

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 トレアキシシン点滴静注用 100mg
〔一 般 名〕 ベンダムスチン塩酸塩
〔申 請 者〕 シンバイオ製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 21 年 10 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 8 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 8 月 9 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] トレアキシン点滴静注用 100mg

[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩

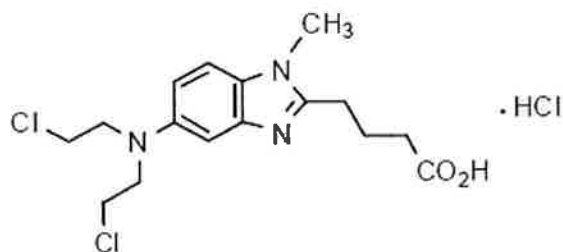
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 10 月 30 日

[剤型・含量] 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



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

分子量: 394.72

化学名: 4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 21 年 10 月 28 日付薬食審査発 1028 第 4 号 厚号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 22 年 8 月 9 日作成

[販 売 名] トレアキシ点滴静注用 100mg
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 30 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制による重症感染症、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚障害、過敏症反応（アナフィラキシー様反応を含む）等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

再発又は難治性の下記疾患
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫

[用法・用量]

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 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。

[承認条件]

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トレアキシン静注用 100mg
[一 般 名]	ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者 名]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請時効能・効果]	再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫
[申請時用法・用量]	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 1 時間かけて点滴静注する。3 週間を 1 サイクルとして、1 日目及び 2 日目の連日投与とする。 なお、患者の症状又は副作用の発現に応じて $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、もしくは $60\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

ベンダムスチン塩酸塩（以下、本薬）は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して 1960 年代に東ドイツ Jenapharm 社で創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。

本薬は、アポトーシスの誘導、及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により細胞傷害作用を発現すると考えられている（Clin Cancer Res 2008; 14; 309-17）。

現在、本薬の海外における臨床開発は、欧州では Astellas Deutschland 社、米国では Cephalon 社が行っている。

(2) 開発の経緯等

旧東ドイツでは、Jenapharm 社から 1971 年に腫瘍用剤として本薬の販売が開始され、東西ドイツ統合後の 1993 年に販売権が Ribosepharm 社に承継された。Ribosepharm 社は、旧東ドイツ承認医薬品に対するドイツ規制当局（BfArM）の再審査制度に基づき、1998 年より低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、低悪性度 B-NHL）等を対象として本薬の臨床試験を実施し、2005 年 7 月にドイツにおいて、低悪性度 B-NHL に関して「Primary treatment of advanced indolent Non-Hodgkin's Lymphomas in a combination protocol.」の効能・効果が承認された。なお、他の欧州各国では、2007 年 9 月に低悪性度 B-NHL 等について承認申請がなされ、13 カ国で審査が行われている（2010 年 6 月時点）。

米国では、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）に不応又は難治性の低悪性度 B-NHL を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験（SDX105-01 試験）及び第Ⅲ相試験（SDX105-03 試験）等の成績に基づいて、2008 年 10 月に「TREANDA for Injection is indicated for the treatment of patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.」の効能・効果が承認された。

本邦では、20■■年■■月より治療歴を有する低悪性度 B-NHL を対象とした第Ⅰ相試験 (20■■001 試験) が、20■■年1月より治療歴を有する低悪性度 B-NHL 及び治療歴を有するマントル細胞リンパ腫 (以下、MCL) を対象とした第Ⅱ相試験 (20■■002 試験) がそれぞれ本薬単独投与で実施された。今般、当該国内試験成績を主な臨床データとして本薬の承認申請がなされた。

本薬は「トレアキシン静注用 100mg」を販売名として承認申請されたが、医療事故防止の観点から「トレアキシン点滴静注用 100mg」に変更することとされた。

また、本薬は「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を予定される効能、効果又は対象疾病として、2009 年 10 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (21 薬) 第 227 号)。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度はベンダムスチン相当量として表示する。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

