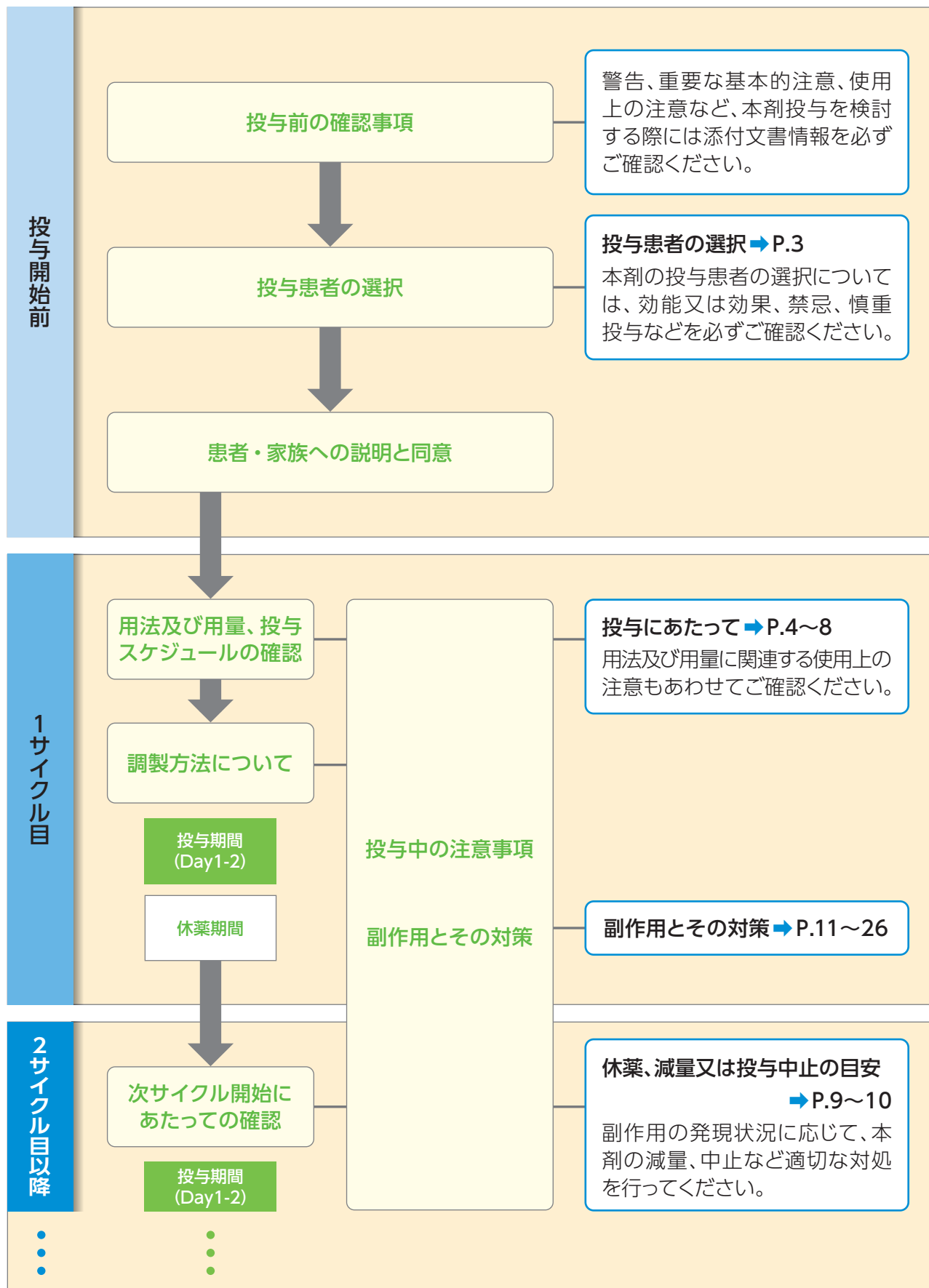
●トレアキシシン点滴静注液 100mg/4mLに1日1回10分投与の用法が追加されました。

患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、注意を要する副作用の対策などについて記載しています。本剤をご使用いただく前に最新の添付文書とともに必ず本資料をご熟読いただき、本剤の適切で安全な使用のためにご活用ください。

目次

適正使用のためのフローチャート	2
I. 投与患者の選択	3
1. 効能又は効果	3
2. 禁忌	3
3. 次の患者には慎重に投与してください	3
II. 投与にあたって	4
1. 用法及び用量	4
2. 1日用量の調製方法	4
3. 投与スケジュール	5
4. 投与サイクル	7
5. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について	8
6. 注射部位反応・血管障害(静脈炎/血管痛)・血管外漏出	8
III. 休薬、減量又は投与中止の目安	9
IV. 副作用とその対策	11
1. 骨髄抑制	11
2. 感染症	16
3. 過敏症様反応	20
4. 二次発がん	24
V. Q&A	27
VI. 参考資料	29
I. 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	29
1. 国内第II相臨床試験の概要	29
2-①. 海外第III相臨床試験の概要	30
2-②. 海外第III相臨床試験の概要	35
3. 国内外の臨床試験の有害事象発現状況の比較	36
4. 海外臨床試験における主な有害事象発現状況の投与群間比較	37
II. 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	39
1. 国内第II相臨床試験の概要	39
2. 海外第III相臨床試験の概要	41
III. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	43
1. 国内第III相臨床試験の概要	47
2. 国際共同第II相臨床試験の概要	51
IV. 慢性リンパ性白血病	53
1. 国内第II相臨床試験の概要	53
2. 海外第III相臨床試験の概要	54
V. 臨床検査値異常を含む副作用一覧	56
1. 国内臨床試験	56
2. 海外臨床試験	71
VI. GALLIUM試験及びGADOLIN試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準	76
VII. GO29365試験及びJO40762試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準	78

適正使用のためのフローチャート



I. 投与患者の選択

1. 効能又は効果<RMP対象>

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病

効能又は効果に関連する注意

≪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。

* 本適正使用ガイド「Ⅵ. 参考資料」の29～38ページ、53～59ページ及び67～74ページをご参照ください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないでください)

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。
- 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でください。

3. 次の患者には慎重に投与してください

- 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制が増強されるおそれがあります。
- 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ります。
- 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ります。
- 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者
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してください。
- 肝障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがあります。
- 腎障害のある患者
副作用が強くあらわれるおそれがあります。

Ⅱ. 投与にあたって

1. 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/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。
(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/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。
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/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。
(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/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。
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/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。	

*：1日1回10分投与は、トレアキシン点滴静注液100mg/4mLのみ適応。

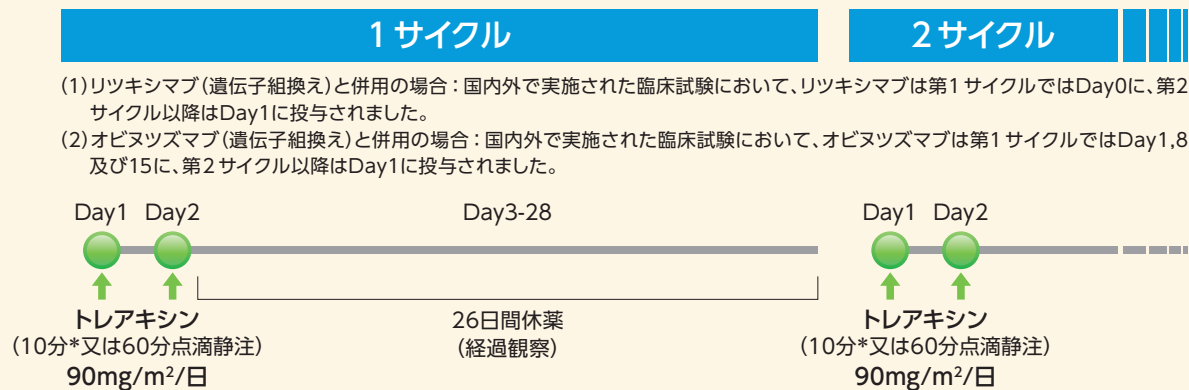
2. 1日用量の調製方法

● トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
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。
● トレアキシン点滴静注用25mg、100mg
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。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

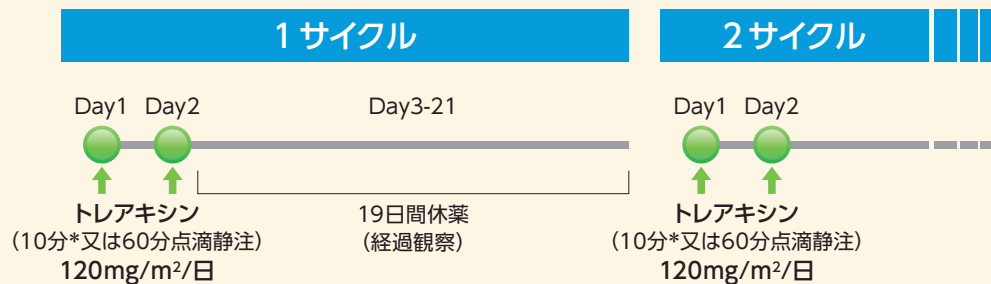
3. 投与スケジュール-①

【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



2) 単独投与の場合(再発又は難治性に限る)

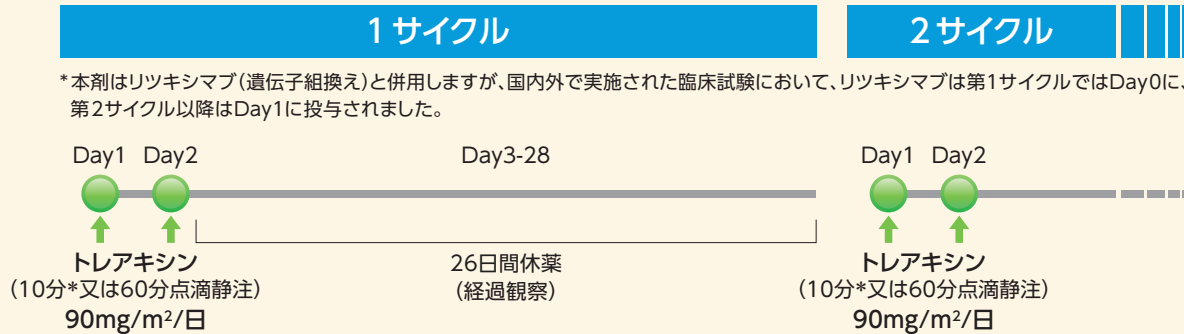


* : 1日1回10分投与は、トリアキシシン点滴静注液 100mg/4mLのみ適応。

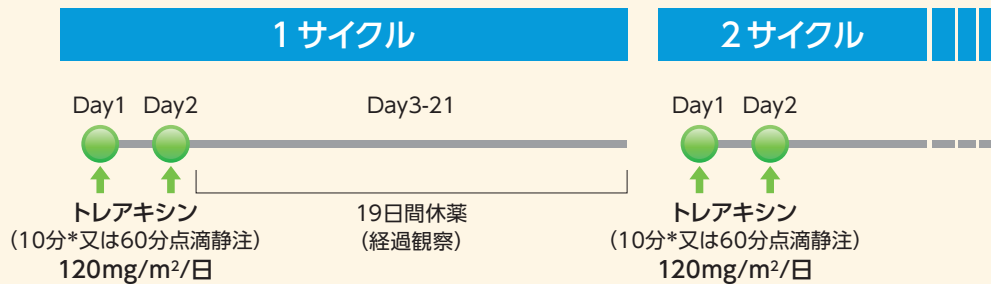
3. 投与スケジュール-②

【マンツル細胞リンパ腫】

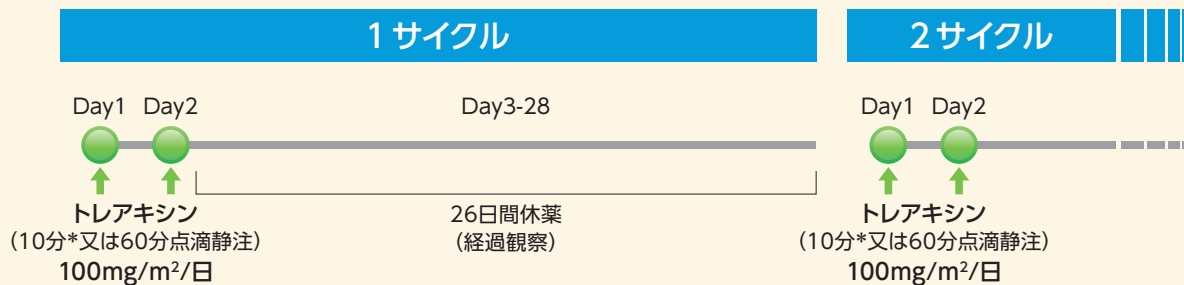
1) 未治療の場合



2) 再発又は難治性の場合



【慢性リンパ性白血病】



*：1日1回10分投与は、トリアキシン点滴静注液100mg/4mLのみ適応。

4. 投与サイクル

1) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫(「1st line-NHL/MCL」という)の国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)の治療サイクル数の中央値は6サイクル、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(「r/r-NHL/MCL」という)の国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の治療サイクル数の中央値は5サイクルでしたが、両試験ともに最大投与サイクルは6サイクルと設定されていたため、6サイクルを超える投与経験はありません。一方、1st line-NHL/MCLの海外臨床試験(C18083/3064/NL/MN試験)では、投与サイクルを最低6サイクル、最大8サイクルまで実施し、治療サイクル数の中央値は6サイクルでした。また、r/r-NHL/MCLの海外臨床試験(SDX-105-01試験/SDX-105-03試験)では、最低6サイクル、最大投与サイクルはそれぞれ12サイクル及び8サイクルと設定され、6サイクルを超える投与経験がありました。海外臨床試験(SDX-105-03試験)の治療サイクル数の中央値は6サイクルでした。なお、各試験における投与サイクル別の投与完遂例数は以下の通りです。

試験名	6サイクル	7サイクル	8サイクル	9サイクル
・1 st line-NHL/MCL				
国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)	52/69例			
海外第Ⅲ相臨床試験(C18083/3064/NL/MN試験)	203/221例	50/221例	46/221例	
・r/r-NHL/MCL				
国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)	29/69例			
海外第Ⅱ相臨床試験(SDX-105-01試験)	34/76例	14/76例	11/76例	4/76例
海外第Ⅲ相臨床試験(SDX-105-03試験)	60/100例	21/100例	18/100例	

2) 慢性リンパ性白血病(「CLL」という)の国内第Ⅱ相臨床試験(2012003試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)ともに最大投与サイクルは6サイクルと設定されていたため、6サイクルを超える投与経験はありません。なお、国内臨床試験(10例)における各投与サイクルの投与症例数は、第1及び2サイクルが10例、第3及び4サイクルが9例、第5サイクルが7例、最大の第6サイクルが6例でした。また、海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)では、治療サイクル数の平均(標準偏差)は4.9(1.7)サイクル、中央値は6サイクルでした。

5. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

- 本剤の「使用上の注意」の《用法及び用量に関連する注意》の項をご参照ください。
＜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＞
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。
＜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＞
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。

6. 注射部位反応・血管障害(静脈炎/血管痛)・血管外漏出

- 注射部位局所の疼痛や炎症、注射部位を中心に腕に広がる疼痛や炎症があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止してください。
- 本剤投与時に血管外漏出による注射部位の紅斑、腫脹、疼痛等が報告されているため、血管外漏出を起こさないように注意して投与を行ってください。
- 本剤は、海外において炎症性抗がん剤(irritant drug)との報告があります。

● 対処法

- 本剤の投与時には、適切な静脈の選択を行ってください。また、あらかじめ穿刺部位に違和感や痛み等の異常を感じた場合は、速やかに医師又は看護師、薬剤師に連絡するように指導してください。
- 患者が血管痛を訴えた場合、投与速度を遅くして様子を見てください。また、腕を温めたりすると痛みが緩和される場合があります。
- 症状が緩和されない場合は、患者の症状に応じ、投与を中止してください。

Ⅲ. 休薬、減量又は投与中止の目安

投与間隔又は投与量の調節

以下を目安として、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

1. 次サイクルの開始の目安

本剤を第2サイクル以降に投与する場合は、下記の基準を全て満たしていることを確認してから投与を開始してください。基準を満たさない場合には次サイクルの投与を延期してください。

<効能共通>

【次サイクル開始の目安】

好中球数1,000/mm³以上及び血小板数75,000/mm³以上

非血液毒性：Grade 2*以下

総ビリルビン：2.0mg/dL未満

血清クレアチニン：2.0mg/dL未満

* NCI-CTCAE Version 4.0

2. 副作用による減量の目安-①

本剤投与中に下記のいずれかの副作用が観察された場合は、次サイクルより投与量の減量を検討してください。また、投与再開に際しては前サイクルの投与量に応じて次サイクル開始の目安をご確認ください。

<NHL、MCL及びCLL>

【減量の目安】

好中球数：500/mm³未満

血小板数：25,000/mm³未満

非血液毒性：Grade 3*以上

* NCI-CTCAE Version 4.0



【前サイクルの投与量】

(1) NHL/MCLの場合

120mg/m²の場合



90mg/m²で再開

90mg/m²の場合



60mg/m²で再開

60mg/m²の場合



中止

(2) CLLの場合

100mg/m²の場合



75mg/m²で再開

75mg/m²の場合



50mg/m²で再開

50mg/m²の場合



中止

※減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないでください。

2. 副作用による減量の目安-②

本剤投与中に下記のいずれかの副作用が観察された場合は、次サイクルより投与量の減量を検討してください。また、投与再開に際しては前サイクルの投与量に応じて次サイクル開始の目安をご確認ください。

【再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫】

(RMPの対象ではありませんが、参考のため記載しています)

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 ＜リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合＞

【減量の目安】

好中球数：500/mm³未満又は
1,000/mm³未満が
2週間以上持続する
血小板数：75,000/mm³未満

【前サイクルの投与量】

120mg/m²の場合

→ 90mg/m²で再開

90mg/m²の場合

→ 60mg/m²で再開

60mg/m²の場合

→ 中止

※減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないでください。

＜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＞

【減量の目安】

好中球数：1,000/mm³未満
血小板数：50,000/mm³未満

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、減量せずに投与してください

次サイクル投与予定日の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してください

【前サイクルの投与量】

90mg/m²の場合

→ 70mg/m²で再開

70mg/m²の場合

→ 50mg/m²で再開

50mg/m²の場合

→ 中止

※減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないでください。

*【休薬の項の指標】

好中球数：1,000/mm³以上
及び
血小板数：75,000/mm³以上

2) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合

【減量の目安】

非血液毒性：Grade 3*以上

【前サイクルの投与量】

120mg/m²の場合

→ 90mg/m²で再開

90mg/m²の場合

→ 60mg/m²で再開

60mg/m²の場合

→ 中止

※減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないでください。

* NCI-CTCAE Version 4.0

IV. 副作用とその対策

1. 骨髄抑制

- 国内臨床試験において骨髄抑制が高頻度に発現し、重篤な感染症等があらわれることがあるため、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 骨髄抑制があらわれた場合には、必要に応じて支持療法などの適切な処置を行うこととし、本剤の休薬、減量又は投与中止の目安を参考として、次サイクル以降の投与間隔又は投与量の調節を考慮してください。▶参照 P.9～10

① 発現状況

1) 1st line-NHL/MCL

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	国内第Ⅱ相臨床試験 (2011002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (NHL1-2003試験) N=267、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (C18083/3064/NL/ MN試験) N=221、例数(%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球減少症 (好中球数減少を含む)	64(92.8)	58(84.1)	1(0.4)	1(0.4)	81(36.7)	63(28.5)
血小板減少症 (血小板数減少を含む)	38(55.1)	4(5.8)	73(27.3)	18(6.7)	30(13.6)	8(3.6)
リンパ球減少症 (リンパ球数減少を含む)	67(97.1)	67(97.1)	4(1.5)	4(1.5)	14(6.3)	12(5.4)

2) r/r-NHL/MCL

有害事象	国内第Ⅱ相臨床試験 (2007002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅱ相臨床試験 (SDX-105-01試験) N=76、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (SDX-105-03試験) N=100、例数(%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球数減少	62(89.9)	50(72.5)	65(85.5)	41(53.9)	83(83.0)	61(61.0)
血小板数減少	52(75.4)	11(15.9)	64(84.2)	19(25.0)	88(88.0)	25(25.0)
リンパ球数減少	68(98.6)	67(97.1)	75(98.7)	68(89.5)	96(96.0)	94(94.0)

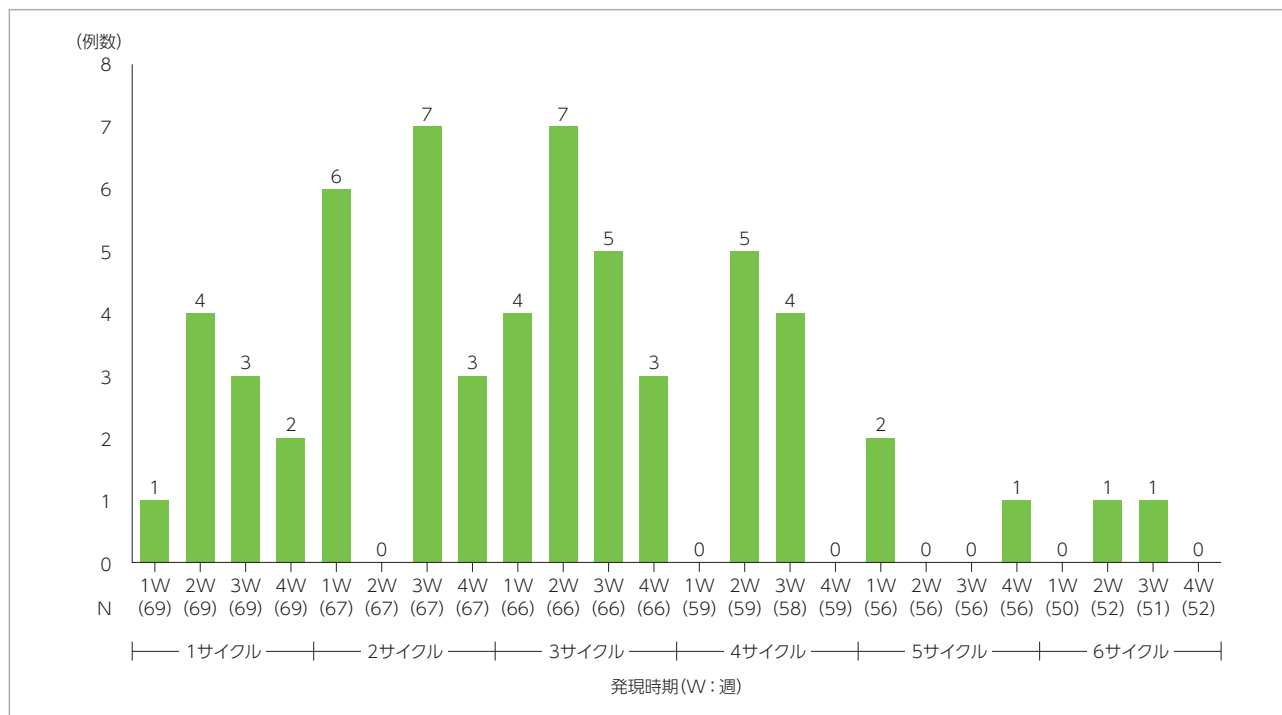
3)CLL

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	国内第Ⅱ相臨床試験 (2012003試験) N=10、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (02CLLⅢ試験) N=161、例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症(好中球数減少を含む)	10(100.0)	8(80.0)	44(27.3)	37(23.0)
血小板減少症(血小板数減少を含む)	9(90.0)	2(20.0)	39(24.2)	19(11.8)
リンパ球減少症(リンパ球数減少を含む)	9(90.0)	9(90.0)	10(6.2)	10(6.2)

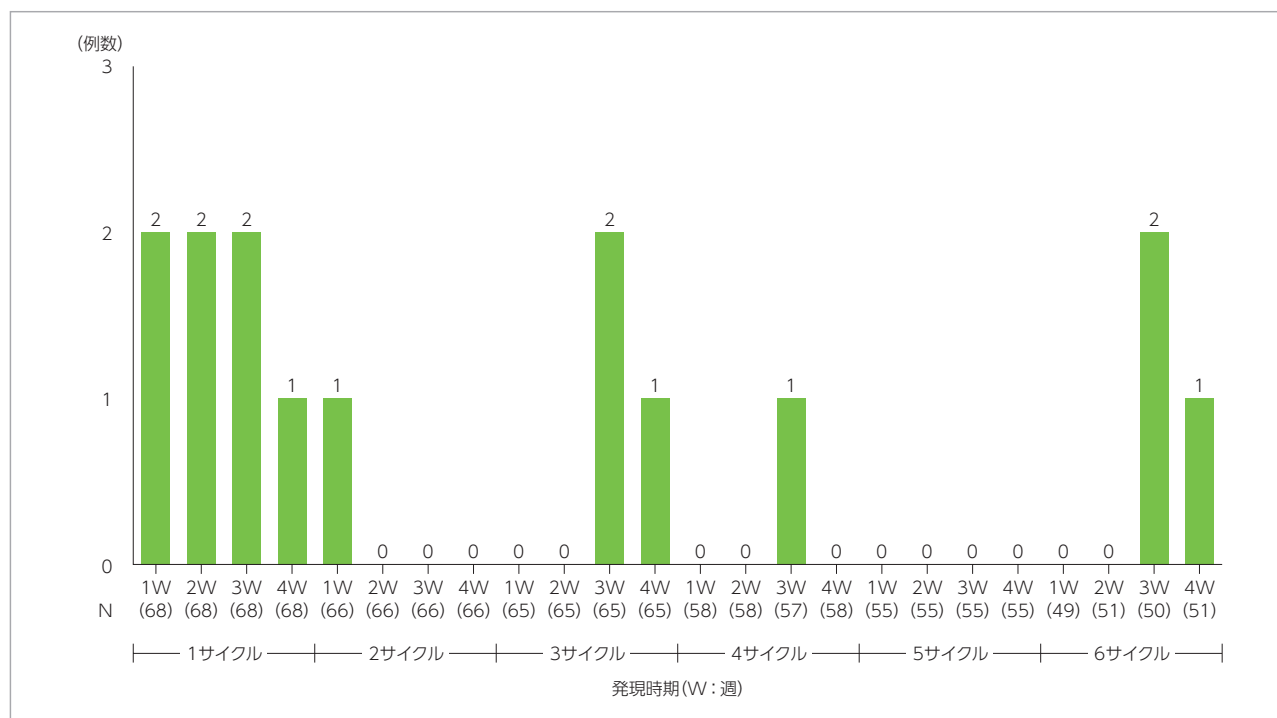
② 発現時期

1) 1st line-NHL/MCL

1st line-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験で、初めて好中球数が1,000/mm³未満、血小板数が75,000/mm³未満に達した時期はそれぞれ以下の通りでした。