① 一般特性

原薬の一般特性として性状、溶解性、溶状、pH、解離定数 (pKa)、吸湿性、結晶多形、融点が検討されている。

本薬は、白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、アセトン及びクロロホルムに極めて溶けにくく、酢酸エチルにはほとんど溶けない。また、pH■■の水溶液には溶けにくく、pH■■及び■■の水溶液には極めて溶けにくい。本薬の 0.1w/v% 溶液は無色透明で、1w/v% 溶液の pH は 2.7、pKa は 3.8～4.0 である。吸湿性は低く、結晶多形は 4 種類が確認されている (「③結晶多形」の項参照)。融点は 164～170℃であった。

② 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、異性体 (旋光性) 及び粉末 X 線回折により支持されている。

③ 結晶多形

本薬を 24 種類の溶媒で再結晶化し、粉末 X 線回折パターンを測定した結果、4 種類の結晶形及び非晶質の存在が確認された。当該検討で得られた主な結晶形は無水物 (Form A) であった。他 3 種類の結晶形のうち 1 つは■■■■ (■■■■) であり、残る 2 つ (■■■■、■■■■) は■■■■であった。■■■■のうち、Form A が最も安定で、本薬の製造工程によって得られる結晶形も Form A のみであることが確認された。

2) 製造方法

i) 製造工程

本薬は、■■■■

■■ (以下、■■■■) を出発物質として、■■■■ (■■■■) で合成される。

Step 1: 出発物質を■■■■に懸濁し、■■■■を添加する。反応液に■■■■を通じ、反応終了後、■■■■をろ過除去し、冷却したろ液の pH を■■■■

- で調整する。生成物をろ過洗浄し、減圧乾燥後、(以下、)を得る。
- Step 2 : を及びの混液に溶解する。を反応液に通じ、混合液を撹拌する。その後、反応液中のを窒素置換する。反応液を冷却したに添加し、生成物をろ過後、固体を減圧乾燥し、(以下、)を得る。
- Step 3 : 粗を、との混液に懸濁する。その混合液を後、分液し、有機層を加温条件で洗浄後、冷却して生成物を晶析する。ろ過洗浄後、乾燥し、で加熱還流する。冷却後、懸濁液をろ過し、で洗浄後、減圧乾燥し、を得る。
- Step 4 : をに溶解し、を添加後撹拌し、を添加する。層分離後、水層にを添加し、還流する。懸濁液をろ過後、残渣をで洗浄し、減圧留去する。次に、を添加し、冷却しながら晶析する。固体をで還流洗浄し、ろ過後、得られた生成物を減圧乾燥し、粗ベンダムスチン塩酸塩を得る。
- Step 5 : 粗ベンダムスチン塩酸塩を、との混液に加え、還流後、ろ過する。ろ液にアセトンを加え、結晶化させる。得られた生成物をで洗浄した後、減圧乾燥し、ベンダムスチン塩酸塩を得る。
- Step 6 : ベンダムスチン塩酸塩をポリエチレン袋で二重包装し、に詰めて室温で保存する。

ii) 重要工程及び重要中間体の管理

Step 2 で原薬のされ、Step 4 でが置換されることにより、ベンダムスチン塩酸塩が生成される。当該 2 工程で生成する類縁物質がで除去しにくいことから、Step2 及び Step4 が重要工程として設定されており、及びに含まれる類縁物質が重要な管理項目として設定されている。

iii) 原材料の管理

出発物質であるは、管理項目として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー）、類縁物質、乾燥減量、純度（液体クロマトグラフィー）、定量が設定されている。

3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV、IR、塩化物）、pH、融点、純度試験（溶状（外観）、重金属、類縁物質、残留溶媒、）、水分、強熱残分、微生物限度、エンドトキシン及び定量法が設定されている。

4) 原薬の安定性

本薬の安定性試験成績は、() にて実生産スケールで製造された 3 ロット () のデータが提出された。実施された安定性試験における保存条件及び保存期間は以下のとおりである。なお、申請者は、本薬の長期保存試験について、カ月まで継続する予定としている。

安定性試験における試験条件				
試験	保存条件			保存期間
	温度	湿度	保存形態	
長期保存試験	25℃	60% RH	ポリエチレン製袋（二重包装）	36 カ月
加速試験	40℃	75% RH	/	6 カ月

以上の結果から、本薬をポリエチレン製の袋で二重包装し、XXXXXXXXXX
XXXXXXに入れてXXXXXXで保存するとき、リテスト期間は36カ月と設定された。

ベンダムスチン塩酸塩標準物質の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR、XXXXXXXXXX）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、XXXXXXXXXX、水分、定量法が設定されている。

トレアキシ点滴静注用 100mg（以下、本剤）は、注射用水 40mL で溶解した後に、生理食塩液で希釈し静脈内投与する用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。本剤の処方下表のとおりである。

本剤の処方			
成分名	規格	配合目的	配合量
ベンダムスチン塩酸塩 (ベンダムスチンとして)	別紙規格	有効成分	100.0 mg (90.8 mg)
D-マンニトール	日局	賦形剤	120.0 mg
			充填量 220.0mg

本薬は、水溶液中で不安定なため、凍結乾燥製剤として開発された。また、酸素による分解を避けるため、凍結乾燥終了後には無菌フィルターでろ過した窒素で復圧し、窒素充填されている。添加物には、成形性や再溶解が容易であり、凍結乾燥製剤で汎用されている D-マンニトールが選択された。

本剤は以下の 7 工程により製造され、第一工程（薬液調製工程）から第六工程（洗浄工程）までは [REDACTED]（[REDACTED]）にて、第七工程（ラベリング・二次包装工程）は [REDACTED] [REDACTED] 工場にて実施される。

また、第一工程（薬液調製工程）、第二工程（無菌ろ過工程）、第三工程（充填工程）、及び第四工程（凍結乾燥工程）が重要工程として位置付けられている。

〇〇に〇〇を入れ、冷却した後、〇〇を加えて溶解する。別に、
 ビーカーで〇〇と〇〇を混和し、〇〇した後に〇〇
 〇〇を加え、溶解する。これらの溶液を混和して薬液とする。

第一工程で調製した薬液を、孔径 0.2 μ m のポリビニリデンフルオライド製カートリッジフィルターで、[REDACTED]した貯蔵タンクに前ろ過を行う。その後、貯蔵タンクの薬液を孔径 0.2 μ m のポリビニリデンフルオライド製カートリッジフィルターで無菌ろ過を行う。

室素雰囲気下で、洗浄・乾燥滅菌済み褐色ガラスバイアルに薬液を充填する。ゴム栓半打栓機で薬液充填したバイアルを、洗浄・滅菌済みのゴム栓で半打栓し、凍結乾燥庫に移す。

第四工程：凍結乾燥工程（重要工程）

凍結乾燥機にバイアルを入庫し、凍結乾燥する。凍結乾燥機内をフィルターろ過した窒素で復圧し、全打栓を行う。全打栓後、大気圧まで復圧した後、バイアルを搬出する。

第五工程：巻き締め工程

バイアルを巻き締めする。

第六工程：洗浄工程

バイアルをフィルターろ過した水で洗浄した後、圧縮空気で乾燥させる。

第七工程：ラベリング・二次包装工程

バイアルにラベルを貼付し、紙箱に詰める。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー、塩化物）、pH、純度試験（溶状（外観）、類縁物質、有機溶媒*（XXXXXXXXXX））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間及び定量法が設定されている。