● 好中球数が1,000/mm³未満に初めて達した時期

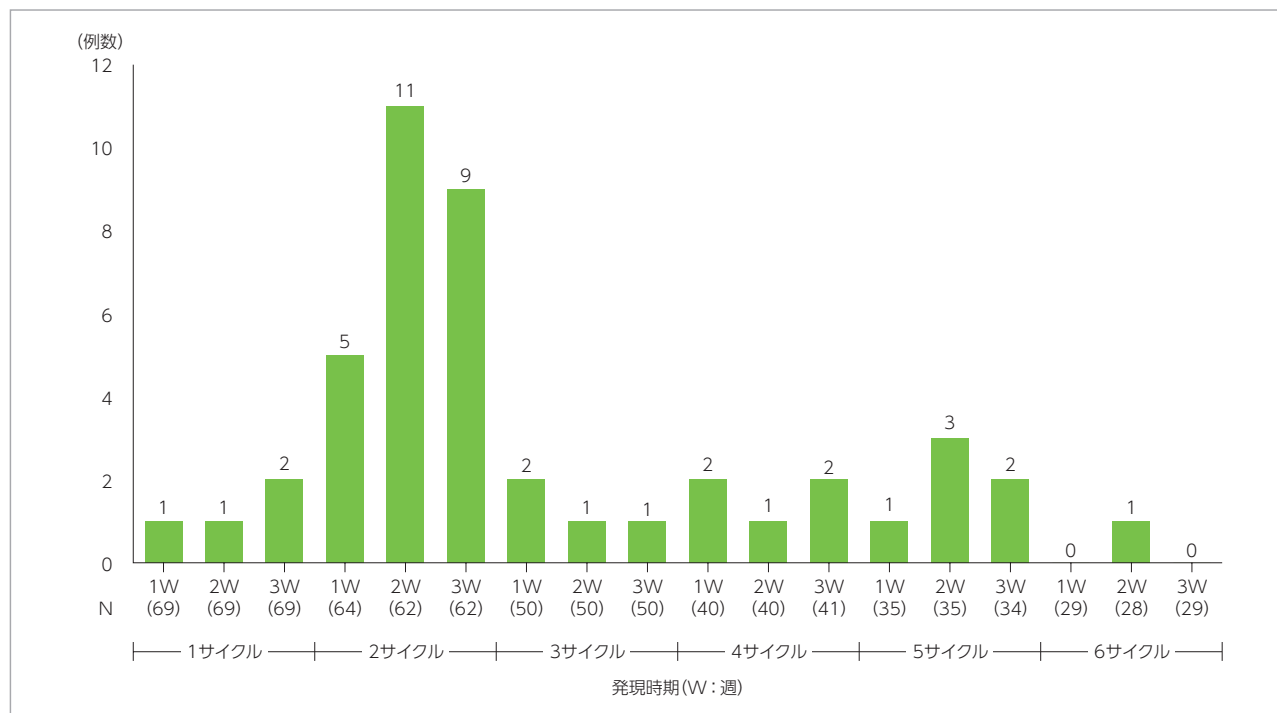
● 血小板数が75,000/mm³未満に初めて達した時期



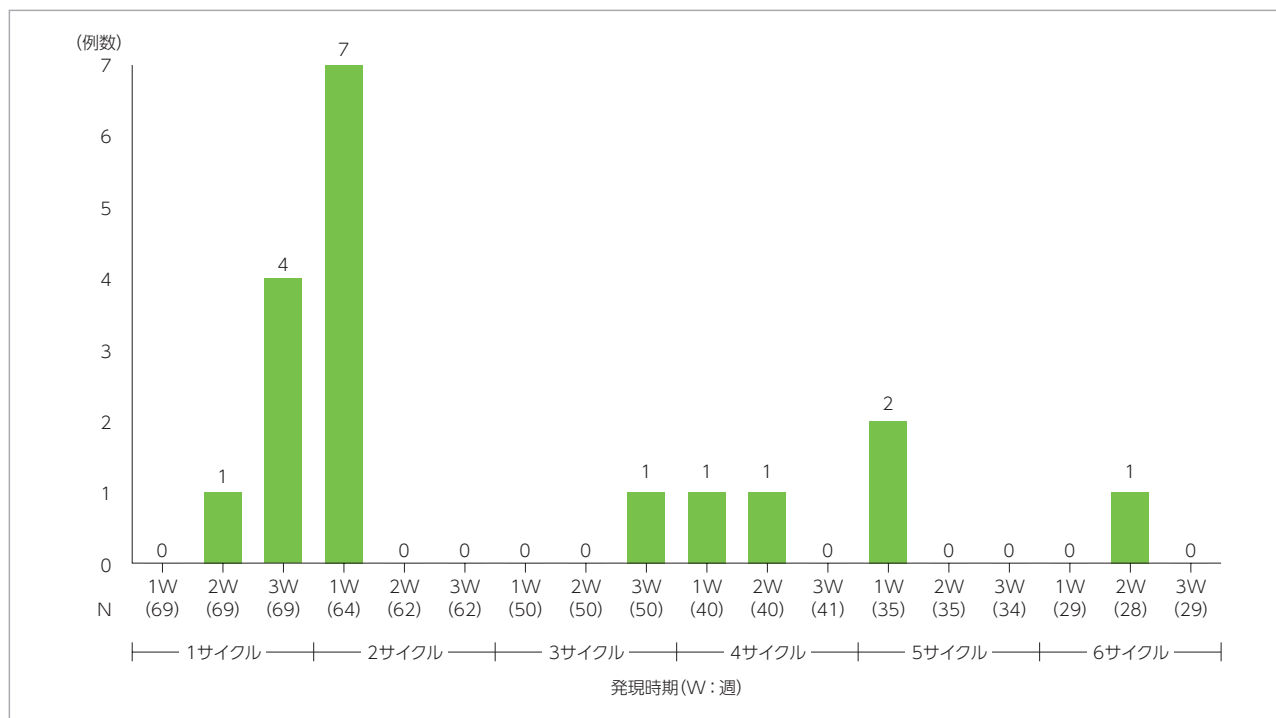
2) r/r-NHL/MCL

r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験で、初めて好中球数が1,000/mm³未満、血小板数が75,000/mm³未満に達した時期はそれぞれ以下の通りでした。

● 好中球数が1,000/mm³未満に初めて達した時期



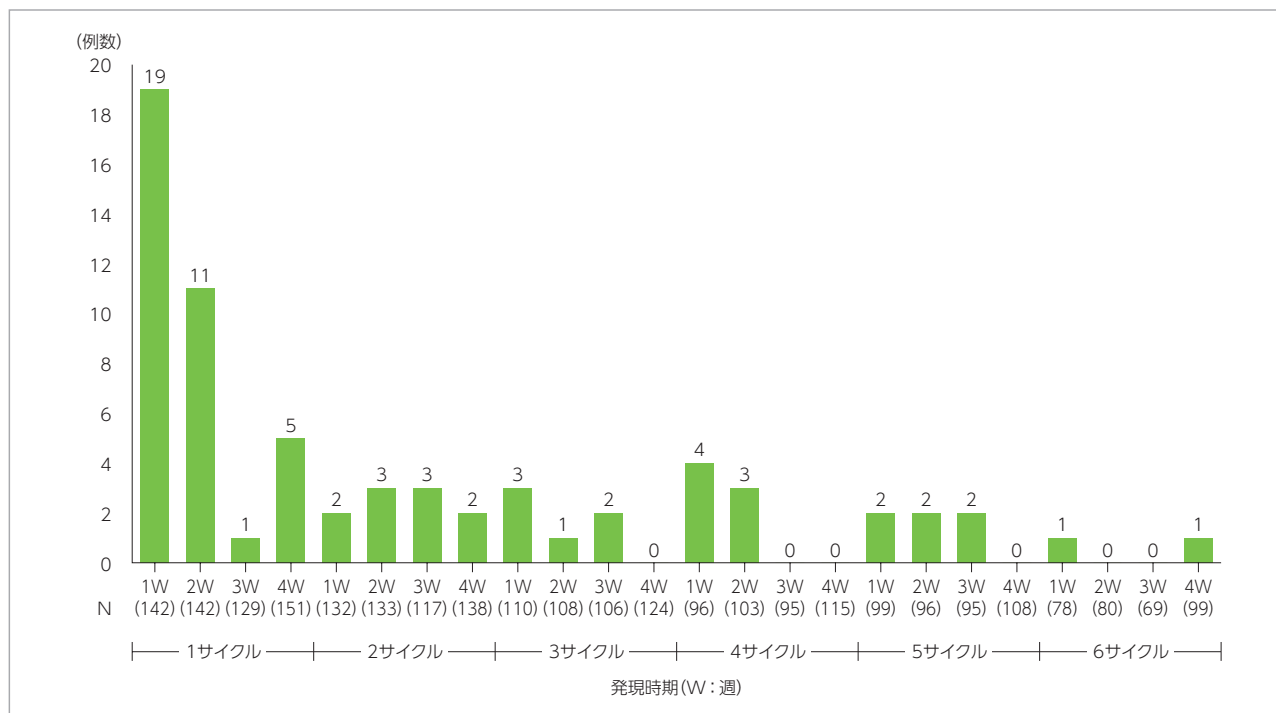
● 血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満に初めて達した時期



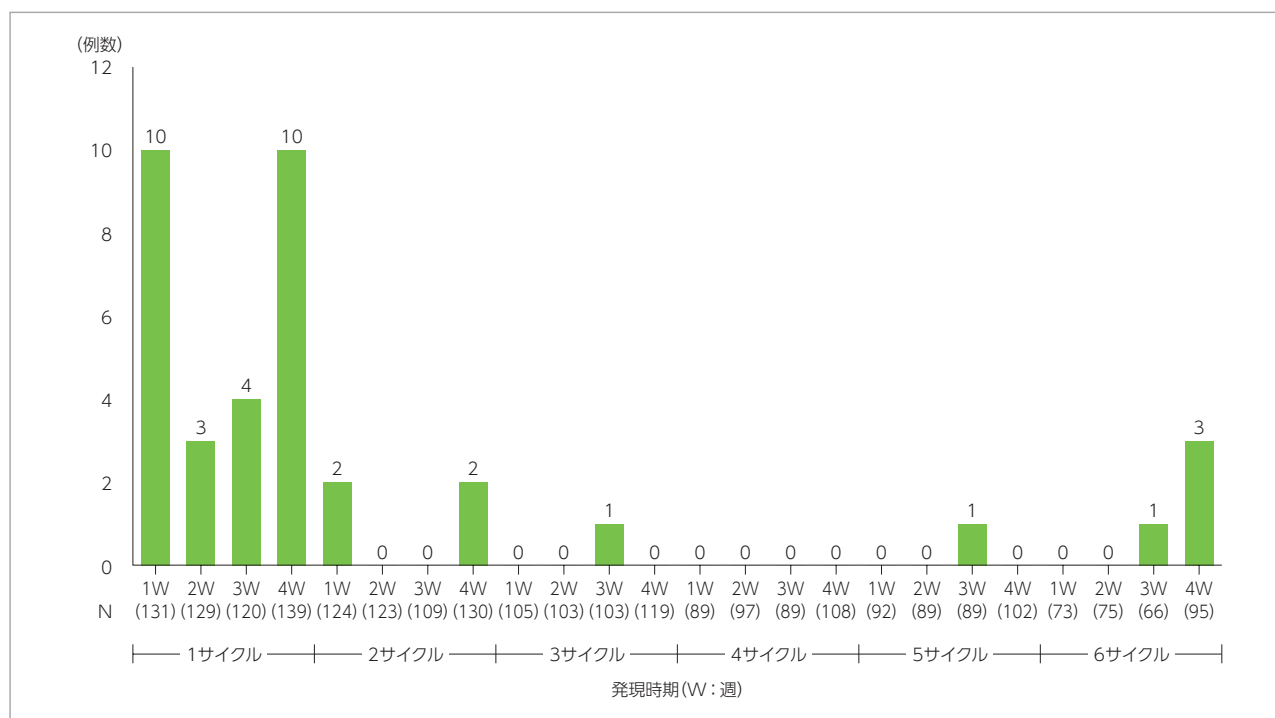
3) CLL

CLLの海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)で、初めて好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満に達した時期はそれぞれ以下の通りでした。

● 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に初めて達した時期



● 血小板数が75,000/mm³未満に初めて達した時期



③ 対処法

- 本剤の投与中は頻回に血液検査を行うなど、患者の全身状態を観察してください。
- 骨髓抑制が認められた場合には必要に応じてG-CSF製剤を投与するなど適切な対応を検討してください。
- 『Ⅲ. 休薬、減量又は投与中止の目安』(9～10ページ)を参照し、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

IV. 副作用とその対策

1. 骨髄抑制／2. 感染症

2. 感染症

- 骨髄抑制、特にリンパ球減少が高頻度で発現し、重症の免疫不全が発現又は増悪することがあります。また、免疫不全に伴い重篤な感染症があらわれ、海外では死亡に至る例も報告されているため、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、免疫不全の兆候についても綿密に観察を行ってください。
- 真菌、ウイルス(サイトメガロウイルス等)、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- 本剤投与後にB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化による重篤な肝炎を認めた症例が報告されていることから、本剤投与前にはHBV感染の有無の確認、本剤投与期間中及び投与終了後も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、HBVの再活性化の兆候や症状の発現に注意する必要があります。

① 発現状況

1) 1st line-NHL/MCL

1st line-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験におけるサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、クロストリジウム・ディフィシレ、カンジダ、アスペルギルス等による主な感染症の発現状況は以下の通りでした。1st line-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験では、アシクロビル又はST合剤の予防投与が推奨されていました。

(いずれかの臨床試験において、2例以上発現した事象を示しました)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	アシクロビル又は ST合剤の 予防投与を推奨		予防投与の推奨なし*		予防投与の推奨なし*	
	国内第Ⅱ相臨床試験 (2011002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (NHL1-2003試験) N=267、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (C18083/3064/NL/ MN試験) N=221、例数(%)	
PT	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
蜂巣炎	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
ウイルス性消化管感染	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

1) 1st line-NHL/MCL<続き>

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	アシクロビル又は ST合剤の 予防投与を推奨		予防投与の推奨なし*		予防投与の推奨なし*	
	国内第Ⅱ相臨床試験 (2011002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (NHL1-2003試験) N=267、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (C18083/3064/NL/ MN試験) N=221、例数(%)	
PT	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
口腔ヘルペス	0(0.0)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)	6(2.7)	1(0.5)
単純ヘルペス	1(1.4)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	1(1.4)	0(0.0)	7(2.6)	2(0.7)	6(2.7)	1(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	1(0.5)	1(0.5)
細菌感染	1(1.4)	1(1.4)	32(12.0)	9(3.4)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(1.4)	0(0.0)
口腔カンジダ症	2(2.9)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	4(1.8)	0(0.0)
外陰部腔カンジダ症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
外陰腔真菌感染	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

*海外臨床試験(NHL1-2003試験、C18083/3064/NL/MN試験)は、予防投与を目的とした抗真菌薬及び抗ウイルス薬の投与は試験計画書に規定されていません。

2) r/r-NHL/MCL

r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験及び海外臨床試験におけるウイルス、ニューモシスティス、真菌等による主な感染症の発現状況は以下の通りでした。r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験ではアシクロビル及びST合剤の予防投与が推奨されていました。

(いずれかの臨床試験において、2例以上発現した事象を示しました)

有害事象	アシクロビル又はST合剤 の予防投与を推奨*		予防投与の推奨なし**			
	国内第Ⅱ相臨床試験 (2007002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅱ相臨床試験 (SDX-105-01試験) N=76、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (SDX-105-03試験) N=100、例数(%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
ヘルペスウイルス感染	3(4.3)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	6(6.0)	0(0.0)
帯状疱疹	2(2.9)	1(1.4)	6(7.9)	1(1.3)	12(12.0)	4(4.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.0)	1(1.0)
インフルエンザ	1(1.4)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	3(3.0)	0(0.0)

2) r/r-NHL/MCL<続き>

有害事象	アシクロビル及びST合剤 の予防投与を推奨*		予防投与の推奨なし**			
	国内第Ⅱ相臨床試験 (2007002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅱ相臨床試験 (SDX-105-01試験) N=76、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (SDX-105-03試験) N=100、例数(%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
サイトメガロウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.0)	3(3.0)
ウイルス性感染症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.0)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(1.4)	0(0.0)	5(6.6)	2(2.6)	6(6.0)	0(0.0)
咽頭カンジダ症	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ症	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

* r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験における予防投与の状況については、下表を参照してください。

**海外臨床試験(SDX-105-01、SDX-105-03試験)は、予防投与を目的とした抗真菌薬及び抗ウイルス薬の投与は試験計画書に規定されていません。

●r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験での感染症に対する予防投与の状況

病型	薬剤	例数(%)
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫 (58例)	ST合剤+アシクロビル	44(75.9)
	ST合剤	8(13.8)
	その他(イソジンガーグル)	1(1.7)
	小計	53(91.4)
マントル細胞リンパ腫 (11例)	ST合剤+アシクロビル	8(72.7)
	ST合剤	2(18.2)
	その他	0(0.0)
	小計	10(90.9)
合計 (69例)	ST合剤+アシクロビル	52(75.4)
	ST合剤	10(14.5)
	その他(イソジンガーグル)	1(1.4)
	合計	63(91.3)

3) CLL

CLLの国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験におけるサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、シュードモナス、カンジダ等による主な感染症の発現状況は以下の通りでした。CLLの国内第Ⅱ相臨床試験では、アシクロビル又はST合剤の予防投与が推奨されていました。

(国内臨床試験において発現した全事象又は海外臨床試験において2例以上発現した事象を示しました)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	アシクロビル又はST合剤の 予防投与を推奨		予防投与の推奨なし*	
	国内第Ⅱ相臨床試験(2012003試験) N=10、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験) N=161、例数(%)	
PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
サイトメガロウイルス感染	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
口腔ヘルペス	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
細菌感染	1(10.0)	1(10.0)	1(0.6)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(10.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)

*海外臨床試験(02CLLⅢ試験)は、予防投与を目的とした抗真菌薬及び抗ウイルス薬の投与は試験計画書に規定されていません。

② 対処法

- 本剤投与中は頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- リンパ球減少に伴う重症日和見感染が発現するおそれがあることから、必要に応じて血液学的診断やCT検査等により確認を行い、適切な処置を行ってください。

③ 参考：B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化の対処法

本剤投与前にHBs抗原陰性であっても、HBVの再活性化が認められる可能性があることについて十分なご注意をお願いします。また、感染が認められた患者の治療にあたっては、必要に応じ、肝臓専門医と連携のうえ、本剤投与前に適切な処置を行うとともに、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会と、同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)¹⁾」が作成されておりますので、このガイドラインに従った検査及び処置を実施していただきますようお願いします。

1) 一般社団法人日本肝臓学会編「B型肝炎治療ガイドライン」(第3.3版)2021年1月

● 資料3_免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

http://www.jsh.or.jp/files/uploads/b_shiryo3_20200716.pdf

3. 過敏症様反応

- 皮膚症状(発疹、そう痒症など)、ショック、アナフィラキシーなどの過敏症様反応があらわれることがあります。
- 皮膚症状はr/r-NHL/MCLの国内臨床試験で39/69例(56.5%)、CLLの国内臨床試験で6/10例(60.0%)に認められています。
- 過敏症様反応の重症度、発現時期、再発の有無に一定の傾向はありませんでした。
- ショック、アナフィラキシーは、NHL/MCL並びにCLLの国内臨床試験、及び製造販売後調査において報告例はありませんでした。なお、製造販売後の自発報告として、重篤なアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が、それぞれ5例及び1例報告されています(2016年11月30日現在)。

① 発現状況

1) 1st line-NHL/MCL

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における主な皮膚症状の発現状況は以下の通りでした。

(いずれかの臨床試験において、2例以上発現した事象を示しました)

副作用(MedDRA/J Version 18.0)	国内第Ⅱ相臨床試験 (2011002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (NHL1-2003試験) N=267、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (C18083/3064/NL/ MN試験) N=221、例数(%)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
脱毛症	1(1.4)	0(0.0)	42(15.7)	11(4.1)	8(3.6)	0(0.0)
多汗症	0(0.0)	0(0.0)	4(1.5)	1(0.4)	5(2.3)	0(0.0)
寝汗	1(1.4)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)	3(1.4)	0(0.0)
顔面腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
水疱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
そう痒症	12(17.4)	1(1.4)	5(1.9)	1(0.4)	16(7.2)	0(0.0)
全身性そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	27(39.1)	2(2.9)	65(24.3)	2(0.7)	19(8.6)	1(0.5)
全身性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	2(0.9)	0(0.0)

1) 1st line-NHL/MCL<続き>

副作用(MedDRA/J Version 18.0)	国内第Ⅱ相臨床試験 (2011002試験) N=69、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (NHL1-2003試験) N=267、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (C18083/3064/NL/ MN試験) N=221、例数(%)	
PT	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
斑状丘疹状皮疹	7(10.1)	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)
そう痒性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.3)	0(0.0)
皮膚乾燥	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	10(4.5)	0(0.0)
皮膚疼痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.8)	0(0.0)
蕁麻疹	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.4)	1(0.5)

● 1st line-NHL/MCLの臨床試験における皮膚症状のサイクルごとの発現率

<国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)>

	サイクル	対象例数	全発現 例数(%)	投与日以外 例数(%)	投与日当日 例数(%)
皮膚症状	1サイクル	69	25(36.2)	25(36.2)	1(1.4)
	2サイクル	67	7(10.4)	5(7.5)	2(3.0)
	3サイクル	66	7(10.6)	6(9.1)	1(1.5)
	4サイクル	59	10(16.9)	9(15.3)	2(3.4)
	5サイクル	56	8(14.3)	8(14.3)	0(0.0)
	6サイクル	52	5(9.6)	4(7.7)	1(1.9)

<海外第Ⅲ相臨床試験(C18083/3064/NL/MN試験)>

	サイクル	対象例数	全発現 例数(%)	投与日以外 例数(%)	投与日当日 例数(%)
皮膚症状	1サイクル	221	31(14.0)	23(10.4)	8(3.6)
	2サイクル	219	19(8.7)	10(4.6)	10(4.6)
	3サイクル	215	15(7.0)	10(4.7)	5(2.3)
	4サイクル	209	12(5.7)	7(3.3)	5(2.4)
	5サイクル	206	12(5.8)	8(3.9)	4(1.9)
	6サイクル	203	7(3.4)	7(3.4)	1(0.5)
	7サイクル	50	4(8.0)	1(2.0)	3(6.0)
	8サイクル	46	2(4.3)	1(2.2)	1(2.2)

● 1st line-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における前投薬有無別の皮膚症状の再発率 例数(%)

試験名		過敏症様反応を 1回以上発現した 患者(例数)	前投薬の 有無	再発現あり		再投与 したが 再発現なし	投与 中止例 (再投与なし)	合計
				全Grade	Grade 3 以上			
国内 臨床 試験	2011002 試験	皮膚症状 (N=39)	前投薬あり	19(48.7)	4(10.3)	18(46.2)	0(0.0)	37
			前投薬なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.1)	2
			合計	19	4	18	2	39
海外 臨床 試験	C18083/ 3064/NL/ MN試験	皮膚症状 (N=80)	前投薬あり	18(22.5)	1(1.3)	57(71.3)	0(0.0)	75
			前投薬なし	1(1.3)	0(0.0)	1(1.3)	3(3.8)	5
			合計	19	1	58	3	80

2)r/r-NHL/MCL

国内第Ⅱ相臨床試験における皮膚症状の発現状況は下表の通りでした。

有害事象	r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験 (2007002試験) N=69、例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
皮膚症状(そう痒症、蕁麻疹、皮膚潮紅、皮疹、発疹)	39(56.5)	2(2.9)

● r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験における皮膚症状のサイクルごとの発現率

	サイクル	対象例数	全発現 例数(%)	投与日以外 例数(%)	投与日当日 例数(%)
皮膚 症状	1サイクル	69	14(20.3)	12(17.4)	2(2.9)
	2サイクル	64	13(20.3)	10(15.6)	3(4.7)
	3サイクル	50	6(12.0)	6(12.0)	0(0.0)
	4サイクル	41	7(17.1)	6(14.6)	1(2.4)
	5サイクル	35	6(17.1)	5(14.3)	1(2.9)
	6サイクル	29	5(17.2)	4(13.8)	1(3.4)

● r/r-NHL/MCLの国内第Ⅱ相臨床試験における前投薬有無別の皮膚症状の再発率

例数(%)

過敏症様反応を 1回以上発現した 患者(例数)	前投薬の 有無	再発あり		再投与したが 再発なし	投与中止例 (再投与なし)	合計
		全Grade	Grade 3 以上			
皮膚症状 (N=39)	前投薬あり	6(15.4)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	6
	前投薬なし	16(41.0)	0(0.0)	7(17.9)	10(25.6)	33
	合計	22	1	7	10	39

※症状を発現した後、次サイクルの本剤の投与日前日又は投与日当日に抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、抗アレルギー薬又は抗菌薬の投与が行われた場合を「前投薬あり」としています。

3) CLL

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における主な皮膚症状の発現状況は下表の通りでした。

(国内臨床試験において発現した全事象又は海外臨床試験において2例以上発現した事象を示しました)

副作用(MedDRA/J Version 18.0)	国内第Ⅱ相臨床試験 (2012003試験) N=10、例数(%)		海外第Ⅲ相臨床試験 (02CLLⅢ試験) N=161、例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
PT				
び瘡様皮膚炎	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
発疹	1(10.0)	1(10.0)	14(8.7)	4(2.5)
蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	7(4.3)	1(0.6)
多形紅斑	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	1(10.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
そう痒症	3(30.0)	0(0.0)	7(4.3)	0(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

● CLLの国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における前投薬有無別の皮膚症状の再発現率

例数(%)

試験名		過敏症様反応を 1回以上発現した 患者(例数)	前投薬の 有無	再発現あり		再投与 したが 再発現なし	投与 中止例 (再投与なし)	合計
				全Grade	Grade 3 以上			
国内 臨床 試験	2012003 試験	皮膚症状 (N=6)	前投薬あり	3(50.0)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)	4
			前投薬なし	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	2
			合計	3	1	2	1	6
海外 臨床 試験	02CLLⅢ 試験	皮膚症状 (N=40)	前投薬あり	8(20.0)	1(2.5)	9(22.5)	0(0.0)	17
			前投薬なし	2(5.0)	0(0.0)	8(20.0)	13(32.5)	23
			合計	10	1	17	13	40

※ 症状を発現した後、次サイクルの本剤の投与日前日又は投与日当日に抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、抗アレルギー薬又は抗菌薬の投与が行われた場合を「前投薬あり」としています。

② 対処法

- 皮膚症状(発疹、そう痒症など)が発現した場合には、重症度に応じて副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行ってください。
- 重篤な場合は、必要に応じて皮膚科のコンサルティングを受けてください。

③ 参考：海外での皮疹の報告例

ベンダムスチン塩酸塩投与による重症接合部皮膚炎の報告²⁾

患者：75歳男性、再発濾胞性B細胞性リンパ腫、Grade 1-2

経過：2サイクル目としてベンダムスチン塩酸塩を連日90mg/m²投与しました。

5日後から頭皮、顔、体躯、四肢の広範にそう痒性剥離性紅斑皮疹が発現し、右腕の生検で顕著な基底空胞(basovascular)変性と多数の異常角化ケラチノサイトを伴う接合部皮膚炎が観察されました。これらから、本剤による接合部皮膚炎を伴う重症薬疹と診断しました。その後、本剤の投与を中止し、プレドニゾロン処置により徐々に改善しました。

2)Alamdari HS, et al.: Dermatol. Online J., 16(7), 1(2010) 文献番号:SYB00258



※r/r-NHL/MCLの国内臨床試験ではGrade 3以上の皮膚症状は2例(発疹、蕁麻疹)で、他はすべてGrade 2以下でした。

4. 二次発がん

- 本剤投与後に二次発がんが発生したとの報告があります。
- 本剤投与後も患者の状態を観察し、二次発がんの発現にご留意ください。

● 発現状況

1) 1st line-NHL/MCL

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における発現状況は下表の通りでした。

試験名		発現した 二次発がん	例数	初回投与から 発現までの日数	最終投与から 発現までの日数	因果関係
国内第Ⅱ相 臨床試験	2011002試験 (N=69)	乳癌	1	217日	159日	関連あり
海外第Ⅲ相 臨床試験	NHL 1-2003試験 (N=267)	悪性新生物	3	不明	不明	関連なし
				292日	151日	関連なし
				210日	210日	関連あり
		B細胞性リンパ腫	1	170日	78日	関連なし
		T細胞性リンパ腫	1	257日	116日	関連なし
		リンパ腫	9	2,250日	2,108日	関連なし
				345日	195日	関連なし
				134日	47日	関連あり
				1,050日	878日	関連なし
				144日	67日	関連あり
				68日	33日	関連なし
				605日	444日	関連なし
				262日	168日	関連あり
				161日	100日	関連なし
		結腸癌	1	195日	47日	関連なし
		食道腺癌	1	1,628日	1,453日	関連なし
		腎癌	1	1,528日	1,359日	関連なし
		腎細胞癌	1	1,092日	1,034日	関連なし
		腺癌	1	233日	90日	関連なし
		前立腺癌	3	482日	334日	関連なし
				964日	821日	関連なし
				716日	567日	関連なし
		直腸癌	1	399日	258日	関連あり
		肺腺癌	1	1,552日	1,407日	関連なし
		肺扁平上皮癌	1	623日	457日	関連なし
		皮膚有棘細胞癌	1	2,266日	2,121日	関連なし

1) 1st line-NHL/MCL<続き>

試験名		発現した二次発がん	例数	初回投与から発現までの日数	最終投与から発現までの日数	因果関係
海外第Ⅲ相臨床試験(続き)	NHL 1-2003試験(N=267)(続き)	扁平上皮癌	2	2,080日	1,935日	関連なし
				1,354日	1,213日	関連なし
	C18083/3064/NL/MN試験(N=221)	肺の悪性新生物	1	85日	28日	関連なし
		肉腫	1	105日	13日	関連なし
		ケラトアkantーマ	1	92日	最終投与前	関連あり
		皮膚有棘細胞癌	2	71日	最終投与前	関連なし
				111日	最終投与前	関連あり
		腎癌	1	181日	40日	関連なし

2) r/r-NHL/MCL

海外の臨床試験における発現状況は下表の通りでした。

試験名		発現した二次発がん	例数	最終投与から発現までの日数	因果関係
海外臨床試験	SDX-105-01(N=76)	骨髄異形成症候群	2	180日及び220日	判定不可
		慢性骨髄単球性白血病	1	31日	判定不可
	SDX-105-03(N=100)	骨髄異形成症候群	1	334日	関連あり
		扁平上皮癌	1	(試験開始から)185日目	関連なし
	SDX-105-02(N=67)	扁平上皮癌(既往に基底細胞癌あり)	1	(試験開始から)29日目	関連なし
	93BOP01(N=167)	急性骨髄性白血病	1	不明	不明
		非小細胞肺癌	1	不明	不明

3) CLL

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における発現状況は下表の通りでした。

試験名		発現した二次発がん	例数	初回投与から発現までの日数	最終投与から発現までの日数	因果関係
国内第Ⅱ相臨床試験	2012003試験(N=10)	胃腺癌	1	227日	72日	関連あり
海外第Ⅲ相臨床試験	02CLLⅢ試験(N=161)	気管支癌	1	544日	365日	関連なし
		皮膚転移	1	137日	25日	不明

V. Q&A

Q1

r/r-MCL及びCLL患者の治療において、
本剤を抗悪性腫瘍剤と併用してもよいですか？

A

r/r-MCL及びCLL患者の治療において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性と安全性は確立していないため、併用にあたっては十分に注意してください。

《本適正使用ガイド「Ⅵ. 参考資料」の39～42ページ及び53～55ページをご参照ください》

Q2

何サイクル投与すればよいですか？

A

ベンダムスチンの至適投与サイクル数は確立していません。各臨床試験におけるサイクル別の投与完遂例数は、「Ⅱ. 投与にあたって」の7ページをご参照ください。

Q3

肝機能障害の患者への使用経験はありますか？

A

海外においては肝機能障害患者*を対象としたr/r-NHL/MCLの第I相臨床試験が実施されています。当該試験結果より肝機能正常患者と比較して肝機能障害患者のAUC、C_{max}は同程度であり、忍容可能でした。しかし、r/r-NHL/MCLの国内第II相臨床試験では、肝機能障害患者は除外基準**に設定されていたため、肝機能障害患者の使用経験はありません。

* 肝機能障害の程度は「軽度」に相当

** 血清ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍以上、AST/ALT：施設基準値上限の2.5倍以上

Q4

NHL/MCLの臨床試験における登録症例の
病理組織型は何でしたか？

A

1) 国内臨床試験におけるNHL/MCLの病理組織型及び各病理組織型別の奏効率(%)は以下の通りでした。

病型(WHO分類)	国内臨床試験登録症例数(奏効率、%)		
	r/r-NHL/MCL		1 st line-NHL/MCL
	国内第I相臨床試験 (2006001試験)	国内第II相臨床試験 (2007002試験)	国内第II相臨床試験 (2011002試験)
小リンパ球リンパ腫	0(0.0)	3(66.7)	2(100.0)
リンパ形質細胞リンパ腫	0(0.0)	1(100.0)	2(100.0)
脾辺縁帯B細胞リンパ腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫	0(0.0)	1(100.0)	4(75.0)
節性辺縁帯B細胞リンパ腫	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
濾胞性リンパ腫	8(87.5)	52(90.4)	51(98.0)
マントル細胞リンパ腫	1(100.0)	11(100.0)	10(90.0)

2) 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験)におけるNHLの病理組織型別の無増悪生存期間(治験責任医師判定)

組織型	投与群	例数	イベント数(%)	中央値 [95% CI] (月)	ハザード比 [95% CI]*1
濾胞性リンパ腫	BR群	146	47(32.2)	NA[42.5, NA]	0.652 [0.45, 0.95]
	R-CHOP群	146	63(43.2)	36.6[27.6, 65.7]	
リンパ形質細胞性リンパ腫/ 免疫細胞腫	BR群	33	9(27.3)	NA[52.0, NA]	0.356 [0.16, 0.80]
	R-CHOP群	39	18(46.2)	25.4[17.2, 59.3]	
辺縁帯リンパ腫*2	BR群	38	15(39.5)	61.4[22.9, NA]	0.872 [0.41, 1.86]
	R-CHOP群	31	12(38.7)	NA[21.4, NA]	
分類不能	BR群	7	0(0.0)	NA[NA, NA]	NA [NA, NA]
	R-CHOP群	7	2(28.6)	53.8[34.1, NA]	

*1: 比例ハザードモデル、*2: 節性辺縁帯リンパ腫及び粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫

Q5

皮膚症状等の過敏症様反応が認められた場合には、
次回の投与を中止すべきですか？

A

国内臨床試験においては、再投与時の皮膚症状等の過敏症様反応の再発現に一定の傾向は認められませんでした。従って、患者の状態等からリスク・ベネフィットバランスを考慮して再投与の可否を判断してください。

《本適正使用ガイド「Ⅳ. 副作用とその対策」の20～24ページをご参照ください》

Q6

皮膚症状等の過敏症様反応が認められた症例において、
次回の投与時に予防投与する必要がありますか？

A

国内臨床試験においては、予防投与の有無別で皮膚症状等の過敏症様反応の再発現に一定の傾向は認められませんでした。従って、患者の状態等からリスク・ベネフィットバランスを考慮して予防投与の要否を判断の上、ショック等に対する救急措置のとれる環境下で投与し、患者の状態を注意深く観察してください。

《本適正使用ガイド「Ⅳ. 副作用とその対策」の20～24ページをご参照ください》

VI. 参考資料

I. 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相臨床試験の概要

(2011002試験³⁾: 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫患者を対象としたリツキシマブ併用による多施設共同オープン試験)

3) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験) 文献番号: SYB02193

1 臨床試験

対象: 未治療進行期・高腫瘍量*の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)及び造血幹細胞移植の適応としないマントル細胞リンパ腫(MCL)患者69例(低悪性度B-NHL: 59例 MCL: 10例)

*: 高腫瘍量の基準: GELF(Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)の基準を参考に設定

方法: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後26日間休薬します。これを1サイクル(28日間)とし、最大6サイクルまで繰り返し投与しました。併用するリツキシマブは各投与サイクル初日(第1サイクルのみDay0)のベンダムスチン塩酸塩投与後に375mg/m²を点滴静脈内投与しました。

評価: 主要評価項目『International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(1999)』(IWRC)に従って判定した総合効果の完全寛解率[評価は施設外効果判定委員会(IRC)評価により実施]

2 完全寛解率

IWRCに従って判定した総合効果の完全寛解率は、下表の通りでした。

● IWRCによる総合効果

解析対象集団: FAS(Full Analysis Set)

病型	例数	例数(%)						完全寛解率 ^a 、% (95% CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	68.1 (55.8~78.8)
低悪性度 B-NHL	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	67.8 (54.4~79.4)
MCL	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	70.0 (34.8~93.3)

CR: Complete Response(完全寛解)、CRu: Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)、SD: Stable Disease(安定)、PD: Progressive Disease(進行)

NE: not evaluable(評価不能)

^a CRu以上

^b 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

2-①. 海外第Ⅲ相臨床試験の概要

(NHL 1-2003試験⁴⁾: 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫患者を対象とし、BR療法のR-CHOP療法に対する無増悪生存期間の比較検討を目的とした、多施設共同無作為化比較対照オープン試験)

4) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験) 文献番号: SYB02187

1 臨床試験

対象: 未治療進行期・高腫瘍量*の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL) 及びマントル細胞リンパ腫(MCL) 患者549例(BR群: 274例 R-CHOP群: 275例)

*: 高腫瘍量の基準: GLSG(German Low-Grade Lymphoma Study Group)の基準を参考に設定

方法: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回、2日間連日30分点滴静脈内投与し、その後26日間休薬します。これを1サイクル(28日間)とし、最大6サイクルまで繰り返し投与しました。併用するリツキシマブは各投与サイクルの初日(第1サイクルのみDay0)に375mg/m²を点滴静脈内投与しました。

評価: 主要評価項目『WHO効果判定基準』を用いた無増悪生存期間[評価は治験責任医師判定により実施]

● 本試験(NHL 1-2003試験)は、R-CHOP療法に対するBR療法の非劣性を検証することを目的として計画され、2003年9月より開始されました。その後、米国血液学会議(2009年)で本試験の3回目の中間解析において、R-CHOP群に対してBR群の優越性を示す結果が報告されたことを受けて、試験終了後の2011年5月5日付で統計解析計画書が改訂され、試験の主解析が非劣性から優越性の検証に変更されました。なお、統計解析計画書の初版は米国血液学会議(2009年)における発表後(2010年7月)に作成されています。

2 無増悪生存期間(PFS)

1) 治験責任医師による評価結果(最終解析時)

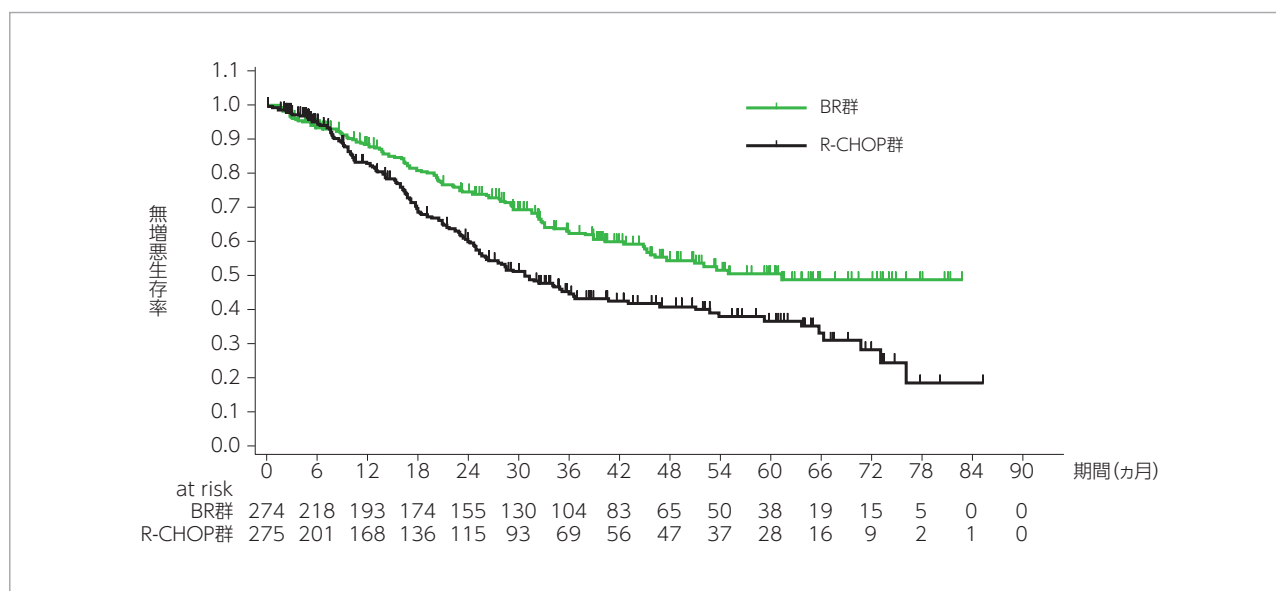
主要評価項目とされた治験責任医師判定による全病型における無増悪生存期間は、R-CHOP群の31.3ヵ月(中央値)に対して、BR群では61.4ヵ月(中央値)でした[ハザード比=0.607(99%信頼区間=0.43, 0.86)、 $p<0.0001$]。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されておりません。

低悪性度B-NHL(BR群：224例 R-CHOP群：223例)の無増悪生存期間の中央値は、BR群では算出できず、R-CHOP群では36.6ヵ月でした。

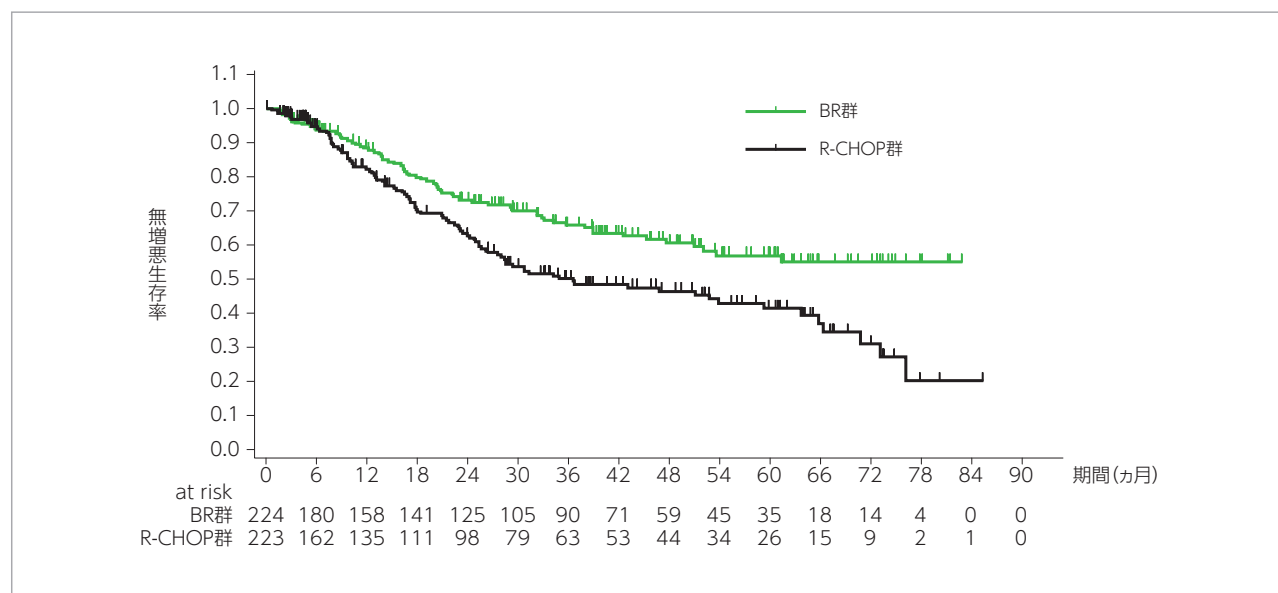
MCL(BR群：50例 R-CHOP群：52例)の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ35.9ヵ月、23.7ヵ月であり、有意な差が認められました[ハザード比=0.534(95%信頼区間=0.31, 0.92)、 $p=0.0209$]。

● 無増悪生存期間(治験責任医師判定、無作為化対象集団、2010年12月31日データカットオフ)

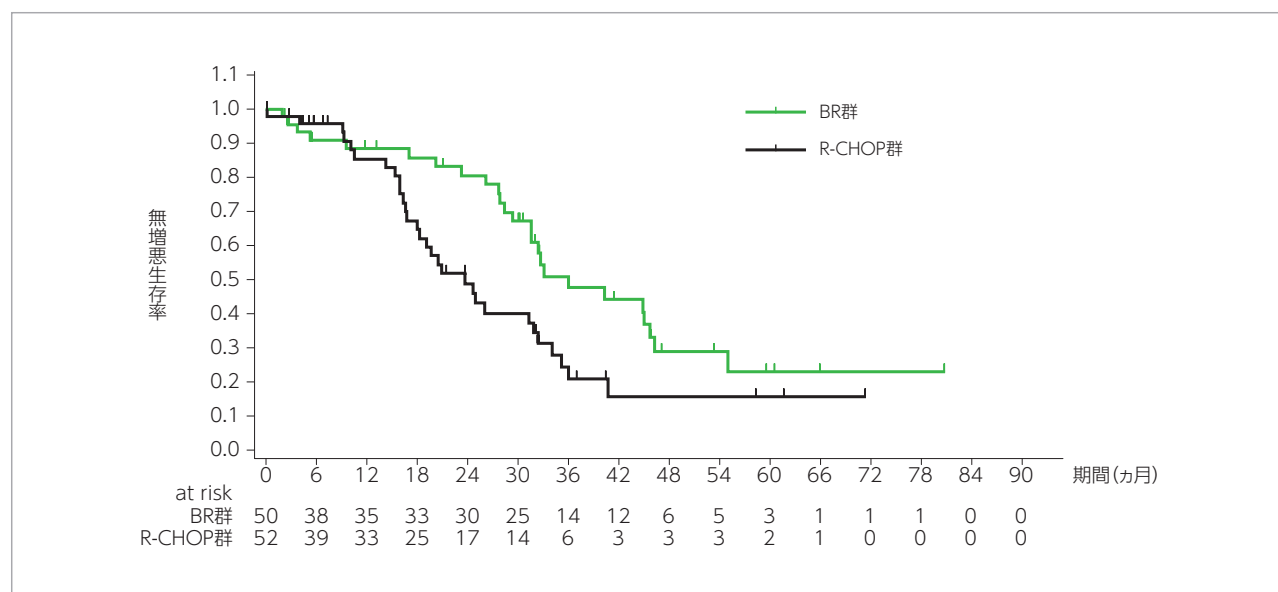
《全病型》



≪低悪性度B-NHL≫



≪MCL≫

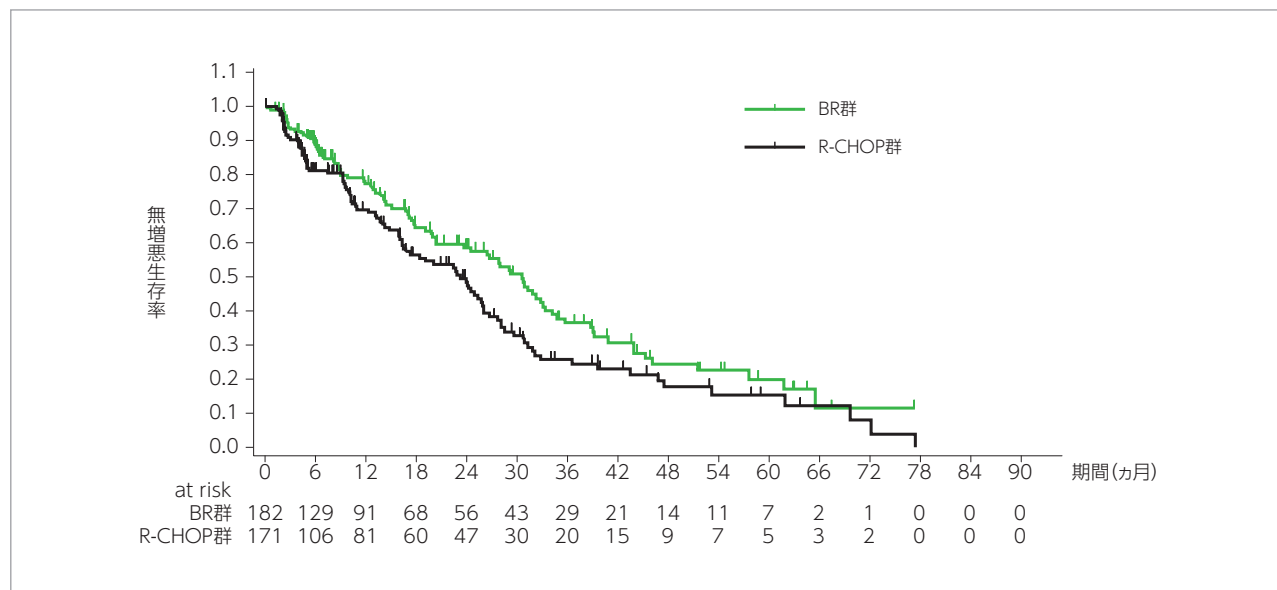


2) IRC評価による二次評価結果

「WHO効果判定基準」で評価可能と判断された353例の被験者を対象としてIRC評価を行った結果、全病型における無増悪生存期間の中央値は、BR群で30.6ヵ月、R-CHOP群で23.3ヵ月でした[ハザード比=0.735(99%信頼区間=0.5, 1.08)、 $p=0.0420$]。

● 無増悪生存期間(IRC評価、評価可能対象集団、2010年12月31日データカットオフ)

《全病型》



なお、治験責任医師判定及び独立評価委員会(IRC)評価で無増悪生存期間の結果に差異が生じたことについて、明確な理由を特定するには至りませんでした。

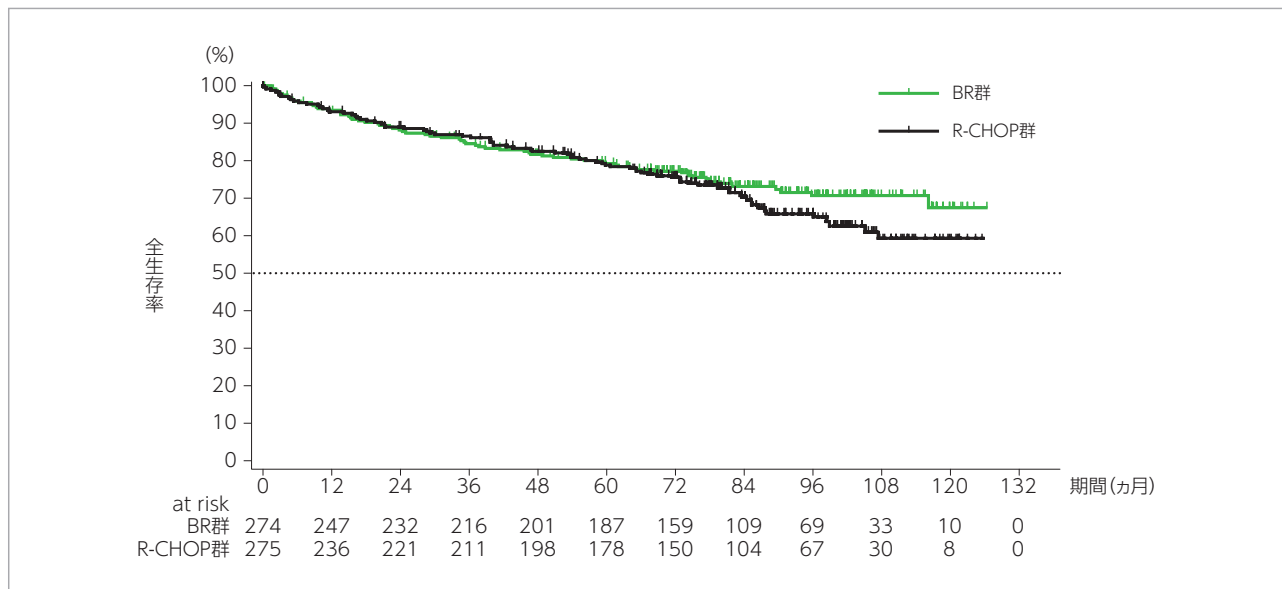
③ 全生存期間(OS)