4) 製剤の安定性

本剤の安定性試験として、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）にて実生産スケールで製造された3ロット（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）について、長期保存試験、中間的試験及び加速試験が実施され、1ロット（XXXXXX）について、投与液の安定性試験が実施された。また、XXXXXXXXXX（XXXXXX）にて、XXXXXXXXXXと同じ製造工程及び製剤処方で製造された2ロット（XXXXXX、XXXXXX）について、光安定性試験が実施された。安定性試験における主な保存条件及び保存期間を下表に示す。

安定性試験における保存条件					
試験	保存条件				保存期間
	温度	湿度	光	保存形態	
長期保存試験	25℃	60% RH	—	褐色ガラスバイアル (密栓)	36 カ月
中間的試験	30℃	60% RH	—		24 カ月
加速試験	40℃	75% RH	—		6 カ月
光安定性試験	—	—	曝光	無色ガラスバイアル 褐色ガラスバイアル	≥120 万 lx・h ≥200 W・h/m ²
投与液の 安定性試験	25±5℃	—	室内散乱光下	ポリエチレン製 輸液バッグ	3.5 時間

長期保存試験の結果、試験開始時と比較して、類縁物質（分解生成物（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX））、総類縁物質）の経時的な増加（各々最大XXXXXX%、約XXXXXX%、約XXXXXX%、XXXXXX%）が確認された。その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

中間的試験の結果、試験開始時と比較して、類縁物質（分解生成物（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX））、総類縁物質）の経時的な増加（各々最大約XXXXXX%、約XXXXXX%、約XXXXXX%、XXXXXX%）が確認された。その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、試験開始時と比較して、類縁物質（分解生成物（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX））、総類縁物質）の経時的な増加（各々最大XXXXXX%、約XXXXXX%、XXXXXX%、XXXXXX%）が確認された。その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、試験開始時と比較して、性状、pH 及び溶状の変化、並びに含量の減少（最大でXXXXXX%の減少）が認められた。また、類縁物質（分解生成物（XXXXXX））、総類縁物質）の経時的な増加（各々最大XXXXXX%、XXXXXX%）が認められた（機構注：各類縁物質の量は、HPLC でベンダムスチンのピーク面積に対する各類縁物質のピーク面積で算出され

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与液の安定性試験の結果、試験開始時と比較して、3時間経過後の時点で類縁物質（分解生成物（HP1）、総類縁物質）の増加（各々最大■%、■%）及び含量の低下（■%）が確認された。その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 結晶多形について

原薬の製造過程で Form A のみが製造されていることは、本製造工程の Step 5 で保証している。Step 5 における、[REDACTED] を用いた粗ベンダムスチン塩酸塩の再結晶操作により得られるベンダムスチン塩酸塩の結晶は無水物の Form A のみであること、並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] は同じ溶媒条件下では生成しないことを確認している。

製剤化工程で原薬は溶解されており、凍結乾燥後の製剤は非晶質 (amorphous) である。製剤は室温保存されるため、水分の存在及び熱の影響が小さく、非晶質が変化することはないと考える。したがって、製剤では、非晶質から結晶形への転移はなく、結晶多形は存在しないと考える。

製剤中の本薬の結晶形への転移及びそれに伴う製剤特性の変化は、長期保存試験において性状（外観）、再溶解時間、再溶解液の pH、溶状及び水分が初期状態から変化していないことから、製剤特性に変化はないと判断している。したがって、製剤の非晶質から結晶形への転移及びそれに伴う製剤特性の変化がないことを保証できると考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍增殖抑制作用

in vitro:

ヒト低悪性度 B-NHL 及び MCL 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (10C371 試験)

ヒト低悪性度 B-NHL 由来 DOHH-2 細胞株及び KARPAS-422 細胞株、並びにヒト MCL 由

来 Z-138 細胞株及び REC-1 細胞株に対する本薬 (0.3~250 μ mol/L) の細胞増殖抑制作用が検討された (下表)。対照株として、本薬に対して感受性が低いことが報告されているヒト大腸癌由来 COLO205 細胞株及びヒト T 細胞性急性リンパ芽球性白血病由来 Jurkat 細胞株が用いられた。

腫瘍細胞株に対する本薬の増殖抑制作用 (*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ (μ mol/L)
DOHH-2	15.7
KARPAS-422	151.6
Z-138	5.0
REC-1	12.6
COLO205	64.6
Jurkat	50.5

n=1

COLO205 細胞株及び Jurkat 細胞株に対する IC₅₀ 値が 50 μ mol/L 以上であるのに対し、DOHH-2 細胞株、Z-138 細胞株及び REC-1 細胞株に対する IC₅₀ 値は 5~15.7 μ mol/L と低いことから、本薬は低悪性度 B-NHL 細胞及び MCL 細胞に対して比較的低濃度で増殖を抑制する、と申請者は説明している。また、KARPAS-422 細胞株が本薬に対して低感受性であった理由について、KARPAS-422 細胞株が、急性リンパ芽球性白血病において化学療法剤に対する耐性に関与することが知られている t (4;11) 転座を有していることに起因する、と申請者は説明している。

なお、今回の申請において、効力を裏付ける *in vitro* 試験として、乳癌、非小細胞肺癌及び卵巣癌等由来のヒト腫瘍細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が *in vitro* 試験により検討されているが、申請適応とは異なる癌腫での検討であるため、当該試験成績の記載は省略する。

in vivo:

ヒト低悪性度 B-NHL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (0110-SBO-001 試験)

DOHH-2 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が 85~160mm³に達した日 (Day1) 及び Day2 に、本薬 6.25、12.5、25 又は 50mg/kg が 1 日 1 回 (計 2 回) 静脈内投与され、腫瘍体積が測定された (下表)。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群	Day1 の腫瘍体積 (mm ³)	Day14 の腫瘍体積 (mm ³)	T/C (%)
溶媒対照群 (生理食塩水)	106.2 $\pm$ 20.1	2,026.0 $\pm$ 820.3	—
本薬群 (mg/kg)	6.25	104.6 $\pm$ 25.9	1,661.1 $\pm$ 675.0
	12.5	106.2 $\pm$ 23.7	1,012.4 $\pm$ 431.0*
	25	107.6 $\pm$ 28.8	792.7 $\pm$ 328.7*
	50	106.7 $\pm$ 24.9	49.0 $\pm$ 100.0*

平均値 $\pm$ 標準誤差、n=10、* : 溶媒対照群に対して p<0.05、Dunnett の多重比較検定

本薬は用量依存的に腫瘍増殖を抑制し、12.5、25 及び 50mg/kg 群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意差が認められたことから、本薬は低悪性度 B-NHL 細胞の増殖を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

なお、Day14 の体重は、25 及び 50mg/kg 群では溶媒対照群と比較してそれぞれ有意に低かった。

今回の申請において、低悪性度 B-NHL 以外の癌腫として肺癌及び乳癌等由来のヒト腫瘍細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が *in vivo* 試験により検討されているが、申請適応

とは異なる癌腫での検討であるため、当該試験成績の記載は省略する。

2) 作用機序

①細胞増殖抑制への影響 (0640.■■.C7.01 試験、0640.■■.C7.02 試験、F-DE-NCI/2004 試験)

本薬の細胞増殖抑制作用について、以下の検討が実施された。

- ・ 本薬の細胞周期への影響が、ヒト急性骨髄性白血病由来 THP-1 細胞株及びヒト急性リンパ芽球性白血病由来 CCRF-CEM 細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。両細胞株とも、本薬処理 1 日後において、10 μ mol/L 処理では G2/M 期の細胞の割合の増加傾向、30 及び 100 μ mol/L 処理では S 期の細胞の割合の増加傾向が認められた。本薬は、低濃度では G2/M 期、高濃度では S 期での細胞周期停止作用を有することが示唆される、と申請者は説明している。
- ・ 本薬の細胞増殖抑制作用が、NCI のヒト腫瘍細胞株パネル (55 種のヒト腫瘍細胞株) を用いて検討され、本薬の細胞増殖抑制の活性プロファイルが他の抗悪性腫瘍剤 (全 175 種) と比較 (NCI COMPARE 統計学的解析プログラム) された。クロラムブシル、シクロホスファミド及びメルファラン等のアルキル化剤間の相関係数 (0.762~0.934) と比較して、本薬と他のアルキル化剤との相関係数 (0.542~0.792) が小さいことから、本薬は既存のアルキル化剤とは異なる作用機序を有する可能性が示唆される、と申請者は説明している。