全生存期間は、無作為割付けした日から死亡日までと定義し、データカットオフ時点までの最終追跡調査にて生存していた症例は、その時点で打ち切りとしました。

全病型において、データカットオフ時点での死亡率がBR群で25.2%(69/274例)、R-CHOP群で28.7%(79/275例)であり、50%に満たなかったため全生存期間の中央値は算出できませんでした[ハザード比=0.846(95%信頼区間=0.61, 1.17)、 $p=0.3101$]。しかし、72ヵ月及び108ヵ月の生存率はそれぞれ、BR群で77.3%、70.8%、R-CHOP群で75.7%、59.3%でした。

● 全生存期間(無作為化対象集団、2014年8月11日データカットオフ)

《全病型》



2-②. 海外第Ⅲ相臨床試験の概要

(C18083/3064/NL/MN試験⁵⁾: 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を対象に、BR療法の有効性及び安全性を対照療法(R-CHOP療法又はR-CVP療法)と比較する多施設共同無作為化比較対照オープン試験)

5) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(C18083/3064/NL/MN試験) 文献番号: SYB02194

1 臨床試験

対象: 未治療進行期・高腫瘍量*の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL) 及びマントル細胞リンパ腫(MCL)患者419例(BR群: 213例、R-CHOP/R-CVP群: 206例)

*: 高腫瘍量の基準: GELF(Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)の基準を参考に設定

方法: ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回、2日間連日30分点滴静脈内投与し、その後26日間休薬します。これを1サイクル(28日間)とし、最大8サイクルまでの治療が可能としました。併用するリツキシマブは各投与サイクルの初日に375mg/m²を点滴静脈内投与しました。

評価: 主要評価項目—『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)』を用いた独立評価委員会(IRC)評価による完全寛解率

2 完全寛解率

主要評価項目であるIRC判定に基づく、評価可能解析対象集団における完全寛解(CR)率の判定結果は、BR群31.5%(67/213例、95% 信頼区間: 25.3~38.2)、R-CHOP/R-CVP群25.2%(52/206例、95% 信頼区間: 19.5~31.7)、CR率の群間比[95% 信頼区間]は1.26[0.93, 1.73]であった。

●IRC判定による最良総合効果

解析対象: 評価可能解析対象集団

(データカットオフ: 2012年3月31日)

投与群	例数	例数(%)						完全寛解率 ^a 、% (95% CI) ^b
		CR	PR	SD	PD	臨床的 進行	不明	
BR群	213	67 (31.5)	139 (65.3)	6 (2.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	31.5 (25.3~38.2)
R-CHOP/ R-CVP群	206	52 (25.2)	135 (65.5)	18 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	25.2 (19.5~31.7)

CR: Complete Response(完全寛解)、PR: Partial Response(部分寛解)、SD: Stable Disease(安定)、PD: Progressive Disease(進行)

^a CR

^b 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

VI. 参考資料

I. 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

2-②. 海外第Ⅲ相臨床試験の概要／3. 国内外の臨床試験の有害事象発現状況の比較

3. 国内外の臨床試験の有害事象発現状況の比較

国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)と海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験及び3064試験のベンダムスチン/リツキシマブ併用群の併合解析)の有害事象発現状況を比較し、発現率に10%以上の差が認められた有害事象を以下に示しました。

事象名(MedDRA/J Ver 18.0)		国内第Ⅱ相臨床試験 2011002試験(n=69)		海外第Ⅲ相臨床試験 NHL 1-2003試験(n=267) C18083/3064/NL/MN試験 (n=221)	
SOC	PT	発現頻度(%)		発現頻度(%)	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
対象例数		69		488	
発現例数		69(100.0)	69(100.0)	485(99.4)	288(59.0)
血液およびリンパ系障害		28(40.6)	6(8.7)	111(22.7)	81(16.6)
	貧血	24(34.8)	3(4.3)	32(6.6)	4(0.8)
	好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	76(15.6)	61(12.5)
胃腸障害		64(92.8)	1(1.4)	330(67.6)	34(7.0)
	便秘	45(65.2)	0(0.0)	85(17.4)	2(0.4)
	悪心	46(66.7)	1(1.4)	140(28.7)	4(0.8)
	口内炎	13(18.8)	0(0.0)	35(7.2)	5(1.0)
	嘔吐	13(18.8)	1(1.4)	173(35.5)	13(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		58(84.1)	1(1.4)	273(55.9)	41(8.4)
	疲労	6(8.7)	1(1.4)	155(31.8)	8(1.6)
	注射部位疼痛	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	注射部位反応	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	37(53.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症		32(46.4)	2(2.9)	181(37.1)	47(9.6)
	鼻咽頭炎	11(15.9)	0(0.0)	17(3.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		29(42.0)	2(2.9)	79(16.2)	19(3.9)
	注入に伴う反応	28(40.6)	2(2.9)	57(11.7)	15(3.1)
臨床検査		69(100.0)	69(100.0)	289(59.2)	132(27.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(26.1)	2(2.9)	6(1.2)	1(0.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(31.9)	2(2.9)	3(0.6)	1(0.2)
	血中免疫グロブリンA減少	21(30.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中免疫グロブリンG減少	21(30.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中免疫グロブリンM減少	32(46.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	21(30.4)	0(0.0)	3(0.6)	1(0.2)
	C-反応性蛋白増加	18(26.1)	0(0.0)	3(0.6)	2(0.4)
	CD4リンパ球減少	64(92.8)	63(91.3)	0(0.0)	0(0.0)
	好酸球数増加	11(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(21.7)	1(1.4)	5(1.0)	1(0.2)
	顆粒球数減少	0(0.0)	0(0.0)	145(29.7)	65(13.3)
	ヘモグロビン減少	7(10.1)	0(0.0)	109(22.3)	8(1.6)
	リンパ球数減少	67(97.1)	67(97.1)	5(1.0)	5(1.0)
	好中球数減少	64(92.8)	58(84.1)	9(1.8)	5(1.0)
	好中球数増加	9(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数減少	38(55.1)	5(7.2)	77(15.8)	18(3.7)
	総蛋白減少	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	赤血球数減少	9(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数減少	69(100.0)	57(82.6)	224(45.9)	98(20.1)
	トランスアミナーゼ上昇	0(0.0)	0(0.0)	60(12.3)	4(0.8)
	血中アルカリホスファターゼ増加	12(17.4)	0(0.0)	29(5.9)	2(0.4)
代謝および栄養障害		39(56.5)	3(4.3)	79(16.2)	12(2.5)
	食欲減退	30(43.5)	2(2.9)	49(10.0)	0(0.0)
神経系障害		26(37.7)	0(0.0)	160(32.8)	10(2.0)
	味覚異常	13(18.8)	0(0.0)	31(6.4)	0(0.0)

<続き>

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		国内第Ⅱ相臨床試験 2011002試験(n=69)		海外第Ⅲ相臨床試験 NHL 1-2003試験(n=267) C18083/3064/NL/MN試験 (n=221)	
SOC		発現頻度 (%)		発現頻度 (%)	
	PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
精神障害		19(27.5)	1(1.4)	79(16.2)	4(0.8)
	不眠症	19(27.5)	1(1.4)	37(7.6)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		45(65.2)	7(10.1)	215(44.1)	20(4.1)
	そう痒症	12(17.4)	1(1.4)	27(5.5)	1(0.2)
	発疹	29(42.0)	2(2.9)	104(21.3)	4(0.8)
血管障害		37(53.6)	1(1.4)	62(12.7)	13(2.7)
	血管痛	11(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血管炎	20(29.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)

4. 海外臨床試験における主な有害事象発現状況の投与群間比較

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験及び3064試験)における、ベンダムスチン/リツキシマブ併用群(BR群)と対照群の有害事象の発現状況について、いずれかの群で20%以上の頻度で認められた主な有害事象を集計し、以下に示しました。

1) NHL 1-2003試験

事象名(MedDRA/J Ver 18.0)		BR群		対照(R-CHOP)群	
SOC		発現頻度(%)		発現頻度(%)	
	PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
対象例数		267		252	
発現例数		264(98.9)	159(59.6)	249(98.8)	221(87.7)
胃腸障害		141(52.8)	19(7.1)	158(62.7)	35(13.9)
	□内炎	20(7.5)	4(1.5)	63(25.0)	8(3.2)
	嘔吐	113(42.3)	6(2.2)	115(45.6)	11(4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		119(44.6)	28(10.5)	96(38.1)	25(9.9)
	発熱	56(21.0)	15(5.6)	55(21.8)	12(4.8)
感染症および寄生虫症		75(28.1)	27(10.1)	94(37.3)	26(10.3)
	細菌感染	36(13.5)	10(3.7)	54(21.4)	7(2.8)
臨床検査		244(91.4)	119(44.6)	235(93.3)	205(81.3)
	顆粒球数減少	145(54.3)	65(24.3)	182(72.2)	158(62.7)
	ヘモグロビン減少	101(37.8)	7(2.6)	145(57.5)	13(5.2)
	血小板数減少	75(28.1)	18(6.7)	77(30.6)	15(6.0)
	白血球数減少	218(81.6)	95(35.6)	228(90.5)	177(70.2)
	トランスアミナーゼ上昇	60(22.5)	4(1.5)	44(17.5)	2(0.8)
神経系障害		45(16.9)	7(2.6)	99(39.3)	13(5.2)
	末梢性感覚ニューロパチー	24(9.0)	3(1.1)	78(31.0)	6(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		51(19.1)	11(4.1)	59(23.4)	16(6.3)
皮膚および皮下組織障害		108(40.4)	18(6.7)	190(75.4)	95(37.7)
	脱毛症	43(16.1)	11(4.1)	179(71.0)	94(37.3)
	発疹	71(26.6)	3(1.1)	40(15.9)	2(0.8)

I. 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

3. 国内外の臨床試験の有害事象発現状況の比較／4. 海外臨床試験における主な有害事象発現状況の投与群間比較

2)3064試験

事象名(MedDRA/J Ver 18.0)		BR群		対照(R-CHOP又はR-CVP)群	
SOC		発現頻度(%)		発現頻度(%)	
PT		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
対象例数		221		215	
発現例数		221(100.0)	129(58.4)	213(99.1)	125(58.1)
血液およびリンパ系障害		102(46.2)	75(33.9)	101(47.0)	85(39.5)
好中球減少症		74(33.5)	59(26.7)	85(39.5)	78(36.3)
胃腸障害		189(85.5)	15(6.8)	183(85.1)	11(5.1)
便秘		64(29.0)	0(0.0)	90(41.9)	3(1.4)
下痢		46(20.8)	2(0.9)	49(22.8)	0(0.0)
悪心		139(62.9)	4(1.8)	102(47.4)	0(0.0)
嘔吐		60(27.1)	7(3.2)	28(13.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		154(69.7)	13(5.9)	161(74.9)	8(3.7)
疲労		113(51.1)	8(3.6)	107(49.8)	3(1.4)
感染症および寄生虫症		106(48.0)	20(9.0)	108(50.2)	13(6.0)
傷害、中毒および処置合併症		69(31.2)	13(5.9)	68(31.6)	14(6.5)
注入に伴う反応		52(23.5)	13(5.9)	45(20.9)	8(3.7)
臨床検査		45(20.4)	13(5.9)	51(23.7)	18(8.4)
代謝および栄養障害		69(31.2)	10(4.5)	49(22.8)	10(4.7)
筋骨格系および結合組織障害		86(38.9)	2(0.9)	102(47.4)	8(3.7)
神経系障害		115(52.0)	3(1.4)	142(66.0)	10(4.7)
頭痛		47(21.3)	1(0.5)	44(20.5)	1(0.5)
末梢性ニューロパシー		9(4.1)	1(0.5)	51(23.7)	1(0.5)
精神障害		68(30.8)	2(0.9)	76(35.3)	1(0.5)
不眠症		37(16.7)	0(0.0)	47(21.9)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		89(40.3)	14(6.3)	97(45.1)	4(1.9)
皮膚および皮下組織障害		107(48.4)	2(0.9)	123(57.2)	2(0.9)
脱毛症		8(3.6)	0(0.0)	74(34.4)	1(0.5)

Ⅱ. 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

1. 国内第Ⅱ相臨床試験の概要

(2007002試験⁶⁾: 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を対象とした多施設共同研究によるオープン試験)

6) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002 試験) 文献番号: SYB02191

1 試験概要

対象: 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(B-NHL)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫(MCL)患者69例(低悪性度B-NHL: 58例 MCL: 11例)

方法: ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間休薬します。これを1サイクルとして、3～6サイクル繰り返し投与しました。2サイクル以降については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察により、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止しました。

評価: 主要評価項目—『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率

2 奏効率

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、それぞれ下表の通りでした。

● IWRCによる総合効果

解析対象集団: FAS(Full Analysis Set)

病型	例数	例数(%)				完全寛解率 ^a 、% (95% CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95% CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD		
全病型	69	27 (39.1)	19 (27.5)	17 (24.6)	6 (8.7)	66.7 (54.3～77.6)	91.3 (82.0～96.7)
低悪性度 B-NHL	58	20 (34.5)	18 (31.0)	14 (24.1)	6 (10.3)	65.5 (51.9～77.5)	89.7 (78.8～96.1)
MCL	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0.0)	72.7 (39.0～94.0)	100.0 (71.5～100.0)

CR: Complete Response(完全寛解)

CRu: Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)

SD: Stable Disease(安定)

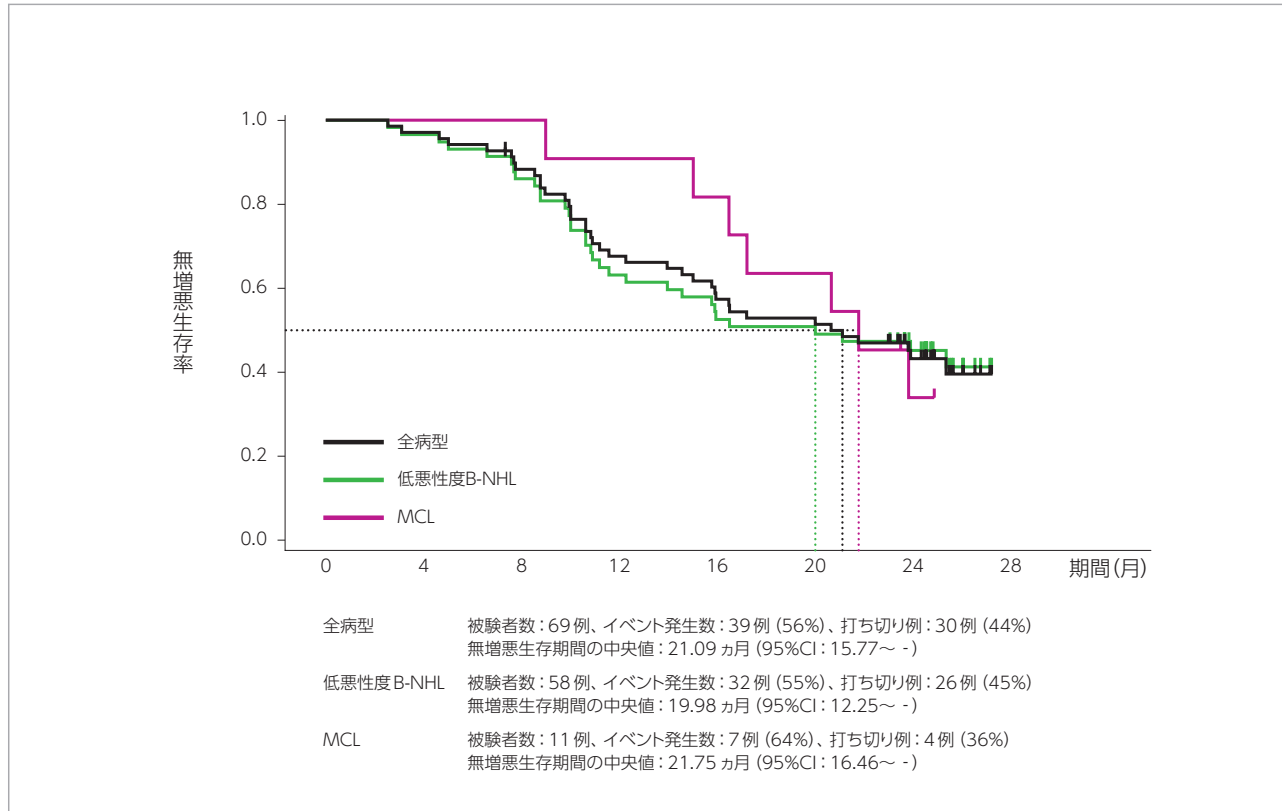
^a CRu以上

^b 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

^c PR以上

③ 無増悪生存期間*

無増悪生存期間の中央値は、全病型21.09ヵ月、低悪性度B-NHL19.98ヵ月、MCL21.75ヵ月でした。また2年無増悪生存率は、全病型43.3%、低悪性度B-NHL45.2%、MCL34.1%でした(図)。



* 無増悪生存期間：登録日を起算日として、進行(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡日のうち、早い方の日までの期間

2. 海外第Ⅲ相臨床試験の概要

(SDX-105-03試験⁷⁾: リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした多施設共同オープン試験)

7) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(SDX-105-03 試験) 文献番号: SYB02192

1 試験概要

対象: リツキシマブ治療抵抗性*で、かつ過去に3種類以下の化学療法の前治療歴を有する、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)の再発が確認された患者100例

方法: ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間休薬します。これを1サイクルとして、6～8サイクル繰り返し投与しました。

評価: 主要評価項目—奏効率、奏効期間

副次評価項目—無増悪生存期間、安全性、薬物動態

* 以下の基準のいずれかに該当します。

- ・ リツキシマブ単独治療(375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、部分寛解(PR)以上の効果がみられない又は初回投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられました。
 - ・ リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了し、維持療法を実施中で、次のリツキシマブ投与までに又はリツキシマブ投与完了後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられました。
 - ・ リツキシマブと化学療法との併用療法(リツキシマブ375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられました。
- なお、リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了した患者では、次のリツキシマブと化学療法との併用治療が4回未満の施行であっても、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた場合は、リツキシマブ治療抵抗性と判断することとしました。
- また、適切なリツキシマブ治療の後に追加して全身投与を施行されることを可としました。

2 奏効率

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は下表の通りでした。

● IWRCによる総合効果

解析対象集団: FAS(Full Analysis Set)

病型	例数	例数(%)						奏効率 ^a 、% (95% CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度 B-NHL	100	14 (14.0)	3 (3.0)	58 (58.0)	16 (16.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	75.0 (65.34～83.12)

CR: Complete Response(完全寛解)

CRu: Complete Response/unconfirmed(不確定完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)

SD: Stable Disease(安定)

PD: Progressive Disease(進行)

^a PR以上

^b 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

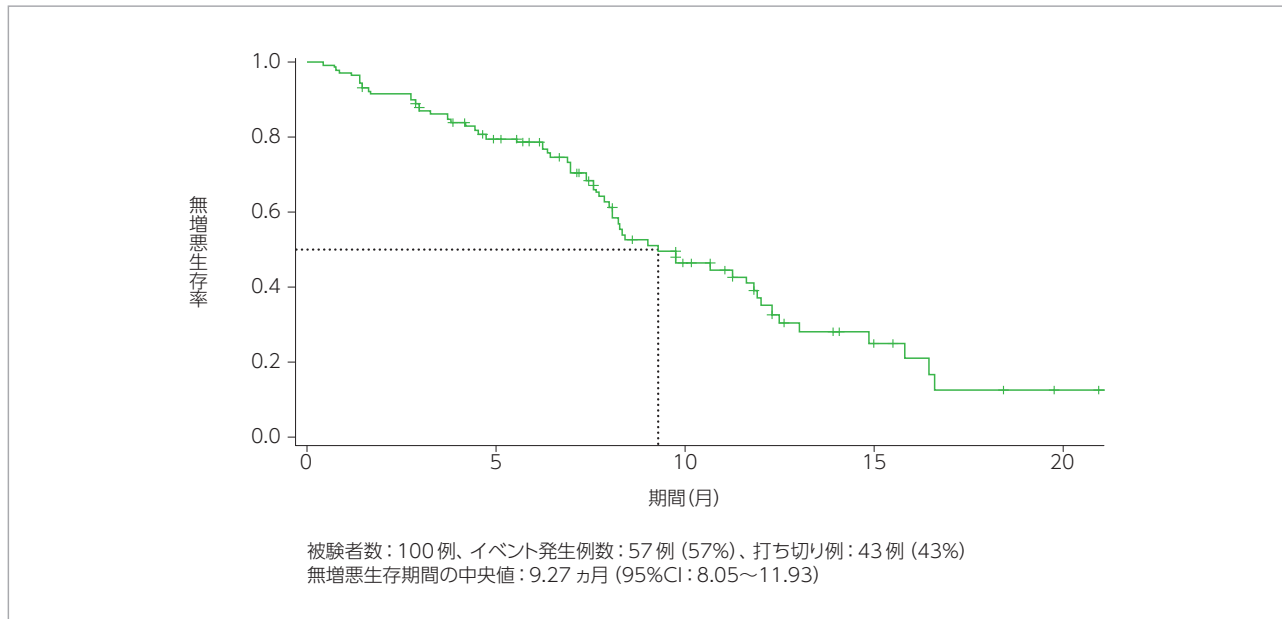
注) 各被験者で最良総合効果を合計しました。

3 無増悪生存期間**

無増悪生存期間の中央値は、9.27ヵ月(95% CI: 8.05~11.93)でした(図)。

● 無増悪生存期間

解析対象集団: FAS(Full Analysis Set)



** 無増悪生存期間: 本剤の投与開始後から原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

Ⅲ. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

1. 効能又は効果

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

2. 用法及び用量

○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)及びポラツズマブ 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。

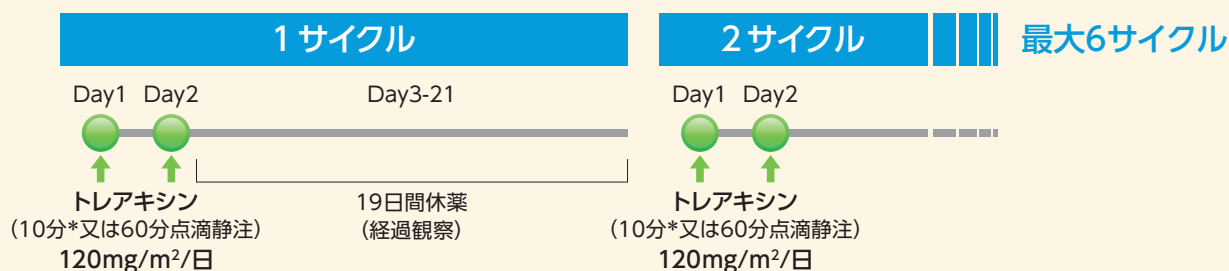
*：1日1回10分投与は、トリアキシン点滴静注液 $100\text{mg}/4\text{mL}$ のみ適応。

3. 投与スケジュール

【再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫】

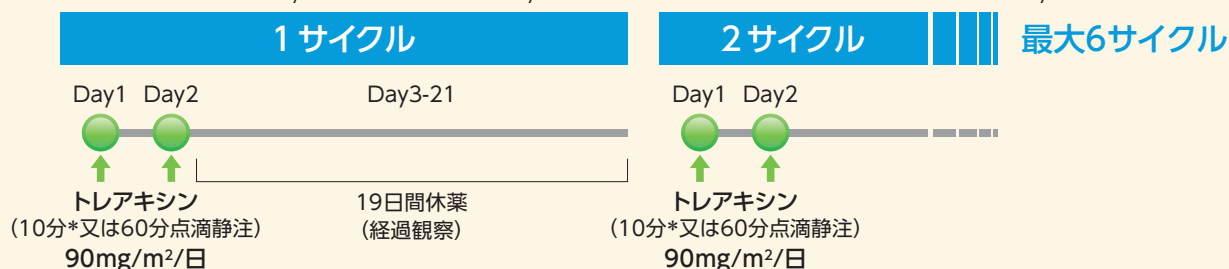
1) リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

*本剤はリツキシマブ(遺伝子組換え)と併用しますが、国内外で実施された臨床試験において、リツキシマブは各サイクルのDay0に投与されました。



2) 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

*本剤はリツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)と併用します。国内外で実施された臨床試験において、リツキシマブは第1サイクルではDay0に、第2サイクル以降はDay1に投与されました。ポラツズマブ ベドチンは各サイクルのDay1に投与されました。



4. 投与サイクル

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(「r/r-DLBCL」という)の国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験)及び再発又は再燃DLBCLの国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)ともに最大投与サイクルは6サイクルと設定されていたため、6サイクルを超える投与経験はありません。なお、治療サイクル数の中央値は、国際共同第Ⅱ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験ともに4サイクルでした。

各試験における投与サイクル別の投与完遂例数は以下の通りです。

試験名	1サイクル	2サイクル	3サイクル	4サイクル	5サイクル	6サイクル
国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験)	59/59例	51/59例	44/59例	34/59例	24/59例	16/59例
国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)	38/38例	29/38例	24/38例	20/38例	15/38例	11/38例

5. 副作用とその対策

1) 骨髄抑制

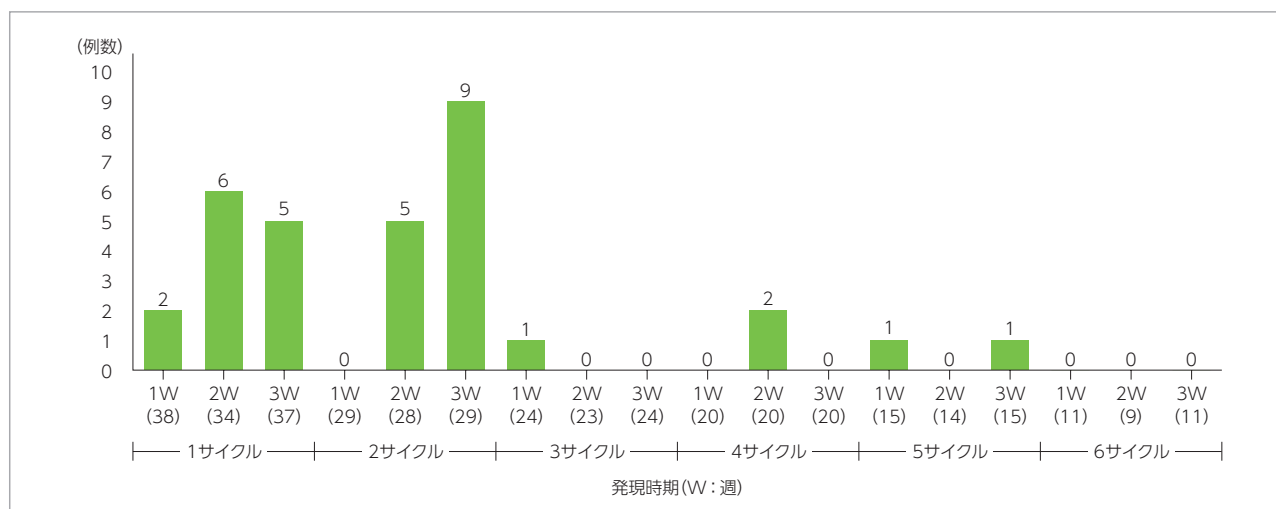
① 発現状況

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)	国内第Ⅲ相臨床試験 (2017002試験) N=38、例数(%)		国際共同第Ⅱ相臨床試験 (2010001試験) N=59、例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症(好中球数減少及び好中球百分率減少を含む)	34(89.5)	32(84.2)	52(88.1)	45(76.3)
血小板減少症(血小板数減少を含む)	24(63.2)	7(18.4)	41(69.5)	13(22.0)
リンパ球減少症(リンパ球数減少及びリンパ球百分率減少を含む)	36(94.7)	36(94.7)	46(78.0)	46(78.0)

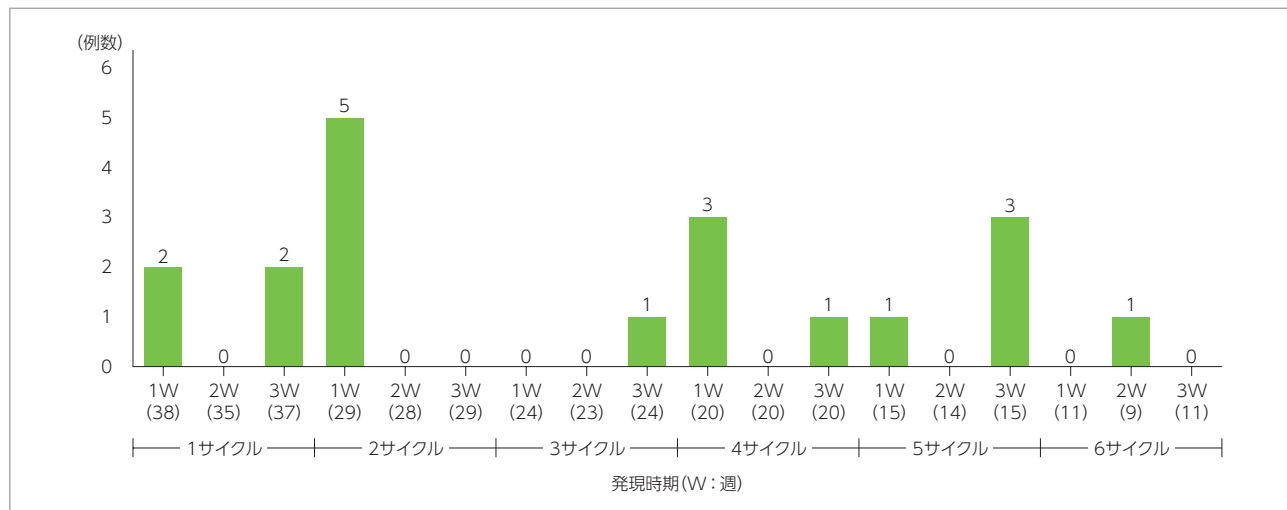
② 発現時期

r/r-DLBCLの国内第Ⅲ相臨床試験で、初めて好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満に達した時期はそれぞれ以下の通りでした。

● 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に初めて達した時期



● 血小板数が75,000/mm³未満に初めて達した時期



2) 感染症

発現状況

r/r-DLBCLの臨床試験におけるサイトメガロウイルス、カンジダ、ヘルペス等による主な感染症の発現状況は以下の通りでした。r/r-DLBCLの国内第Ⅲ相臨床試験ではアシクロビル又はST合剤の、また、国際共同第Ⅱ相臨床試験ではアシクロビルの予防投与が推奨されていました。

(いずれかの臨床試験において、2例以上発現した事象を示しました)

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)	アシクロビル又はST合剤の 予防投与を推奨		アシクロビルの予防投与を推奨	
	国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験) N=38、例数(%)		国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験) N=59、例数(%)	
PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
サイトメガロウイルス感染	2(5.3)	1(2.6)	5(8.5)	2(3.4)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	4(6.8)	1(1.7)
口腔カンジダ症	1(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
口腔ヘルペス	0(0.0)	0(0.0)	4(6.8)	0(0.0)

3) 過敏症様反応

発現状況

r/r-DLBCLの臨床試験における皮膚症状の発現状況は以下の通りでした。

(いずれかの臨床試験において、2例以上発現した事象を示しました)

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)	国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験) N=38、例数(%)		国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験) N=59、例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
PT				
脱毛症	1(2.6)	0(0.0)	2(3.4)	0(0.0)
そう痒症	1(2.6)	0(0.0)	3(5.1)	0(0.0)
発疹	4(10.5)	1(2.6)	7(11.9)	1(1.7)
斑状丘疹状皮疹	3(7.9)	0(0.0)	4(6.8)	1(1.7)
蕁麻疹	2(5.3)	1(2.6)	1(1.7)	1(1.7)

● r/r-DLBCLの臨床試験における皮膚症状のサイクルごとの発現率

<国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)>

	サイクル	対象例数	全発現 例数(%)	投与日以外 例数(%)	投与日当日 例数(%)
皮膚症状	1サイクル	38	5(13.2)	5(13.2)	0(0.0)
	2サイクル	29	4(13.8)	1(3.4)	3(10.3)
	3サイクル	24	1(4.2)	0(0.0)	1(4.2)
	4サイクル	20	3(15.0)	1(5.0)	2(10.0)
	5サイクル	15	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	6サイクル	11	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

<国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験)>

	サイクル	対象例数	全発現 例数(%)	投与日以外 例数(%)	投与日当日 例数(%)
皮膚症状	1サイクル	59	7(11.9)	7(11.9)	0(0.0)
	2サイクル	51	8(15.7)	8(15.7)	0(0.0)
	3サイクル	44	5(11.4)	5(11.4)	0(0.0)
	4サイクル	34	4(11.8)	2(5.9)	2(5.9)
	5サイクル	24	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	6サイクル	16	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

● r/r-DLBCLの臨床試験における前投薬有無別の皮膚症状の再発現率

試験名		過敏症様反応を1回以上発現した患者(例数)	前投薬の有無	再発現あり		再投与したが再発現なし	投与中止例(再投与なし)	合計
				全Grade	Grade 3以上			
国内第Ⅲ相臨床試験	2017002試験	皮膚症状(N=9)	前投薬あり	2(22.2)	0(0.0)	3(33.3)	0(0.0)	5
			前投薬なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	4
			合計	2	0	3	4	9
国際共同第Ⅱ相臨床試験	2010001試験	皮膚症状(N=20)	前投薬あり	2(10.0)	0(0.0)	14(70.0)	0(0.0)	16
			前投薬なし	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	3(15.0)	4
			合計	2	0	15	3	20

4) 二次発がん

発現状況

国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)では二次発がんの有害事象の発現はなかった。

国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験)における発現状況は下表の通りでした。

試験名		発現した二次発がん	例数	初回投与から発現までの日数	最終投与から発現までの日数	因果関係
国際共同第Ⅱ相臨床試験	2010001試験(N=59)	胃腺癌	1	43日	19日	関連あり

1. 国内第Ⅲ相臨床試験の概要

(2017002試験⁸⁾：再発又は再燃びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした多施設共同によるオープン試験)

8) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験) 文献番号：SYB02311

1 試験概要

対象：一次治療として標準的なR-CHOP*又はこれに類する治療が実施された後、病勢進行を認める、再発又は再燃びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL)患者(前治療歴が3レジメン以上の患者は除く)40例

*：R=リツキシマブ、C=シクロホスファミド、H=塩酸ドキソルビン(アドリアマイシン)、O=硫酸ビンクリスチン、P=プレドニゾン

方法：リツキシマブ375mg/m²を1日1回(Day1)、ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間(Day2及びDay3)連日点滴静脈内投与し、その後18日間(Day4～Day21)の休薬期間を設けました。これを1サイクルとし、最大6サイクル繰り返し投与しました。

評価：主要評価項目—『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)』による総合効果*の奏効率[総合効果がPR以上と判定された被験者の割合]

副次評価項目—『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)』による総合効果*のCR率、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)及び全生存期間(OS)

*：総合効果は、施設外効果判定委員会と各試験実施医療機関における判定結果が異なる場合は、施設外効果判定委員会の判定結果を優先した。

2 奏効率

本試験に登録された40例のうち38例に治験薬が投与され、投与された38例が最大の解析対象集団(full analysis set：FAS)に含まれました。

主要評価項目とした『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)』による、FASにおける総合効果は下表の通りでした。

主要評価項目とした奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%)であった。奏効率の95%信頼区間の下限値は59.8%であり、試験計画時に設定した閾値奏効率35%を上回った。事前に設定した期待奏効率は62%(目標被験者数変更時に、試験計画時に設定した54%から変更)であった。

解析対象集団：FAS

対象例数	総合効果 ¹⁾ 例数(%)						
	CR	PR	SD	RD/PD	NE	奏効率 ²⁾	奏効率 95%信頼区間 ³⁾
38	18(47.4)	11(28.9)	5(13.2)	2(5.3)	2(5.3)	29(76.3)	59.8 - 88.6

1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)に従って判定

2) PR以上と判定された症例数及び割合(%)

3) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

3 CR率

副次評価項目としたCR率は47.4%(18/38例、95%信頼区間：31.0～64.2%)であった。

解析対象集団：FAS

対象例数	総効果 ¹⁾ 例数(%)						
	CR	PR	SD	RD/PD	NE	CR率	CR率 95%信頼区間 ²⁾
38	18(47.4)	11(28.9)	5(13.2)	2(5.3)	2(5.3)	18(47.4)	31.0 - 64.2

1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)に従って判定

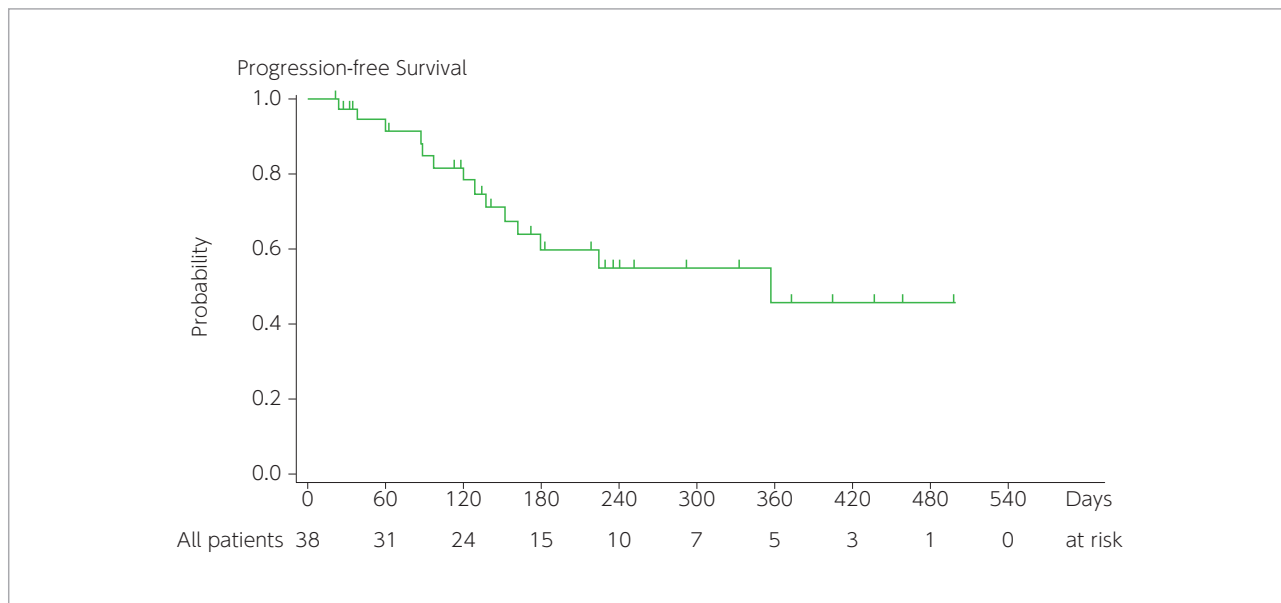
2) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

4 無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目としたPFS及びKaplan-Meier曲線を下図に示します。

FASにおけるPFSの中央値は357.0日(95%信頼区間：151.0日～上限得られず)でした。

解析対象集団：FAS



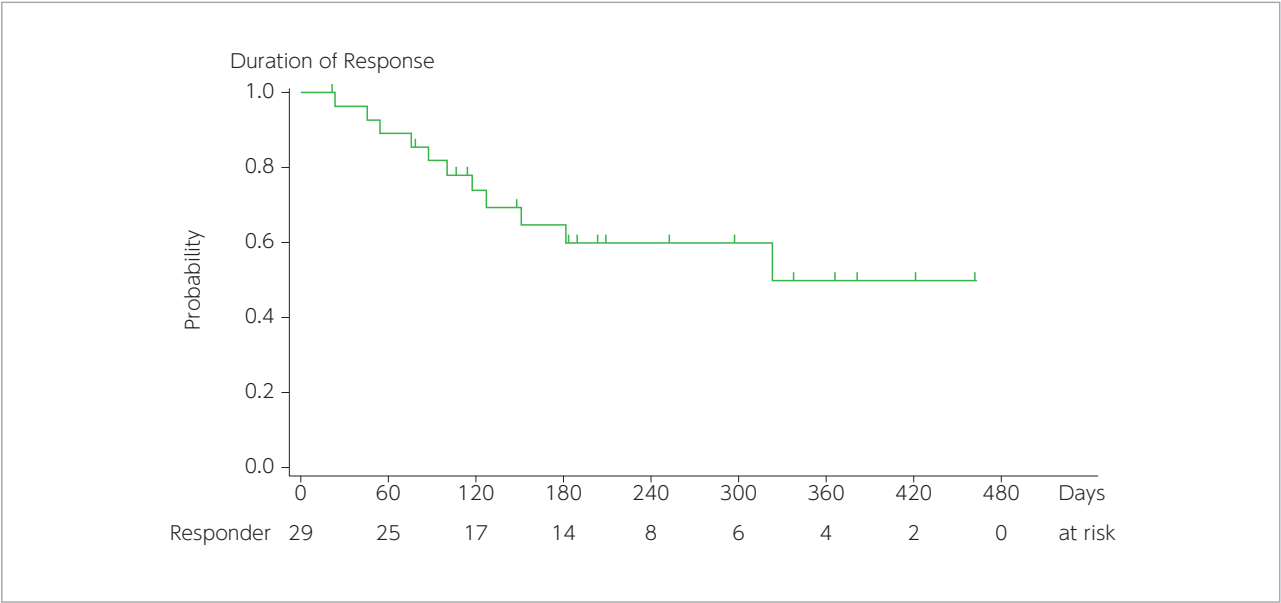
項目	対象 例数	増悪発現 例数	無増悪生存期間(日)		無増悪生存例の観察期間(日)				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全被験者	38	14	357.0	151.0 -	182.0	132.4	146.5	22	499

第1サイクルの投与開始日(Day1)を起算日とした増悪(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡までの期間。委員会によるRD/PD判定および転帰調査期間中の主治医による再発又は増悪の確認を増悪(再発/再燃を含む)とした。

5 奏効期間(DOR)

副次評価項目としたDOR及びKaplan-Meier曲線を下図に示します。
FASにおけるDORの中央値は未達(95%信頼区間：126.0日～上限得られず)でした。

解析対象集団：FAS



項目	対象 例数	増悪発現 例数	奏効期間(日)		奏効例の観察期間(日)				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
奏効例	29	11	-	126.0 -	183.9	123.2	150.0	21	462

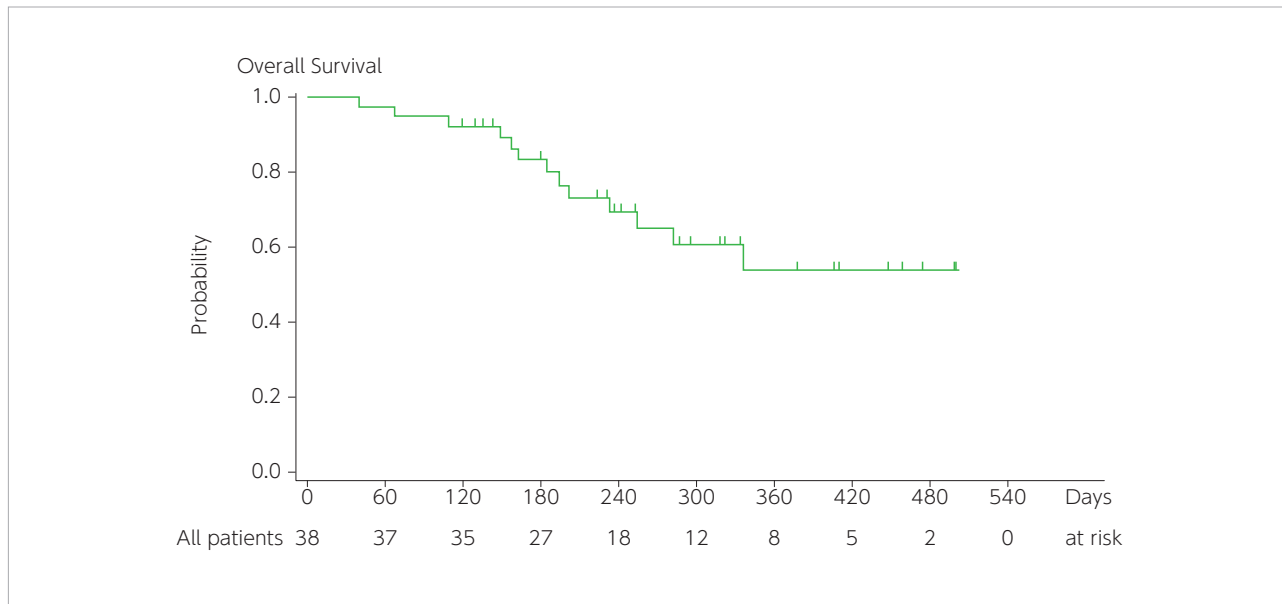
CR又はPRが得られた日を起算日とした増悪(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡までの期間。委員会によるRD/PD判定および転帰調査期間中の主治医による再発又は増悪の確認を増悪(再発/再燃を含む)とした。

6 全生存期間(OS)

副次評価項目としたOS及びKaplan-Meier 曲線を下図に示します。

FASにおけるOSの中央値は未達(95%信頼区間：254.0日～上限得られず)でした。

解析対象集団：FAS



項目	対象例数	死亡例数	全生存期間(日)		生存例の観察期間(日)				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全被験者	38	13	-	254.0 -	256.4	123.4	234.5	39	501

症例登録日を起算日とした理由を問わない死亡までの期間

2. 国際共同第Ⅱ相臨床試験の概要

(2010001試験⁹⁾：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国際共同多施設共同によるオープン試験)

9) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験(2010001試験) 文献番号：SYB02315

1 試験概要

対象：1～3レジメンの前治療歴を有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(diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL)患者63例。

方法：リツキシマブ375mg/m²を1日1回(Day1)、ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間(Day2及びDay3)連日点滴静脈内投与し、その後18日間(Day4～Day21)の休薬期間を設けました。これを1サイクルとし、最大6サイクル繰り返し投与しました。

評価：主要評価項目—『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)』による総合効果の奏効率[総合効果が部分寛解(partial response：PR)以上と判定された被験者の割合]

副次評価項目—『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)』による総合効果のCR率及び無増悪生存期間(PFS)

2 奏効率

本試験に登録された63例のうち59例に治験薬が投与され、投与された59例が最大の解析対象集団(full analysis set：FAS)に含まれました。

主要評価項目とした奏効率は62.7%(37/59例、95%信頼区間：49.1～75.0%)であった。奏効率の95%信頼区間の下限は49.1%であり、試験計画時に設定した閾値奏効率25%を上回った。試験計画時に設定した期待奏効率は45%であった。

解析対象集団：FAS

N	Overall response ¹⁾ No. of patients(%)						
	CR	PR	SD	PD	NE	Response rate ²⁾	Response rate 95%CI ³⁾
59	22(37.3)	15(25.4)	10(16.9)	10(16.9)	2(3.4)	37(62.7)	49.1 – 75.0

1) Assessed according to Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma

2) PR or better

3) 95% CI based on binomial probability

3 CR率

副次評価項目としたCR率は37.3%(22/59例、95%信頼区間：25.0～50.9%)であった。

解析対象集団：FAS

N	Overall response ¹⁾ No. of patients(%)						
	CR	PR	SD	PD	NE	CR rate	CR rate 95%CI ²⁾
59	22(37.3)	15(25.4)	10(16.9)	10(16.9)	2(3.4)	22(37.3)	25.0 - 50.9

1) Assessed according to Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma

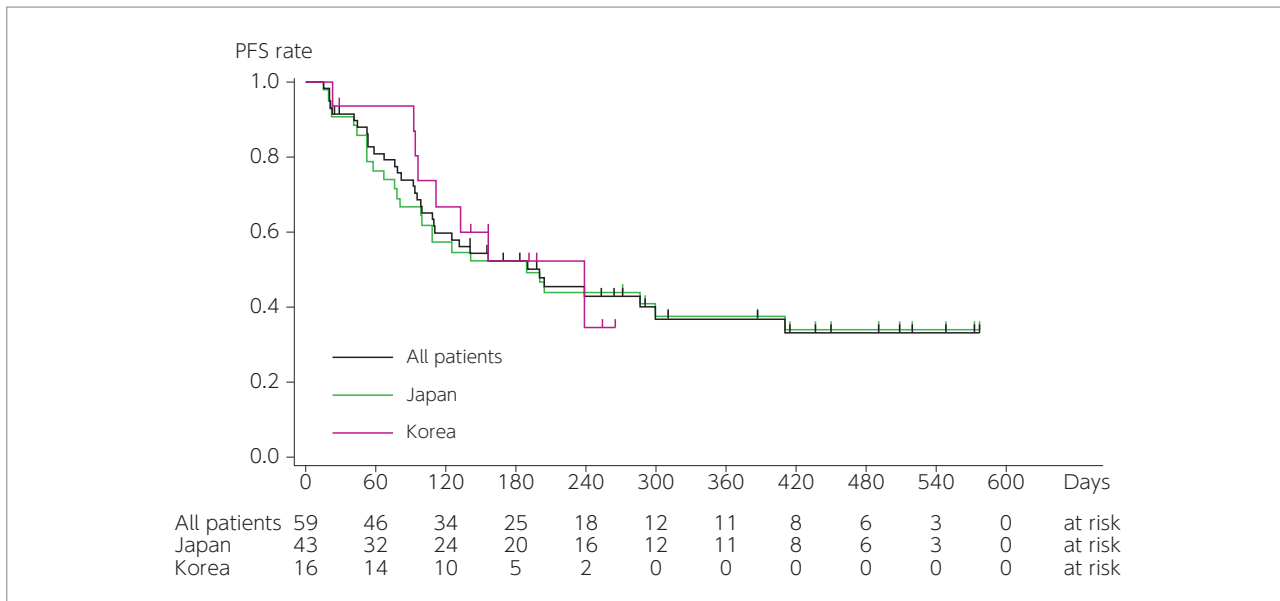
2) 95% CI based on binomial probability

4 無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目としたPFS及びKaplan-Meier曲線を下図に示します。

FASにおけるPFSの中央値は200.0日(95%信頼区間：109.0～410.0日)でした。

Analysis set：FAS



Item	N	No. of patients with progression	Progression-free survival (PFS)		Duration of observation in patients with PFS				
			Median	95% CI	Mean	SD	Median	Min.	Max.
All patients	59	34	200.0	109.0 - 410.0	195.8	161.0	141.0	15	576
Japan	43	26	189.0	98.0 - 410.0	214.5	180.6	141.0	15	576
Korea	16	8	238.0	110.0 -	145.8	72.2	147.5	22	264

IV. 慢性リンパ性白血病

1. 国内第Ⅱ相臨床試験の概要

(2012003試験¹⁰⁾: 未治療及び既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした多施設共同によるオープン試験)

10) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験(2012003試験) 文献番号: SYB02195

1 試験概要

対象: フルダラビン治療が適さない未治療患者又はフルダラビン治療歴のない先行治療が2レジメンまでの再発・難治患者で、Binet分類臨床病期B又はCの慢性リンパ性白血病患者10例。なお、染色体検査(FISH法)において、p53(17p)*の欠失を認める患者は除外しました。

* 第17番染色体短腕(17p)に座位する遺伝子で、癌抑制遺伝子として知られています。

方法: ベンダムスチン塩酸塩100mg/m²を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後26日間休薬します。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで繰り返し投与しました。3サイクル以降の用量は、有害事象の発現状況に応じて適宜減量しました。

評価: 主要評価項目『International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia(IWCLL)』基準に基づく総合効果判定の奏効率[最良総合効果がCR、CR-incomplete(CRi)、nodular-PR(nPR)又はPRと判定された症例の割合]

2 奏効率

主要評価項目としたIWCLL基準に準じて評価した最良総合効果に基づく奏効割合を下表に示しました。

奏効割合(60.0%)は、海外の無作為化比較試験(02CLLⅢ試験)を基に設定した期待奏効割合(59.2%)を上回っており、かつ、その95%信頼区間の下限値(26.2%)は計画時の閾値奏効割合(10.0%)を上回っていました。

● IWCLLによる最良総合効果(解析対象集団: FAS(Full Analysis Set))

例数	例数(%)										
	CR	CRi	nPR	PR	SD	PD	NE	奏効割合	奏効割合 95%信頼区間 ^a	完全寛解率 ^b	完全寛解率 95%信頼区間 ^a
10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	26.2~87.8	2 (20.0)	2.5~55.6

CR: Complete Remission(完全寛解)、CRi: Complete Remission/incompleted(完全寛解-incompleted)、nPR: nodular Partial Remission(Nodular-部分寛解)、PR: Partial Remission(部分奏効)、SD: Stable Disease(安定)、PD: Progressive Disease(進行)、NE: not evaluable(評価不能)

^a 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

^b IWCLL guidelineに準じ評価した最良総合効果の完全寛解率(CR又はCRiと判定された割合)

なお、p53(17p)の欠失が見られる患者においては、アルキル化剤を含め化学療法に対して予後不良であることが知られています(日本血液学会診療ガイドライン2013年)。また、NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン(2016年 第2版)において、本剤はp53(17p)欠失を伴うCLLに対する治療レジメンとして推奨されていません。国内臨床試験においては、p53(17p)欠失を伴うCLL患者に対する本剤単独投与の使用経験はありません。

2. 海外第Ⅲ相臨床試験の概要

(02CLLⅢ試験¹¹⁾: 未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした多施設共同による無作為化非盲検群間比較試験)

11): 海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験) 文献番号: SYB02188

1 試験概要

対象: Binet分類臨床病期B又はCの未治療慢性リンパ性白血病患者264例

ベンダムスチン群: 139例／クロラムブシル群: 125例

方法: ベンダムスチン塩酸塩100mg/m²を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後26日間休薬します。これを1サイクルとし、最大6サイクルまで投与継続可能としました。2サイクル以降の用量は有害事象の発現状況に応じて適宜減量しました。また、投与終了後、3ヵ月ごとに転帰を調査しました。

評価: 主要評価項目—『National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG)』基準に基づく総合効果判定の奏効率及び無増悪生存期間(それぞれ、最良総合効果がCR、nodular-PR[nPR]又はPRと判定された症例の割合及び治験薬の投与開始から、PD、再発／再燃又は原疾患と関連する死亡までの期間)

2 奏効率

主要評価項目とした奏効率はBinet分類別に下表のとおりでした。

● Binet分類別の最良総合効果の奏効率

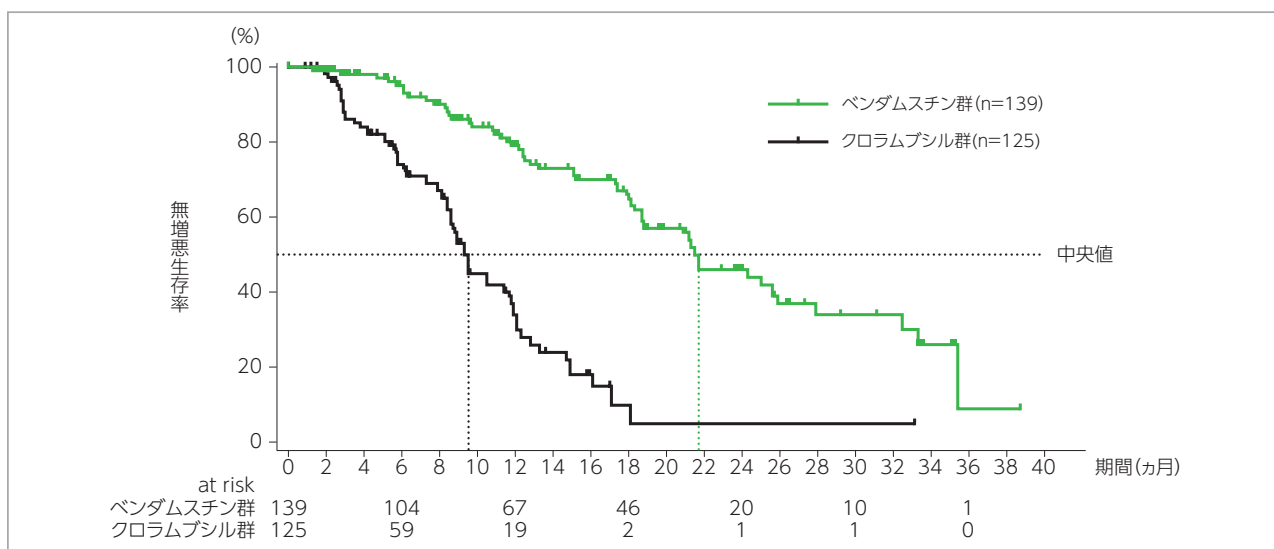
Binet分類 奏効率	ベンダムスチン群 (n=139)	クロラムブシル群 (n=125)	計 (n=264)	オッズ比 95%信頼区間
Binet B				0.3005 p<0.0001 [0.1799;0.5020]
CR+nPR+PR	69(70.4%)	41(46.6%)	110(59.1%)	
その他	29(29.6%)	47(53.4%)	76(40.9%)	
Binet C				
CR+nPR+PR	25(61.0%)	8(21.6%)	33(42.3%)	
その他	16(39.0%)	29(78.4%)	45(57.7%)	
全体				—
CR+nPR+PR	94(67.6%)	49(39.2%)	143(54.2%)	
その他	45(32.4%)	76(60.8%)	121(45.8%)	

CR: Complete Remission(完全寛解)、nPR: nodular Partial Remission(Nodular-部分寛解)、PR: Partial Remission(部分寛解)

3 無増悪生存期間**

50%無増悪生存期間は、ベンダムスチン群で21.7ヵ月(95%信頼区間:18.7~25.9ヵ月)、クロラムブシル群で9.3ヵ月(95%信頼区間:8.6~11.7ヵ月)でした(Binet分類BとCを層とした層別Log-rank検定; $p<0.0001$)(図)。

● 無増悪生存期間(ITT(Intention-To-Treat)集団の内、独立評価委員会***にて評価された症例)



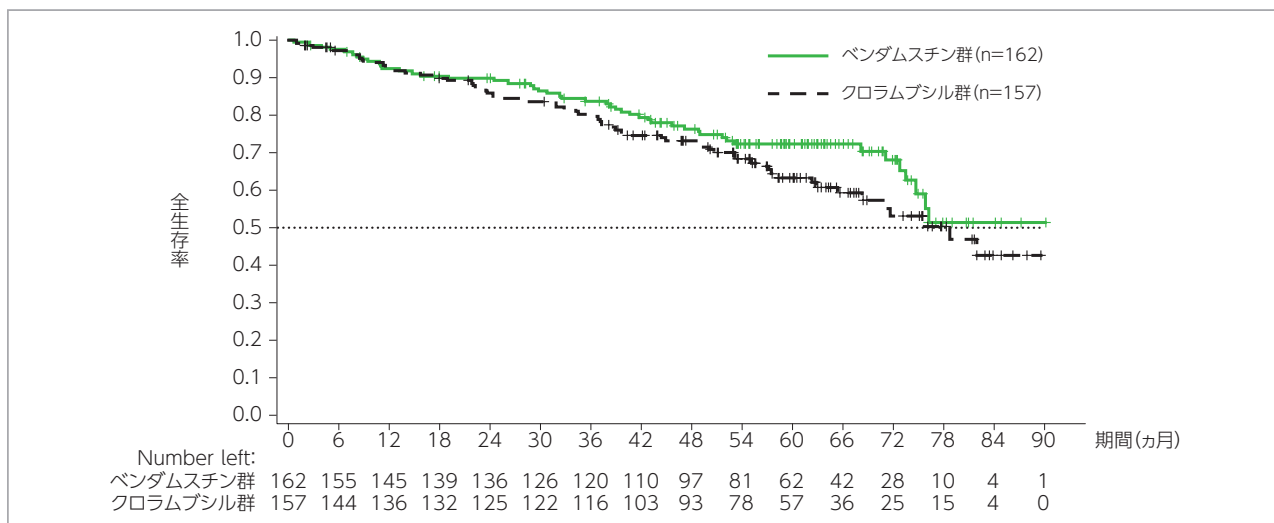
** 無増悪生存期間: 治験薬の投与開始から、PD、再発/再燃、又は原疾患と関連する死亡までの期間

*** 外部の第三者による評価委員会

4 全生存期間****(90ヵ月までの追跡調査)

全生存率の50%生存期間は、クロラムブシル群では78.8ヵ月(95%信頼区間:65.4~NA)と推定されましたが、ベンダムスチン群では累積生存率50%まで減少しなかったため、推定できませんでした。両群間の全生存率には統計学的有意差が認められませんでした(Binet分類BとCを層とした層別Log-rank検定; $p=0.1801$)(図)。

● 全生存期間(ITT(Intention-To-Treat)集団)



**** 全生存期間: 本剤の投与開始後から死亡するまでの期間(がん以外の理由による死亡であっても含まれる)

V. 臨床検査値異常を含む副作用一覧

1. 国内臨床試験

(承認時：シンバイオ製薬株式会社集計)

1) 1st line-NHL/MCLを対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		69			
発現例数		69	2035	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害		26	61	37.7	8.7
	貧血	24	56	34.8	4.3
	発熱性好中球減少症	4	4	5.8	4.3
	リンパ節炎	1	1	1.4	0.0
心臓障害		5	6	7.2	1.4
	心不全	1	1	1.4	1.4
	洞性徐脈	3	3	4.3	0.0
	心室性不整脈	2	2	2.9	0.0
耳および迷路障害		2	4	2.9	0.0
	耳鳴	1	1	1.4	0.0
	回転性めまい	1	2	1.4	0.0
	外耳の炎症	1	1	1.4	0.0
眼障害		1	1	1.4	0.0
	閃輝暗点	1	1	1.4	0.0
胃腸障害		62	250	89.9	1.4
	腹部不快感	1	1	1.4	0.0
	腹部膨満	1	1	1.4	0.0
	口唇炎	4	4	5.8	0.0
	便秘	43	61	62.3	0.0
	下痢	8	15	11.6	0.0
	消化不良	2	2	2.9	0.0
	胃炎	1	1	1.4	0.0
	胃食道逆流性疾患	1	1	1.4	0.0
	悪心	46	120	66.7	1.4
	食道痛	1	1	1.4	0.0
	口内炎	12	15	17.4	0.0
	嘔吐	13	28	18.8	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態		55	163	79.7	1.4
	胸痛	5	5	7.2	0.0
	悪寒	1	1	1.4	0.0
	疲労	6	10	8.7	1.4
	注射部位内出血	1	1	1.4	0.0
	注射部位硬結	1	1	1.4	0.0
	注射部位疼痛	8	9	11.6	0.0
	注射部位静脈炎	1	1	1.4	0.0
	注射部位反応	7	11	10.1	0.0
	倦怠感	37	89	53.6	0.0
	浮腫	2	2	2.9	0.0
	末梢性浮腫	1	1	1.4	0.0
	疼痛	2	2	2.9	0.0
	発熱	16	23	23.2	0.0
	注射部位腫脹	1	1	1.4	0.0
	非心臓性胸痛	1	1	1.4	0.0
	注入部位血管外漏出	1	1	1.4	0.0
	注射部位血管炎	1	4	1.4	0.0

1) 1st line-NHL/MCLを対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
肝胆道系障害	肝胆道系障害	8	10	11.6	1.4
	胆石症	1	1	1.4	0.0
	肝機能異常	5	6	7.2	0.0
	肝障害	1	1	1.4	1.4
	胆嚢ポリープ	1	1	1.4	0.0
	薬物性肝障害	1	1	1.4	0.0
免疫系障害	免疫系障害	4	4	5.8	0.0
	薬物過敏症	1	1	1.4	0.0
	過敏症	2	2	2.9	0.0
	低γグロブリン血症	1	1	1.4	0.0
感染症および寄生虫症	感染症および寄生虫症	28	37	40.6	2.9
	蜂巣炎	1	1	1.4	0.0
	結膜炎	1	1	1.4	0.0
	膀胱炎	1	1	1.4	0.0
	胃腸炎	1	1	1.4	0.0
	ウイルス性肝炎	1	1	1.4	0.0
	単純ヘルペス	1	1	1.4	0.0
	带状疱疹	1	1	1.4	0.0
	感染	1	1	1.4	0.0
	喉頭炎	1	1	1.4	0.0
	鼻咽頭炎	9	10	13.0	0.0
	口腔カンジダ症	2	2	2.9	0.0
	肺炎	1	1	1.4	0.0
	サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	1.4	1.4
	鼻炎	1	2	1.4	0.0
	副鼻腔炎	1	1	1.4	0.0
	皮膚感染	1	1	1.4	0.0
	上気道感染	4	4	5.8	0.0
	尿路感染	1	1	1.4	0.0
	ウイルス感染	2	2	2.9	0.0
	サイトメガロウイルス血症	1	1	1.4	0.0
	細菌感染	1	1	1.4	1.4
	アスペルギルス感染	1	1	1.4	0.0
傷害、中毒および処置合併症	傷害、中毒および処置合併症	28	35	40.6	2.9
	注入に伴う反応	28	35	40.6	2.9
臨床検査	臨床検査	69	1176	100.0	100.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	28	26.1	2.9
	アミラーゼ増加	1	1	1.4	1.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	34	31.9	2.9
	β2ミクログロブリン増加	3	3	4.3	0.0
	血中アルブミン減少	5	6	7.2	0.0
	血中ビリルビン増加	3	6	4.3	0.0
	血中クレアチニン増加	3	5	4.3	0.0
	血中免疫グロブリンA減少	21	21	30.4	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	21	21	30.4	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	32	32	46.4	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	20	39	29.0	0.0
	血中カリウム減少	1	1	1.4	0.0
	血中尿素増加	1	1	1.4	0.0
	血中尿酸増加	2	5	2.9	0.0
	C-反応性蛋白増加	15	26	21.7	0.0
	CD4リンパ球減少	64	69	92.8	91.3
	心電図QT延長	2	4	2.9	0.0
	好酸球数増加	11	18	15.9	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	22	21.7	1.4
	尿中血陽性	1	1	1.4	0.0

1) 1st line-NHL/MCLを対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
臨床検査(続き)		69	1176	100.0	100.0
	ヘモグロビン減少	7	22	10.1	0.0
	低比重リポ蛋白増加	1	1	1.4	0.0
	リンパ球数減少	67	194	97.1	97.1
	リンパ球数増加	1	1	1.4	0.0
	単球数減少	1	2	1.4	0.0
	好中球数減少	64	217	92.8	84.1
	好中球数増加	2	4	2.9	0.0
	血小板数減少	38	117	55.1	5.8
	総蛋白減少	8	8	11.6	0.0
	尿蛋白	1	1	1.4	0.0
	赤血球数減少	9	15	13.0	0.0
	体重減少	8	14	11.6	0.0
	体重増加	3	4	4.3	0.0
	白血球数減少	69	210	100.0	82.6
	白血球数増加	1	2	1.4	0.0
	血中ビリルビン減少	1	1	1.4	0.0
	好中球百分率減少	1	1	1.4	1.4
	心電図ST-T部分異常	1	1	1.4	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	12	18	17.4	0.0
代謝および栄養障害		36	69	52.2	4.3
	高カリウム血症	4	5	5.8	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	1.4	0.0
	高尿酸血症	3	3	4.3	0.0
	低アルブミン血症	1	3	1.4	0.0
	低カルシウム血症	1	1	1.4	0.0
	低ナトリウム血症	2	2	2.9	0.0
	低リン酸血症	1	1	1.4	0.0
	腫瘍崩壊症候群	3	4	4.3	1.4
	食欲減退	30	49	43.5	2.9
筋骨格系および結合組織障害		7	7	10.1	0.0
	関節痛	4	4	5.8	0.0
	背部痛	2	2	2.9	0.0
	筋骨格硬直	1	1	1.4	0.0
神経系障害		23	44	33.3	0.0
	浮動性めまい	2	3	2.9	0.0
	体位性めまい	1	1	1.4	0.0
	味覚異常	12	17	17.4	0.0
	頭痛	12	15	17.4	0.0
	末梢性ニューロパチー	2	4	2.9	0.0
	錯感覚	1	1	1.4	0.0
	末梢性感覚ニューロパチー	1	1	1.4	0.0
	感覚障害	1	1	1.4	0.0
	ラクナ梗塞	1	1	1.4	0.0
精神障害		9	9	13.0	1.4
	不眠症	9	9	13.0	1.4
腎および尿路障害		4	4	5.8	0.0
	血尿	1	1	1.4	0.0
	腎結石症	1	1	1.4	0.0
	頻尿	2	2	2.9	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		18	20	26.1	0.0
	咳嗽	3	3	4.3	0.0
	呼吸困難	1	1	1.4	0.0
	労作性呼吸困難	1	1	1.4	0.0
	しゃっくり	2	2	2.9	0.0
	胸水	1	1	1.4	0.0

1) 1st line-NHL/MCLを対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害(続き)		18	20	26.1	0.0
	湿性咳嗽	1	1	1.4	0.0
	鼻漏	1	1	1.4	0.0
	上気道の炎症	5	5	7.2	0.0
	口腔咽頭不快感	4	4	5.8	0.0
	口腔咽頭痛	1	1	1.4	0.0
皮膚および皮下組織障害		39	77	56.5	7.2
	脱毛症	1	1	1.4	0.0
	剥脱性皮膚炎	1	1	1.4	1.4
	湿疹	1	1	1.4	0.0
	紅斑	1	1	1.4	1.4
	多形紅斑	1	1	1.4	0.0
	覆汗	1	1	1.4	0.0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1	1.4	0.0
	丘疹	1	1	1.4	0.0
	そう痒症	12	13	17.4	1.4
	発疹	27	42	39.1	2.9
	斑状丘疹状皮疹	7	12	10.1	2.9
	蕁麻疹	1	1	1.4	0.0
	乾皮症	1	1	1.4	0.0
血管障害		36	58	52.2	1.4
	潮紅	1	1	1.4	0.0
	高血圧	1	1	1.4	1.4
	低血圧	2	4	2.9	0.0
	起立性低血圧	1	1	1.4	0.0
	静脈炎	4	6	5.8	0.0
	血管痛	11	14	15.9	0.0
	血管炎	20	29	29.0	0.0
	ほてり	1	2	1.4	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0 日本語訳 JCOG版に準拠

2)r/r-NHL/MCL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2006001試験及び2007002試験)

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
				全Grade	Grade 3以上
対象例数		78			
発現例数		78	2636	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害		10	21	12.8	10.3
	リンパ球減少症	6	13	7.7	7.7
	貧血	2	5	2.6	0.0
	白血球減少症	1	1	1.3	0.0
	発熱性好中球減少症	1	1	1.3	1.3
	溶血性貧血	1	1	1.3	1.3
	心臓障害		11	21	14.1
	動悸	6	9	7.7	0.0
	心室性期外収縮	3	4	3.8	0.0
	左室機能不全	2	2	2.6	0.0
	洞性頻脈	2	2	2.6	0.0
	上室性期外収縮	1	1	1.3	0.0
	心不全	1	1	1.3	0.0
	不整脈	1	1	1.3	0.0
	房室ブロック	1	1	1.3	0.0
耳および迷路障害		1	1	1.3	0.0
	耳管閉塞	1	1	1.3	0.0
眼障害		8	9	10.3	0.0
	角膜炎	2	2	2.6	0.0
	眼充血	2	2	2.6	0.0
	眼そう痒症	1	1	1.3	0.0
	眼瞼紅斑	1	1	1.3	0.0
	強膜出血	1	1	1.3	0.0
	結膜炎	1	1	1.3	0.0
	流涙増加	1	1	1.3	0.0
	胃腸障害		73	417	93.6
	悪心	67	196	85.9	0.0
	便秘	37	50	47.4	0.0
	嘔吐	32	80	41.0	3.8
	下痢	18	27	23.1	0.0
	口内炎	14	16	17.9	0.0
	胃不快感	8	11	10.3	0.0
	口唇炎	6	7	7.7	0.0
	口内乾燥	6	8	7.7	0.0
	上腹部痛	5	5	6.4	0.0
	おくび	2	3	2.6	0.0
	消化不良	2	2	2.6	0.0
	舌炎	2	2	2.6	0.0
	びらん性十二指腸炎	1	1	1.3	0.0
	下腹部痛	1	1	1.3	0.0
	口腔障害	1	1	1.3	0.0
	口腔内潰瘍形成	1	1	1.3	1.3
	痔核	1	1	1.3	0.0
	消化管運動過剰	1	1	1.3	0.0
	舌障害	1	1	1.3	0.0
	腹痛	1	1	1.3	0.0
	腹部膨満	1	1	1.3	0.0
	肛門出血	1	1	1.3	0.0
	全身障害および投与局所状態		62	209	79.5
	疲労	31	57	39.7	0.0
	発熱	27	48	34.6	0.0
	倦怠感	21	40	26.9	0.0
	注射部位反応	19	25	24.4	0.0
	悪寒	6	7	7.7	0.0

2)r/r-NHL/MCL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2006001試験及び2007002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)	発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade 3以上
全身障害および投与局所様態(続き)	62	209	79.5	0.0
低体温	6	17	7.7	0.0
浮腫	5	6	6.4	0.0
熱感	2	4	2.6	0.0
圧痛	1	1	1.3	0.0
硬結	1	1	1.3	0.0
注射部位疼痛	1	1	1.3	0.0
無力症	1	2	1.3	0.0
肝胆道系障害	1	1	1.3	1.3
肝機能異常	1	1	1.3	1.3
免疫系障害	4	5	5.1	0.0
過敏症	3	4	3.8	0.0
節足動物刺傷アレルギー	1	1	1.3	0.0
感染症および寄生虫症	22	31	28.2	6.4
鼻咽頭炎	10	11	12.8	0.0
ヘルペスウイルス感染	3	4	3.8	0.0
帯状疱疹	2	2	2.6	1.3
膀胱炎	2	2	2.6	0.0
インフルエンザ	1	1	1.3	0.0
ウイルス性咽頭炎	1	1	1.3	1.3
咽頭炎	1	1	1.3	0.0
外陰部炎	1	1	1.3	0.0
外陰部腔カンジダ症	1	1	1.3	0.0
口腔カンジダ症	1	1	1.3	0.0
口腔感染	1	2	1.3	0.0
好中球減少性感染	1	1	1.3	1.3
水痘	1	1	1.3	0.0
肺炎	1	1	1.3	1.3
副鼻腔炎	1	1	1.3	1.3
臨床検査	78	1480	100.0	94.9
白血球数減少	76	170	97.4	62.8
リンパ球数減少	72	192	92.3	91.0
好中球数減少	68	147	87.2	67.9
血小板数減少	60	120	76.9	14.1
CD4リンパ球減少	54	54	69.2	64.1
ヘモグロビン減少	54	92	69.2	5.1
赤血球数減少	54	88	69.2	2.6
血中乳酸脱水素酵素増加	39	68	50.0	1.3
C-反応性蛋白増加	37	78	47.4	1.3
血中免疫グロブリンM減少	34	35	43.6	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	52	38.5	1.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28	53	35.9	2.6
体重減少	26	34	33.3	1.3
血中免疫グロブリンA減少	24	25	30.8	0.0
血中免疫グロブリンG減少	23	27	29.5	0.0
総蛋白減少	19	40	24.4	0.0
血中クレアチニン増加	18	40	23.1	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	21	19.2	5.1
血中アルカリホスファターゼ増加	12	21	15.4	1.3
CD4/CD8比減少	9	10	11.5	0.0
血中アルブミン減少	8	16	10.3	0.0
血中ビリルビン増加	8	15	10.3	0.0
心電図QT延長	7	12	9.0	0.0
好酸球数増加	6	6	7.7	0.0
血中カリウム減少	5	7	6.4	2.6
血中カリウム増加	4	5	5.1	1.3

2)r/r-NHL/MCL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2006001試験及び2007002試験)<続き>

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)	発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade 3以上
臨床検査(続き)	78	1480	100.0	94.9
尿中血陽性	4	5	5.1	0.0
脈拍異常	4	7	5.1	0.0
血中カルシウム減少	3	7	3.8	0.0
血中ナトリウム減少	3	5	3.8	0.0
血中尿素増加	3	6	3.8	0.0
血中尿酸増加	2	3	2.6	0.0
白血球数増加	2	2	2.6	0.0
CD4/CD8比増加	1	1	1.3	0.0
ヘモグロビン増加	1	1	1.3	0.0
血圧上昇	1	2	1.3	0.0
血中アルカリホスファターゼ減少	1	3	1.3	0.0
血中クロール増加	1	1	1.3	0.0
血中ブドウ糖増加	1	2	1.3	0.0
血中尿素減少	1	2	1.3	0.0
好中球数増加	1	1	1.3	0.0
心電図T波振幅減少	1	1	1.3	0.0
体重増加	1	1	1.3	0.0
尿中ウロビリリン陽性	1	1	1.3	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.3	0.0
代謝および栄養障害	51	138	65.4	2.6
食欲不振	51	131	65.4	2.6
高血糖	1	1	1.3	0.0
低カルシウム血症	1	6	1.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害	10	12	12.8	0.0
筋骨格硬直	2	2	2.6	0.0
筋肉痛	2	3	2.6	0.0
頸部痛	2	2	2.6	0.0
背部痛	2	3	2.6	0.0
関節痛	1	1	1.3	0.0
四肢痛	1	1	1.3	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2	2	2.6	0.0
皮膚乳頭腫	1	1	1.3	0.0
腫瘍疼痛	1	1	1.3	0.0
神経系障害	37	82	47.4	0.0
頭痛	22	45	28.2	0.0
味覚異常	19	24	24.4	0.0
体位性めまい	4	4	5.1	0.0
浮動性めまい	3	3	3.8	0.0
感覚鈍麻	3	3	3.8	0.0
嗅覚錯誤	2	2	2.6	0.0
知覚過敏	1	1	1.3	0.0
精神障害	9	14	11.5	0.0
不眠症	6	9	7.7	0.0
無感情	2	4	2.6	0.0
気分変化	1	1	1.3	0.0
腎および尿路障害	6	7	7.7	0.0
蛋白尿	5	6	6.4	0.0
頻尿	1	1	1.3	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.3	0.0
不規則月経	1	1	1.3	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	38	32.1	1.3
上気道の炎症	7	8	9.0	0.0
咳嗽	6	9	7.7	0.0
口腔咽頭痛	5	5	6.4	0.0
口腔咽頭不快感	3	3	3.8	0.0

2)r/r-NHL/MCL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2006001試験及び2007002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 11.1)	発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade 3以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害(続き)	25	38	32.1	1.3
呼吸困難	2	2	2.6	1.3
しゃっくり	2	3	2.6	0.0
アレルギー性胞隔炎	1	1	1.3	0.0
鼻出血	1	1	1.3	0.0
間質性肺疾患	1	1	1.3	0.0
胸水	1	1	1.3	0.0
湿性咳嗽	1	2	1.3	0.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.3	0.0
鼻漏	1	1	1.3	0.0
皮膚および皮下組織障害	41	69	52.6	2.6
発疹	29	38	37.2	1.3
そう痒症	9	13	11.5	0.0
色素沈着障害	2	2	2.6	0.0
皮膚びらん	2	2	2.6	0.0
蕁麻疹	2	2	2.6	1.3
ざ瘡様皮膚炎	1	1	1.3	0.0
そう痒性皮膚疹	1	1	1.3	0.0
湿疹	1	3	1.3	0.0
全身性皮膚疹	1	1	1.3	0.0
多汗症	1	1	1.3	0.0
点状出血	1	1	1.3	0.0
皮膚剥脱	1	3	1.3	0.0
皮膚疼痛	1	1	1.3	0.0
血管障害	42	78	53.8	3.8
静脈炎	24	30	30.8	2.6
血管障害	21	33	26.9	0.0
ほてり	6	8	7.7	0.0
低血圧	4	4	5.1	0.0
高血圧	1	1	1.3	0.0
静脈血栓症	1	1	1.3	1.3
潮紅	1	1	1.3	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準拠

3)r/r-DLBCL患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		38			
発現例数		37	674	97.4	97.4
血液およびリンパ系障害		11	36	28.9	26.3
	貧血	8	8	21.1	7.9
	発熱性好中球減少症	4	4	10.5	10.5
	白血球減少症	3	10	7.9	7.9
	リンパ球減少症	1	3	2.6	2.6
	好中球減少症	3	9	7.9	7.9
	血小板減少症	1	2	2.6	0.0
心臓障害		3	3	7.9	0.0
	心不全	1	1	2.6	0.0
	心筋炎	1	1	2.6	0.0
	頻脈	1	1	2.6	0.0
耳および迷路障害		1	1	2.6	0.0
	回転性めまい	1	1	2.6	0.0
胃腸障害		18	33	47.4	5.3
	便秘	7	7	18.4	0.0
	下痢	2	3	5.3	0.0
	悪心	8	10	21.1	0.0
	胃閉塞	1	1	2.6	2.6
	口内炎	4	4	10.5	2.6
	嘔吐	6	8	15.8	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		16	35	42.1	5.3
	注射部位疼痛	1	1	2.6	0.0
	倦怠感	9	10	23.7	0.0
	末梢性浮腫	2	2	5.3	2.6
	疼痛	1	1	2.6	0.0
	発熱	12	19	31.6	2.6
	穿刺部位反応	1	1	2.6	0.0
	穿刺部位疼痛	1	1	2.6	0.0
肝胆道系障害		6	10	15.8	2.6
	肝機能異常	6	10	15.8	2.6
免疫系障害		2	2	5.3	0.0
	低γグロブリン血症	2	2	5.3	0.0
感染症および寄生虫症		10	17	26.3	15.8
	サイトメガロウイルス感染	2	3	5.3	2.6
	上咽頭炎	2	2	5.3	0.0
	口腔カンジダ症	1	1	2.6	0.0
	歯周炎	1	1	2.6	0.0
	咽頭炎	3	3	7.9	5.3
	肺炎	3	3	7.9	5.3
	上気道感染	1	2	2.6	0.0
	サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	2.6	2.6
	サイトメガロウイルス血症	1	1	2.6	0.0
傷害、中毒および処置合併症		2	2	5.3	0.0
	注入に伴う反応	2	2	5.3	0.0
臨床検査		37	438	97.4	94.7
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	13	18.4	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	9	18	23.7	0.0
	血中アルブミン減少	1	1	2.6	0.0
	血中クロール増加	1	2	2.6	0.0
	血中クレアチニン増加	3	7	7.9	0.0

3)r/r-DLBCL患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)<続き>

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
臨床検査(続き)		37	438	97.4	94.7
	血中免疫グロブリンA減少	6	6	15.8	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	10	10	26.3	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	11	11	28.9	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	7.9	0.0
	血中尿酸増加	1	1	2.6	0.0
	C-反応性蛋白増加	4	8	10.5	0.0
	CD4リンパ球減少	25	33	65.8	65.8
	白血球百分率数異常	1	1	2.6	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	7	15.8	2.6
	ヘモグロビン減少	4	5	10.5	0.0
	免疫グロブリン減少	1	1	2.6	0.0
	リンパ球数減少	34	63	89.5	89.5
	リンパ球数増加	1	1	2.6	0.0
	単球数減少	1	1	2.6	0.0
	好中球数減少	31	89	81.6	73.7
	好中球数増加	1	1	2.6	0.0
	血小板数減少	23	48	60.5	18.4
	総蛋白減少	3	4	7.9	0.0
	赤血球数減少	2	3	5.3	0.0
	体重減少	4	4	10.5	0.0
	白血球数減少	31	87	81.6	65.8
	白血球数増加	1	1	2.6	0.0
	好中球百分率減少	1	3	2.6	2.6
	リンパ球百分率減少	1	3	2.6	2.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	3	5.3	0.0
代謝および栄養障害		13	40	34.2	2.6
	電解質失調	1	1	2.6	2.6
	高カリウム血症	5	12	13.2	0.0
	高ナトリウム血症	1	2	2.6	0.0
	低カルシウム血症	2	4	5.3	0.0
	低カリウム血症	3	4	7.9	0.0
	低マグネシウム血症	1	1	2.6	0.0
	低ナトリウム血症	1	3	2.6	0.0
	食欲減退	9	13	23.7	2.6
神経系障害		7	10	18.4	0.0
	浮動性めまい	1	2	2.6	0.0
	頭痛	1	1	2.6	0.0
	感覚鈍麻	1	1	2.6	0.0
	末梢性ニューロパチー	1	1	2.6	0.0
	第6脳神経麻痺	1	1	2.6	0.0
	味覚障害	4	4	10.5	0.0
精神障害		1	1	2.6	0.0
	不安障害	1	1	2.6	0.0
腎および尿路障害		5	5	13.2	2.6
	腎機能障害	5	5	13.2	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5	7	13.2	2.6
	しゃっくり	2	2	5.3	0.0
	胸水	1	1	2.6	0.0
	上気道の炎症	1	3	2.6	2.6
	口腔咽頭痛	1	1	2.6	0.0

3)r/r-DLBCL患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 22.1)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
皮膚および皮下組織障害	皮膚および皮下組織障害	9	16	23.7	5.3
	脱毛症	1	1	2.6	0.0
	紅斑	1	1	2.6	0.0
	そう痒症	1	1	2.6	0.0
	発疹	4	4	10.5	2.6
	斑状丘疹状皮疹	3	6	7.9	0.0
	皮膚剥脱	1	1	2.6	0.0
	蕁麻疹	2	2	5.3	2.6
血管障害	血管障害	13	18	34.2	2.6
	高血圧	2	2	5.3	2.6
	低血圧	1	1	2.6	0.0
	静脈炎	1	1	2.6	0.0
	血管痛	3	5	7.9	0.0
	血管炎	5	6	13.2	0.0
	ほてり	1	3	2.6	0.0

4)CLL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2012003試験)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		10			
発現例数		10	309	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害		2	5	20.0	10.0
	貧血	1	3	10.0	0.0
	発熱性好中球減少症	1	2	10.0	10.0
心臓障害		1	1	10.0	0.0
	動悸	1	1	10.0	0.0
胃腸障害		10	30	100.0	0.0
	腹部不快感	1	3	10.0	0.0
	便秘	7	8	70.0	0.0
	口内乾燥	1	1	10.0	0.0
	胃炎	1	1	10.0	0.0
	悪心	8	13	80.0	0.0
	口内炎	2	3	20.0	0.0
	嘔吐	1	1	10.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		6	24	60.0	0.0
	疲労	2	2	20.0	0.0
	倦怠感	5	14	50.0	0.0
	末梢性浮腫	1	1	10.0	0.0
	疼痛	1	1	10.0	0.0
	発熱	2	6	20.0	0.0
免疫系障害		1	1	10.0	0.0
	低γグロブリン血症	1	1	10.0	0.0
感染症および寄生虫症		4	7	40.0	10.0
	結膜炎	2	2	20.0	0.0
	サイトメガロウイルス感染	1	1	10.0	0.0
	口腔カンジダ症	1	1	10.0	0.0
	肺炎	2	2	20.0	10.0
	細菌感染	1	1	10.0	10.0
傷害、中毒および処置合併症		1	1	10.0	0.0
	注入に伴う反応	1	1	10.0	0.0
臨床検査		10	183	100.0	100.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	4	20.0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	6	30.0	0.0
	血中アルブミン減少	1	1	10.0	0.0
	血中ビリルビン増加	1	1	10.0	0.0
	血中クレアチニン増加	1	1	10.0	0.0
	血中ブドウ糖増加	1	3	10.0	10.0
	血中免疫グロブリンA減少	3	3	30.0	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	3	3	30.0	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	3	4	30.0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	3	10.0	0.0
	血中尿素増加	1	1	10.0	0.0
	CD4リンパ球減少	10	10	100.0	80.0
	心電図QT延長	2	2	20.0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	3	20.0	0.0
	ヘマトクリット減少	2	2	20.0	0.0
	ヘモグロビン減少	2	5	20.0	0.0
	リンパ球数減少	9	30	90.0	90.0
	好中球数減少	10	41	100.0	80.0
	血小板数減少	9	24	90.0	20.0
	赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
	網状赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
	体重減少	1	1	10.0	0.0
	白血球数減少	9	30	90.0	70.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	10.0	0.0

4) CLL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(2012003試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害		5	16	50.0	0.0
	食欲減退	5	16	50.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		1	1	10.0	0.0
	筋肉痛	1	1	10.0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		1	1	10.0	10.0
	胃腺癌	1	1	10.0	10.0
神経系障害		4	6	40.0	0.0
	体位性めまい	1	1	10.0	0.0
	味覚異常	2	4	20.0	0.0
	頭痛	1	1	10.0	0.0
精神障害		1	1	10.0	0.0
	不眠症	1	1	10.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	6	40.0	0.0
	咳嗽	1	1	10.0	0.0
	鼻漏	1	1	10.0	0.0
	上気道の炎症	1	2	10.0	0.0
	口腔咽頭痛	2	2	20.0	0.0
皮膚および皮下組織障害		6	16	60.0	10.0
	ざ瘡様皮膚炎	1	1	10.0	0.0
	紅斑	1	2	10.0	0.0
	多形紅斑	1	1	10.0	0.0
	寝汗	1	2	10.0	0.0
	そう痒症	3	4	30.0	0.0
	発疹	1	2	10.0	10.0
	斑状丘疹状皮疹	3	4	30.0	0.0
血管障害		5	10	50.0	10.0
	高血圧	2	3	20.0	10.0
	静脈炎	2	2	20.0	0.0
	血管痛	2	4	20.0	0.0
	血管炎	1	1	10.0	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0 日本語訳 JCOG版に準拠

5) 注射液剤(100mg/4mL)の10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を検討する国内第I/Ⅱ相臨床試験(2018001試験)

副作用 (MedDRA/J Version 23.1)		発現例数	発現頻度(%)	
SOC	PT		全Grade	Grade 3以上
対象例数		36		
発現例数		36	100.0	97.2
血液およびリンパ系障害		19	52.8	25.0
	貧血	13	36.1	5.6
	播種性血管内凝固	1	2.8	2.8
	赤血球減少症	1	2.8	0.0
	発熱性好中球減少症	2	5.6	5.6
	リンパ球減少症	2	5.6	5.6
	好中球減少症	3	8.3	8.3
心臓障害		1	2.8	0.0
	洞性徐脈	1	2.8	0.0
眼障害		1	2.8	0.0
	眼瞼浮腫	1	2.8	0.0
胃腸障害		31	86.1	8.3
	腹部不快感	2	5.6	0.0
	腹痛	1	2.8	0.0
	口角口唇炎	1	2.8	0.0
	口唇炎	1	2.8	0.0
	便秘	15	41.7	0.0
	下痢	4	11.1	0.0
	おくび	1	2.8	0.0
	イレウス	1	2.8	2.8
	悪心	27	75.0	5.6
	口内炎	4	11.1	0.0
	舌苔	1	2.8	0.0
	嘔吐	7	19.4	2.8
	亜イレウス	1	2.8	2.8
	口唇そう痒症	1	2.8	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		24	66.7	0.0
	胸部不快感	1	2.8	0.0
	疲労	1	2.8	0.0
	倦怠感	17	47.2	0.0
	発熱	6	16.7	0.0
	口渇	1	2.8	0.0
	注入部位反応	1	2.8	0.0
肝胆道系障害		7	19.4	0.0
	肝機能異常	5	13.9	0.0
	脂肪肝	1	2.8	0.0
	肝障害	1	2.8	0.0
感染症および寄生虫症		11	30.6	5.6
	毛包炎	1	2.8	0.0
	歯肉炎	2	5.6	0.0
	単純ヘルペス	1	2.8	0.0
	帯状疱疹	1	2.8	0.0
	感染	2	5.6	2.8
	口腔カンジダ症	1	2.8	0.0
	咽頭炎	2	5.6	0.0
	上気道感染	2	5.6	0.0
	サイトメガロウイルス性大腸炎	1	2.8	2.8
	口腔ヘルペス	2	5.6	0.0
傷害、中毒および処置合併症		3	8.3	0.0
	注入に伴う反応	3	8.3	0.0
臨床検査		33	91.7	91.7
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	27.8	8.3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	25.0	2.8
	β2ミクログロブリン増加	3	8.3	0.0
	血中アルブミン減少	4	11.1	0.0
	血中カルシウム減少	1	2.8	0.0
	血中クロール減少	1	2.8	0.0
	血中クロール増加	1	2.8	0.0
	血中クレアチニン増加	2	5.6	0.0
	血中免疫グロブリンA減少	3	8.3	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	6	16.7	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	8	22.2	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	8.3	0.0
	血中カリウム減少	1	2.8	0.0
	血中ナトリウム減少	2	5.6	0.0
	C-反応性蛋白増加	6	16.7	0.0

5) 注射液剤(100mg/4mL)の10分間点滴静脈内投与時の安全性、忍容性を検討する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(2018001試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 23.1)		発現例数	発現頻度(%)	
SOC	PT		全Grade	Grade 3以上
臨床検査(続き)		33	91.7	91.7
	CD4リンパ球減少	25	69.4	69.4
	心電図QT延長	3	8.3	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	16.7	11.1
	ヘモグロビン減少	2	5.6	0.0
	免疫グロブリン減少	2	5.6	0.0
	リンパ球数減少	32	88.9	88.9
	好中球数減少	30	83.3	69.4
	血小板数減少	19	52.8	8.3
	総蛋白減少	3	8.3	0.0
	尿蛋白	1	2.8	0.0
	赤血球数減少	2	5.6	0.0
	体重減少	2	5.6	0.0
	体重増加	1	2.8	2.8
	白血球数減少	31	86.1	72.2
	心電図異常T波	1	2.8	0.0
	尿潜血陽性	1	2.8	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	4	11.1	0.0
	B型肝炎DNA測定陽性	1	2.8	0.0
	凝固検査異常	1	2.8	0.0
	B型肝炎DNA増加	1	2.8	0.0
代謝および栄養障害		20	55.6	8.3
	葉酸欠乏	1	2.8	0.0
	高カリウム血症	2	5.6	0.0
	高尿酸血症	2	5.6	0.0
	低アルブミン血症	4	11.1	0.0
	低カルシウム血症	1	2.8	0.0
	低カリウム血症	2	5.6	0.0
	低ナトリウム血症	3	8.3	2.8
	低リン酸血症	1	2.8	2.8
	食欲減退	15	41.7	5.6
筋骨格系および結合組織障害		2	5.6	0.0
	関節痛	1	2.8	0.0
	筋肉痛	1	2.8	0.0
神経系障害		9	25.0	0.0
	体位性めまい	1	2.8	0.0
	頭痛	3	8.3	0.0
	味覚異常	6	16.7	0.0
精神障害		2	5.6	0.0
	不眠症	2	5.6	0.0
腎および尿路障害		2	5.6	0.0
	蛋白尿	1	2.8	0.0
	腎機能障害	1	2.8	0.0
生殖系および乳房障害		1	2.8	0.0
	外陰腔そう痒症	1	2.8	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	11.1	2.8
	急性呼吸不全	1	2.8	2.8
	咳嗽	1	2.8	0.0
	呼吸困難	1	2.8	0.0
	しゃっくり	3	8.3	0.0
皮膚および皮下組織障害		15	41.7	0.0
	脱毛症	1	2.8	0.0
	ざ瘡様皮膚炎	1	2.8	0.0
	水疱性皮膚炎	1	2.8	0.0
	紅斑	2	5.6	0.0
	多形紅斑	1	2.8	0.0
	寝汗	1	2.8	0.0
	そう痒症	3	8.3	0.0
	発疹	9	25.0	0.0
	斑状丘疹状皮疹	1	2.8	0.0
	皮膚びらん	1	2.8	0.0
血管障害		14	38.9	0.0
	高血圧	1	2.8	0.0
	起立性低血圧	1	2.8	0.0
	静脈炎	6	16.7	0.0
	血栓性静脈炎	1	2.8	0.0
	血管痛	5	13.9	0.0
	血管炎	2	5.6	0.0

2. 海外臨床試験

1) 未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度 (%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		161			
発現例数		137	1041	85.1	50.3
Code Unknown(Looseness)		1	1	0.6	0.0
	Code Unknown(Looseness)	1	1	0.6	0.0
血液およびリンパ系障害		89	528	55.3	39.8
	貧血	30	84	18.6	2.5
	溶血	1	2	0.6	0.6
	白血球減少症	28	123	17.4	14.3
	リンパ球減少症	10	28	6.2	6.2
	好中球減少症	44	169	27.3	23.0
	汎血球減少症	1	1	0.6	0.0
	血小板減少症	39	117	24.2	11.8
	骨髓機能不全	1	1	0.6	0.0
	自己免疫性溶血性貧血	2	2	1.2	0.0
	免疫性血小板減少性紫斑病	1	1	0.6	0.6
心臓障害		5	7	3.1	1.9
	上室性不整脈	1	1	0.6	0.6
	心血管障害	2	2	1.2	0.6
	心筋梗塞	1	3	0.6	0.6
	心嚢液貯留	1	1	0.6	0.0
耳および迷路障害		4	4	2.5	0.6
	回転性めまい	4	4	2.5	0.6
眼障害		1	2	0.6	0.6
	網膜剥離	1	1	0.6	0.6
	視力低下	1	1	0.6	0.0
胃腸障害		47	111	29.2	3.1
	腹痛	1	2	0.6	0.0
	上腹部痛	1	1	0.6	0.0
	異常便	1	1	0.6	0.0
	便秘	4	4	2.5	0.0
	下痢	14	18	8.7	1.2
	口内乾燥	1	1	0.6	0.0
	消化不良	1	1	0.6	0.0
	胃炎	2	2	1.2	0.0
	悪心	31	50	19.3	0.6
	嘔吐	24	30	14.9	1.2
	歯肉潰瘍	1	1	0.6	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		53	107	32.9	2.5
	無力症	12	16	7.5	0.0
	胸痛	2	2	1.2	0.0
	悪寒	9	9	5.6	0.0
	疲労	10	11	6.2	1.2
	熱感	1	1	0.6	0.0
	倦怠感	1	1	0.6	0.0
	浮腫	2	3	1.2	0.0
	発熱	38	59	23.6	1.2
	口渇	1	1	0.6	0.0
	全身健康状態低下	2	2	1.2	0.0
	注射部位腫脹	1	2	0.6	0.0
肝胆道系障害		8	11	5.0	1.2
	胆石症	1	1	0.6	0.0

1) 未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
肝胆道系障害(続き)	胆汁うっ滞	8	11	5.0	1.2
	肝毒性	2	3	1.2	0.6
	高ビリルビン血症	4	5	2.5	0.6
	黄疸	1	1	0.6	0.0
	黄疸	1	1	0.6	0.6
免疫系障害	免疫応答低下	9	10	5.6	1.2
	薬物過敏症	1	1	0.6	0.0
	過敏症	1	1	0.6	0.0
	過敏症	7	8	4.3	1.2
感染症および寄生虫症	感染症および寄生虫症	34	54	21.1	5.0
	気管支炎	2	2	1.2	0.0
	真菌感染	1	1	0.6	0.0
	胃腸炎	1	1	0.6	0.0
	ヘルペスウイルス感染	2	3	1.2	0.0
	带状疱疹	4	6	2.5	0.0
	感染	10	12	6.2	1.9
	鼻咽頭炎	3	3	1.9	0.0
	口腔カンジダ症	2	3	1.2	0.0
	肺炎	1	1	0.6	0.6
	鼻炎	1	1	0.6	0.0
	気管気管支炎	1	1	0.6	0.6
	上気道感染	1	1	0.6	0.6
	尿路感染	1	1	0.6	0.0
	ウイルス感染	1	1	0.6	0.6
	口腔感染	1	1	0.6	0.0
	真菌性尿路感染	1	1	0.6	0.0
	膿性痰	1	3	0.6	0.0
	シュドモナス性敗血症	1	1	0.6	0.6
	細菌感染	1	1	0.6	0.0
	気道感染	4	4	2.5	0.0
	口腔ヘルペス	5	6	3.1	0.0
臨床検査	臨床検査	22	43	13.7	3.7
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	7	1.9	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.2	0.0
	血中ビリルビン増加	2	2	1.2	0.6
	血中クレアチニン増加	3	7	1.9	0.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	6	9	3.7	1.2
	血中尿酸増加	1	1	0.6	0.6
	体温	1	1	0.6	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2	0.6	0.6
	ヘモグロビン減少	2	3	1.2	0.6
	免疫グロブリン減少	1	1	0.6	0.0
	体重減少	6	6	3.7	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.6	0.6
	喀痰異常	1	1	0.6	0.0
代謝および栄養障害	代謝および栄養障害	24	31	14.9	4.3
	脱水	2	2	1.2	0.6
	糖尿病	1	1	0.6	0.0
	痛風	1	1	0.6	0.0
	高コレステロール血症	1	1	0.6	0.0
	高血糖	1	1	0.6	0.6
	高カリウム血症	1	1	0.6	0.6
	高尿酸血症	11	11	6.8	1.9
	低カリウム血症	1	1	0.6	0.6
	低マグネシウム血症	1	1	0.6	0.0
	腫瘍崩壊症候群	2	2	1.2	1.2
	食欲減退	6	9	3.7	0.0

1) 未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系および結合組織障害	8	11	5.0	0.0
	関節痛	1	1	0.6	0.0
	背部痛	2	3	1.2	0.0
	側腹部痛	1	1	0.6	0.0
	崙径部痛	1	2	0.6	0.0
	筋骨格痛	1	1	0.6	0.0
	筋肉痛	1	1	0.6	0.0
	頸部痛	1	1	0.6	0.0
	四肢痛	1	1	0.6	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0.6	0.0
	皮膚転移	1	1	0.6	0.0
神経系障害	神経系障害	13	16	8.1	0.0
	浮動性めまい	4	5	2.5	0.0
	異常感覚	1	1	0.6	0.0
	味覚異常	1	1	0.6	0.0
	頭痛	4	4	2.5	0.0
	末梢性ニューロパチー	1	1	0.6	0.0
	錯感覚	1	1	0.6	0.0
	嗅覚錯誤	2	2	1.2	0.0
	坐骨神経痛	1	1	0.6	0.0
精神障害	精神障害	1	1	0.6	0.0
	睡眠障害	1	1	0.6	0.0
腎および尿路障害	腎および尿路障害	6	8	3.7	1.9
	排尿困難	1	1	0.6	0.0
	頻尿	1	1	0.6	0.6
	腎不全	1	2	0.6	0.0
	腎機能障害	2	3	1.2	1.2
	慢性腎臓病	1	1	0.6	0.0
生殖系および乳房障害	生殖系および乳房障害	1	1	0.6	0.0
	無月経	1	1	0.6	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	18	8.1	1.2
	咳嗽	7	10	4.3	0.6
	呼吸困難	1	1	0.6	0.0
	肺浸潤	2	2	1.2	0.6
	胸水	1	1	0.6	0.0
	咽喉刺激感	1	1	0.6	0.0
	扁桃肥大	1	1	0.6	0.0
	口腔咽頭痛	2	2	1.2	0.0
皮膚および皮下組織障害	皮膚および皮下組織障害	40	60	24.8	4.3
	脱毛症	1	1	0.6	0.0
	皮膚炎	1	1	0.6	0.0
	アレルギー性皮膚炎	3	3	1.9	0.0
	皮膚乾燥	1	1	0.6	0.0
	湿疹	1	1	0.6	0.0
	紅斑	2	3	1.2	0.0
	多汗症	2	2	1.2	0.0
	過敏性血管炎	1	5	0.6	0.0
	そう痒症	7	10	4.3	0.0
	乾癬	1	1	0.6	0.0
	発疹	14	18	8.7	2.5
	全身性皮疹	1	2	0.6	0.6
	丘疹性皮疹	1	1	0.6	0.0
	蕁麻疹	7	10	4.3	0.6
	皮膚灼熱感	1	1	0.6	0.6
外科および内科処置	外科および内科処置	1	1	0.6	0.0
	心血管障害予防	1	1	0.6	0.0

1) 未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(02CLLⅢ試験)＜続き＞

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
血管障害		10	15	6.2	3.1
	循環虚脱	1	1	0.6	0.6
	高血圧	2	3	1.2	1.2
	高血圧フリーゼ	2	3	1.2	1.2
	低血圧	1	1	0.6	0.0
	静脈炎	2	3	1.2	0.0
	血栓性静脈炎	1	1	0.6	0.0
	静脈瘤	1	1	0.6	0.0
	血管炎	1	1	0.6	0.0
	ほてり	1	1	0.6	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0 日本語訳 JCOG版に準拠

2) 既治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(99CLL2E(DE)試験^{注1}及び99CLL2E(BG)試験^{注2})

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		31			
発現例数		28	174	90.3	61.3
血液およびリンパ系障害		22	69	71.0	45.2
	無顆粒球症	1	1	3.2	3.2
	貧血	11	16	35.5	22.6
	白血球減少症	12	21	38.7	22.6
	血小板障害	1	1	3.2	0.0
	血小板減少症	17	28	54.8	16.1
眼障害		2	2	6.5	0.0
	眼の炎症	1	1	3.2	0.0
	網膜血管血栓症	1	1	3.2	0.0
胃腸障害		9	18	29.0	6.5
	腹部不快感	1	1	3.2	0.0
	腹部膨満	1	1	3.2	0.0
	下痢	3	4	9.7	6.5
	血便排泄	1	1	3.2	3.2
	悪心	1	1	3.2	0.0
	口内炎	1	1	3.2	0.0
	嘔吐	4	9	12.9	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		9	9	29.0	3.2
	疲労	1	1	3.2	0.0
	無力症	3	3	9.7	0.0
	全身性浮腫	1	1	3.2	3.2
	発熱	4	4	12.9	0.0
肝胆道系障害		1	1	3.2	3.2
	黄疸	1	1	3.2	3.2
感染症および寄生虫症		13	24	41.9	22.6
	気管支肺炎	1	1	3.2	3.2
	丹毒	1	1	3.2	3.2
	単純ヘルペス	1	1	3.2	3.2
	麦粒腫	1	1	3.2	3.2
	感染	1	1	3.2	3.2
	鼻咽頭炎	3	3	9.7	0.0
	肺炎	5	7	16.1	9.7
	尿路感染	1	2	3.2	0.0
	膀胱炎	1	1	3.2	0.0
	ウイルス感染	1	1	3.2	0.0
	四肢膿瘍	1	1	3.2	0.0
	会陰膿瘍	1	1	3.2	3.2

2) 既治療のCLL患者を対象とした海外第I/II相臨床試験(99CLL2E(DE)試験^{注1}及び99CLL2E(BG)試験^{注2})<続き>

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症(続き)		13	24	41.9	22.6
	ブドウ球菌感染	1	1	3.2	0.0
	処置後肺炎	1	1	3.2	3.2
	口腔ヘルペス	1	1	3.2	0.0
臨床検査		10	28	32.3	16.1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	9.7	3.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	6.5	3.2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	3.2	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	3.2	0.0
	血中ビリルビン増加	4	12	12.9	9.7
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	4	9.7	0.0
	体温	1	3	3.2	0.0
	ヘモグロビン	1	1	3.2	3.2
	肝酵素上昇	1	1	3.2	0.0
代謝および栄養障害		5	5	16.1	3.2
	高尿酸血症	3	3	9.7	3.2
	低カルシウム血症	1	1	3.2	0.0
	食欲減退	1	1	3.2	0.0
神経系障害		2	2	6.5	0.0
	味覚異常	1	1	3.2	0.0
	多発ニューロパチー	1	1	3.2	0.0
腎および尿路障害		2	2	6.5	3.2
	腎不全	1	1	3.2	0.0
	急性腎不全	1	1	3.2	3.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6	8	19.4	6.5
	咳嗽	4	4	12.9	0.0
	呼吸困難	2	2	6.5	6.5
	鼻出血	1	2	3.2	0.0
皮膚および皮下組織障害		4	4	12.9	6.5
	発疹	1	1	3.2	0.0
	水疱性皮膚炎	1	1	3.2	3.2
	寝汗	1	1	3.2	0.0
	皮膚潰瘍	1	1	3.2	3.2
血管障害		2	2	6.5	3.2
	低血圧	1	1	3.2	3.2
	出血	1	1	3.2	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0 日本語訳 JCOG版に準拠

注1) 先行化学療法に不応のBinet分類による臨床病期B又はCのCLL患者を対象に本剤の用量制限毒性(DLT)、最大耐量(MTD)及び忍容性を検討することを目的として実施したオープン、非対照試験(投与は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)で、本剤は16例に投与され、そのうち8例にフルダラビンによる治療歴があった。

DLTは第1サイクル中の共通毒性基準[Common Toxicity Criteria(CTC)]によるGrade 3又は4の非血液毒性、あるいは原疾患によらないGrade 4の血液毒性と定義し、70mg/m²投与で7例中1例、80mg/m²投与で5例中1例、90mg/m²投与で1例中1例及び100mg/m²投与で3例中2例にDLTを認めた。また、第1サイクルの同一用量群でDLTの発現が3～6例中1例以下であった最大用量レベルをMTDの定義とし、DLTの発現が5例中1例であった80mg/m²が本剤のMTDと判断された。

注2) 先行化学療法に不応のBinet分類による臨床病期B又はCのCLL患者を対象に本剤の用量制限毒性(DLT)、最大耐量(MTD)及び忍容性を検討することを目的として実施したオープン、非対照試験(投与は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)で本剤は15例に投与され、そのうちフルダラビンによる治療歴を有する患者はいなかった。

DLTは第1サイクル中の共通毒性基準[Common Toxicity Criteria(CTC)]によるGrade 3又は4の非血液毒性、あるいは原疾患によらないGrade 4の血液毒性と定義し、100mg/m²投与で6例中1例、110mg/m²投与で6例中1例、120mg/m²投与で3例中2例にDLTを認めた。また、第1サイクルの同一用量群でDLTの発現が3～6例中1例以下であった最大用量レベルをMTDの定義とし、DLTの発現が6例中1例であった110mg/m²が本剤のMTDと判断された。

VI. GALLIUM試験及びGADOLIN試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準

1) 治療中に骨髄抑制が認められた場合

	トリアキシン点滴静注用の添付文書	GALLIUM試験 ^{注1}	GADOLIN試験 ^{注2}
休薬	<投与間隔又は投与量の調節> 次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が下記の指標に回復するまで休薬すること。 <指標> 好中球数1,000/mm³以上及び血小板数75,000/mm³以上	● Grade 3以上の血液毒性 ⇒最大3週間休薬すること ● Grade 2以下の血液毒性 ⇒休薬はしない	● Grade 3以上の好中球数減少又は貧血 ⇒最大4週間休薬すること ● Grade 2以下の好中球数減少又は貧血 ⇒休薬はしない ● Grade 2以上の血小板数減少 ⇒最大4週間休薬すること ● Grade 1の血小板数減少 ⇒休薬はしない
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。 <投与間隔又は投与量の調節> ⇒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。 <指標> 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満	● Grade 4の血液毒性 ⇒1st episode: Grade 2以下に回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒2nd episode: Grade 2以下に回復した場合は、次サイクルから50mg/m²に減量 ⇒3rd episode: 中止 ● Grade 3の血液毒性 ⇒1st episode: Grade 2以下に回復した場合は、次サイクルから70mg/m²に減量 ⇒2nd episode: Grade 2以下に回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒3rd episode: Grade 2以下に回復した場合は、次サイクルから50mg/m²に減量 ⇒4th episode: 中止 ● Grade 1又は2の血液毒性 ⇒減量はしない	● Grade 4の好中球数減少又は貧血 ⇒1st episode: Grade 2以下又はベースライン値に回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒2nd episode: 中止 ● Grade 3の好中球数減少又は貧血 ⇒Grade 2以下又はベースライン値までに回復した場合は、減量はしない ● Grade 2以下の好中球数減少又は貧血 ⇒減量はしない ● Grade 2以上の血小板数減少 (ベースライン時に骨髄抑制を有していない患者) ⇒1st episode: Grade 1以下に回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒2nd episode: 中止 (ベースライン時に骨髄抑制を有している患者) ⇒1st 及び2nd episode: ベースライン値の80%以上まで回復した場合は減量しない、又は、次サイクルから60mg/m²に減量することも可能 ⇒3rd episode: ベースライン値の80%以上まで回復しない場合は中止 ● Grade 1の血小板数減少 ⇒減量はしない

注) GradeはNCI-CTCAE Version 4.0を用いた

注1) GALLIUM試験は未治療のCD20陽性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に実施された試験であり、リツキシマブ又はオビヌツズマブと併用してベンダムスチン90mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返しています。注2) GADOLIN試験はリツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に実施された試験であり、ベンダムスチン単剤投与の場合はベンダムスチン120mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。オビヌツズマブと併用する場合はベンダムスチン90mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。いずれもこれを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返しています。

2) 治療中に非血液毒性が認められた場合

	トレアキシン点滴静注用の添付文書	GALLIUM試験 ^{注1}	GADOLIN試験 ^{注2}
休薬	<投与間隔又は投与量の調節> 次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が下記の指標に回復するまで休薬すること。 <指標> Grade 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	● Grade 2以上の非血液毒性 ⇒最大3週間休薬すること ● Grade 1の非血液毒性 ⇒休薬はしない	● Grade 2以上の非血液毒性 ⇒最大4週間休薬すること ● Grade 1の非血液毒性 ⇒休薬はしない
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。 <投与間隔又は投与量の調節> ⇒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。 <指標> Grade 3以上の非血液毒性	● Grade 3以上の非血液毒性 ⇒1st episode: Grade 1以下又はベースライン値に回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒2nd episode: 中止 ● Grade 2の非血液毒性 ⇒Grade 1以下又はベースライン値まで回復した場合は、減量はしない ● Grade 1の非血液毒性 ⇒減量はしない	● Grade 3以上の非血液毒性 ⇒1st episode: Grade 1以下又はベースライン値まで回復した場合は、次サイクルから60mg/m²に減量 ⇒2nd episode: 中止 ● Grade 2の非血液毒性 ⇒Grade 1以下又はベースライン値まで回復した場合は、減量はしない ● Grade 1の非血液毒性 ⇒減量はしない

注) GradeはNCI-CTCAE Version 4.0を用いた

注1) GALLIUM試験は未治療のCD20陽性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に実施された試験であり、リツキシマブ又はオビヌツズマブと併用してベンダムスチン90mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返しています。

注2) GADOLIN試験はリツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に実施された試験であり、ベンダムスチン単剤投与の場合はベンダムスチン120mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。オビヌツズマブと併用する場合はベンダムスチン90mg/m²をDay1及びDay2の2日間連日投与を行い、26日間休薬しています。いずれもこれらを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返しています。

Ⅶ. GO29365試験及びJO40762試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準

休薬、中止及び再開基準

GO29365試験 第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホート		JO40762試験	
Infusion reaction (IRR)		Infusion reaction (IRR)	
重症度	対応	重症度	対応
Grade 1/2	投与を中断, 又は投与速度を下げる。支持療法を実施する。^{a)} 症状が回復/軽快した場合, 主治医の判断により注入速度を上げて投与再開することができる。 Grade 2の喘鳴又は蕁麻疹が発現した場合は, 以降の投与で前投薬を行うこと。症状が再発した場合, 直ちに治験薬の投与を中断し, 治験薬の投与を永続的に中止する。	Grade 1/2	治験薬の投与を中断, 又は投与速度を下げる。 支持療法^{a)}を実施する。 Grade 2の事象の場合はGrade 1以下, 又はベースラインまで回復した場合, Grade 1の事象の場合はベースラインまで回復した場合, 投与中止前の50%の速度で再開してもよい。IRR関連症状が出なければ, 主治医の判断により注入速度を上げることができる。 Grade 2の喘鳴又は蕁麻疹が発現した場合は, 以降の投与で前投薬を行うこと。症状が再発した場合, 直ちに治験薬の投与を中断し, 起因する治験薬の投与を永続的に中止する。
Grade 3	治験薬の投与を中断する。支持療法を実施する。^{a)} 症状が回復/軽快した場合, 主治医の判断により注入速度を上げて投与再開することができる。^{b)} 同じ症状, 同じ重症度の事象が再発した場合は, 投与を永続的に中止する。 Grade 3の低血圧又は発熱が発現した場合は, 投与再開の前に前投薬を行うこと。症状が再発した場合, 治験薬の投与を永続的に中止する。 Grade 3の喘鳴, 気管支痙攣, 又は全身性蕁麻疹が出現した場合は, 治験薬の投与を永続的に中止する。	Grade 3	治験薬の投与を中断し, 支持療法^{a)}を実施する。 症状がGrade 1以下又はベースラインまで回復した場合, 投与中止前の50%の速度で再開してもよい。IRR関連症状が出なければ, 治験責任/分担医師の判断により注入速度を上げることができる。 同じ症状, 同じ重症度のIRRが再発した場合は, 起因する治験薬の投与を永続的に中止する。 Grade 3の低血圧又は発熱が発現した場合は, 投与再開の前に前投薬を行うこと。症状が再発した場合, 起因する治験薬の投与を永続的に中止する。 Grade 3の喘鳴, 気管支痙攣, 又は全身性蕁麻疹が出現した場合は, 起因する治験薬の投与を永続的に中止する。

GO29365試験 第II相ランダム化パートのDLBCLコホート		JO40762試験	
Grade 4	直ちに治験薬の投与を中断し、積極的な対症療法を行い、治験薬の投与を永続的に中止する。	Grade 4	直ちに治験薬の投与を中断し、積極的な対症療法を行い、起因する治験薬の投与を永続的に中止する。
a) 支持療法：過去4時間以内にジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬を投与されていない場合は、アセトアミノフェン又はパラセタモール、抗ヒスタミン薬を投与する。生理食塩水の静脈内投与が適応となる場合がある。気管支痙攣、蕁麻疹、又は呼吸困難を呈する被験者に対しては、抗ヒスタミン剤、酸素、副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾロン100mg静脈内投与又はそれに相当する薬剤)、及び／又は気管支拡張薬の投与が必要となる場合がある。昇圧剤による補助が必要な低血圧の患者は、治験薬の投与を永続的に中止する。 b) 再開後の投与速度の上昇：症状が完全に回復した場合、中断前の速度の50%で投与を再開してよい。注入に関連する症状がない場合、投与速度は30分ごとに50mg/時間で段階的に上げてよい。		a) アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬を過去4時間以内に投与されていない場合は、これらの薬剤を投与する。生理食塩水の静脈内投与が適応となる場合がある。気管支痙攣、蕁麻疹、又は呼吸困難を呈する被験者に対しては、抗ヒスタミン剤、酸素、副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾロン100mg静脈内投与又はそれに相当する薬剤)、及び／又は気管支拡張薬の投与が必要となる場合がある。昇圧剤による補助が必要な低血圧の患者は、治験薬の投与を永続的に中止する。	
末梢性ニューロパチー(徴候及び症状を含む)		末梢性ニューロパチー(徴候及び症状を含む)	
重症度	対応	重症度	対応
Grade 2/3	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復した場合： ポラツズマブ ベドチンを1.4mg/kgに減量して投与を再開する(永続的な減量)。BRは全量で投与を再開してもよい。 Grade 2/3の神経毒性により、ポラツズマブ ベドチンの用量を既に1.4mg/kg減量している場合は、ポラツズマブ ベドチンの治験薬投与を永続的に中止する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復しなかった場合、ポラツズマブ ベドチンの投与を永続的に中止する。	Grade 2/3	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復した場合： ポラツズマブ ベドチンを1.4mg/kgに減量して投与を再開する(永続的な減量)。BRは全量で投与を再開してもよい。 Grade 2/3の神経毒性によりポラツズマブ ベドチンの用量を既に1.4mg/kgに減量している場合は、ポラツズマブ ベドチンの投与を永続的に中止する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復しなかった場合、ポラツズマブ ベドチンの投与を永続的に中止する。
Grade 4	ポラツズマブ ベドチンの投与を永続的に中止し、その他の治験薬の投与を中止する。	Grade 4	ポラツズマブ ベドチンの投与を永続的に中止する。

Ⅵ. 参考資料

Ⅶ. GO29365試験及びJO40762試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準

好中球減少症

重症度	対応
感染又は発熱を伴うかどうかを問わない、各サイクルDay1におけるGrade 3/4 (初発) ^{a)}	すべての治験薬の投与を延期する。ただし、14日間を超えて延期することはできない。 G-CSFを投与する。 ANCが次回サイクルのDay7の予定日までに1,000/ μ L超に回復した場合は、すべての治験薬を全量で投与を再開する。 ANCが次回サイクルのDay8の予定日以降に1,000/ μ L超に回復した場合は、ベンダムスチンの用量を70mg/m ² に減量して投与を再開する。 好中球減少症の主な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合、主治医はベンダムスチンを減量しなくてもよい。 ただし決定は治験依頼者又は医学専門家と協議のうえ合意を得たうえで行うこと。
各サイクルDay1におけるGrade 3/4 (再発)	すべての治験薬の投与を延期する。ただし、14日間を超えて延期することはできない。 ANCが次回サイクルのDay7の予定日までに1,000/ μ L超に回復した場合は、すべての治験薬を全量で投与を再開する。 ANCが次回サイクルのDay8の予定日以降に1,000/ μ L超に回復した場合：好中球減少症によるボラツズマブ ベドチンの減量は許容されない。 ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ² , 1回目の減量)して投与を再開する。既に1回減量している場合は、ベンダムスチンの用量を更に一段階減量(50mg/m ² , 2回目の減量)して投与を再開する。 2回を超えるベンダムスチンの用量減量は許容されない。G-CSFの使用に加え、ベンダムスチンの用量を減量したにも関わらず、持続的に(14日を超える投与延期に至る)Grade 3/4の好中球減少症を発現している場合は、すべての治験薬を永続的に中止する。
Grade 1/2	用量減量又は投与延期を行わない。

a) 当該サイクルのDay1の投与前72時間以内に実施した臨床検査の結果に基づく。

好中球減少症

重症度	対応
感染又は発熱を伴うかどうかを問わない、各サイクルDay1におけるGrade 3/4 (初発) ^{a)}	すべての治験薬の投与を延期する。ただし、14日間を超えて延期することはできない。 G-CSFを投与する。 ANCが次回サイクルのDay7の予定日までに1,000/ μ L超に回復した場合は、すべての治験薬を全量で投与を再開する。 ANCが次回サイクルのDay8の予定日以降に1,000/ μ L超に回復した場合は、ベンダムスチンの用量を70mg/m ² に減量して投与を再開する。 好中球減少症の主な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合、治験責任/分担医師はベンダムスチンを減量しなくてもよい。
各サイクルDay1におけるGrade 3/4 (再発)	すべての治験薬の投与を延期する。ただし、14日間を超えて延期することはできない。 ANCが次回サイクルのDay7の予定日までに1,000/ μ L超に回復した場合は、すべての治験薬を全量で投与を再開する。 ANCが次回サイクルのDay8の予定日以降に1,000/ μ L超に回復した場合：好中球減少症によるボラツズマブ ベドチンの減量は許容されない。 ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ² , 1回目の減量)して投与を再開する。既に1回減量している場合は、ベンダムスチンの用量を更に一段階減量(50mg/m ² , 2回目の減量)して投与を再開する。 2回を超えるベンダムスチンの用量減量は許容されない。G-CSFの使用に加え、ベンダムスチンの用量を減量したにも関わらず、持続的に(14日を超える投与延期に至る)Grade 3/4の好中球減少症を発現している場合は、すべての治験薬を永続的に中止する。
Grade 1/2	用量減量又は投与延期を行わない。

a) 当該サイクルのDay1の投与前72時間以内に実施した臨床検査の結果に基づく。

血小板減少症

重症度	対応
各サイクル Day 1 における Grade 3/4 (初発)	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルのDay7の予定日までに血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルのDay8の予定日以降に血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ²)して投与を再開する。ただし、BR群ではベンダムスチンを減量せずに全量投与してもよい。 被験者がベースラインで血小板減少症を有し、血小板減少症の主要な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合、主治医の判断でベンダムスチンを減量しなくてもよい。
Grade 3/4 (再発)	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルのDay7の予定日までに血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルのDay8の予定日以降に血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合：ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ² , 1回目の減量)して投与を再開する。既に1回減量している場合は、ベンダムスチンの用量を更に一段階減量(50mg/m ² , 2回目の減量)して投与を再開する。 2回を超えるベンダムスチンの減量は許容しない。 ベンダムスチンの用量減量後もGrade 4の血小板減少症を発現している場合は、すべての治験薬を永続的に中止する。
Grade 1/2	用量減量又は投与延期を行わない。

血小板減少症

重症度	対応
各サイクル Day 1 における Grade 3/4 (初発)	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルのDay7の予定日までに血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルのDay8の予定日以降に血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ²)して投与を再開する。 被験者がベースラインで血小板減少症を有し、血小板減少症の主要な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合、主治医の判断でベンダムスチンを減量しなくてもよい。
Grade 3/4 (再発)	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルのDay7の予定日までに血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合は、治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルのDay8の予定日以降に血小板数が75,000/ μ L超に回復した場合：ベンダムスチンの用量を一段階減量(70mg/m ² , 1回目の減量)して投与を再開する。既に1回減量している場合は、ベンダムスチンの用量を更に一段階減量(50mg/m ² , 2回目の減量)して投与を再開する。 2回を超えるベンダムスチンの減量は許容しない。 ベンダムスチンの用量減量後もGrade 4の血小板減少症を発現している場合は、すべての治験薬を永続的に中止する。
Grade 1/2	用量減量又は投与延期を行わない。

Ⅵ. 参考資料

Ⅶ. GO29365試験及びJO40762試験における本薬の休薬、減量又は投与中止の基準

因果関係のある非血液毒性 (ただし, 脱毛症, 悪心, 及び嘔吐を除く)		因果関係のある非血液毒性 (ただし, 脱毛症, 悪心, 及び嘔吐を除く)	
重症度	対応	重症度	対応
Grade 2	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。 Grade 1以下又はベースラインに改善した場合は, 治験薬投与を前回の用量で再開する。 Grade 1以下又はベースライン値に回復せず, 14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。	Grade 2	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。 Grade 1以下又はベースラインに改善した場合は, 治験薬投与を前回の用量で再開する。 Grade 1以下又はベースライン値に回復せず, 14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。
Grade 3/4	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。 Grade 1以下又はベースラインまで回復した場合は, 治験薬投与を全量で継続するか, 主治医の判断で減量する(必要に応じて治験依頼者又は医学専門家と協議する)。Grade 1以下又はベースライン値に回復せず, 14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。	Grade 3/4	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。 Grade 1以下又はベースラインまで回復した場合は, 治験薬投与を全量で継続するか, 主治医の判断で減量する(必要に応じて治験依頼者又は医学専門家と協議する)。Grade 1以下又はベースライン値に回復せず, 14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。

腫瘍崩壊症候群：Grade 3/4 治験薬投与を中断し、そのサイクルの治験薬投与はすべて中止する。次回の投与を最長で14日間延期してもよい。 症状が完全に回復した後であれば、次回投与時に前投薬を実施した上で治験薬投与を全量で再開してもよい。	腫瘍崩壊症候群：Grade 3/4 治験薬投与を中断し、そのサイクルの治験薬投与はすべて中止する。次回の投与を最長で14日間延期してもよい。 症状が完全に回復した後であれば、次回投与時に前投薬を実施した上で治験薬投与を全量で再開してもよい。
総ビリルビン値：>3.0mg/dL 1.5mg/dL以下に回復するまで、治験薬投与を最長で14日間延期する。 肝トランスアミナーゼのベースラインの3倍超の増加かつ直接ビリルビンのULNの2倍超の増加が認められ、胆汁うっ滞及び黄疸の所見並びに肝機能障害の徴候はなく、その他の寄与因子（転移性疾患の悪化又は肝毒性が既知である薬剤若しくは感染性病原体が記録されている薬剤への曝露）がない症例はDILIの可能性が示唆されるため、治験薬投与を中止する。	総ビリルビン値：>3.0mg/dL 1.5mg/dL以下に回復するまで、治験薬投与を最長で14日間延期する。 肝トランスアミナーゼのベースラインの3倍超の増加かつ直接ビリルビンのULNの2倍超の増加が認められ、胆汁うっ滞及び黄疸の所見並びに肝機能障害の徴候はなく、その他の寄与因子（転移性疾患の悪化又は肝毒性が既知である薬剤若しくは感染性病原体が記録されている薬剤への曝露）がない症例はDILIの可能性が示唆されるため、治験薬投与を中止する。
B型肝炎の再燃 HBV-DNAレベルが29～100IU/mLの範囲内である場合：14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性的場合は、すべての治験薬投与を中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 HBV-DNAレベルが100IU/mLを上回る場合：すべての治験薬を中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 適切な抗ウイルス療法を受けているにも関わらずHBV-DNAレベルが上昇（100IU/mLを上回る）した場合：直ちにすべての治験薬を中止する。	B型肝炎の再燃 HBV-DNAレベルが検出下限値～100IU/mLの範囲内である場合：14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性的場合は、すべての治験薬投与を中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 HBV-DNAレベルが100IU/mLを上回る場合：すべての治験薬を中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 適切な抗ウイルス療法を受けているにも関わらずHBV-DNAレベルが上昇（100IU/mLを上回る）した場合：直ちにすべての治験薬を中止する。

製造販売元



シンバイオ製薬株式会社

【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(受付時間：9:00-17:30 土日・祝日を除く当社営業日)