②STAT ファミリー二量体化に対する影響 (SyB-■■001 試験)

STAT ファミリータンパク質 (成長因子やサイトカイン等の刺激によりチロシン残基がリン酸化され、リン酸化チロシン残基と SH2 ドメインが結合することで二量体を形成し、核内で転写因子として機能する) の一つである STAT3 は、B 細胞性白血病を含む多くの腫瘍で恒常的に活性化されているため、細胞増殖と関係していると考えられている (Blood 2008; 111: 1515-23)。

本薬による STAT1 又は STAT3 の二量体化阻害活性が、SH2 ドメインと特異的に結合するリン酸化チロシン残基を有するペプチド (以下、リン酸化ペプチド) を用いたアルファスクリーンアッセイ法 (STAT1 又は STAT3 の SH2 ドメインとリン酸化ペプチドとの結合親和性を測定する方法) により検討された。

本薬は、濃度依存的にリン酸化ペプチドに対する STAT1 及び STAT3 の結合を阻害した。また、本薬、クロラムブシル及びメルファランの STAT1 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 60 μ mol/L、95 μ mol/L 及び 100 μ mol/L 超であり、また STAT3 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 7.4 μ mol/L、40 μ mol/L 及び 100 μ mol/L 超であった。以上から、STAT3 の二量体化阻害は本薬に特徴的な作用であると考えられる、と申請者は説明している。

3) 薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性

本薬の薬剤耐性機構への影響が、ドキソルビシン耐性ヒト乳癌由来 MCF-7 Ad2000 細胞株 (P-gp 過剰発現)、ミトキサントロン耐性 MCF-7 AdVp 細胞株 (mitoxantrone-resistance protein/breast cancer-resistance protein (MXR/BCRP) 過剰発現)、エトポシド耐性 MCF-7 VP 細胞株 (多剤耐性タンパク質 (MRP) 過剰発現)、メトトレキサート耐性 MCF-7 MTX 細胞株 (ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 高含量)、メトトレキサート耐性 CCRF-CEM 細胞株 (還元型葉酸キャリアー (RFC) 欠失)、パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来 1A9PTX10 細胞株 (β チューブリン遺伝子に点変異)、及びドキソルビシン耐性マウスリンパ球由来 D65 Res 細胞株 (P-gp 過剰発現) を用いて検討された。

耐性細胞株及びその親株の IC₅₀ 値から、相対的耐性値 (耐性細胞株における IC₅₀ 値/親株における IC₅₀ 値) が算出された。MCF-7 Ad2000 細胞株の本薬及びドキソルビシンの相対的耐性値は 7.6 及び 272 であり、MCF-7 AdVp 細胞株の本薬及びミトキサントロンの相対的耐性値は 8.4 及び 94 であることから、P-gp 又は MXR/BCRP 過剰発現株で本薬に対する感受性

の低下が認められたものの、いずれの相対的耐性値も本薬は他剤と比べて小さかった。また、MRP、DHFR、RFC及びβチューブリン等の薬剤耐性機構による本薬の相対的耐性値に影響は認められなかった。

以上より、P-gp 及び MXR/BCRP の発現により、本薬の腫瘍増殖抑制作用が減弱する可能性はあるものの、他の抗悪性腫瘍剤との交差耐性を持つ可能性は低いと考えられる、と申請者は説明している。

4) 本薬の不純物、分解生成物及び代謝物の影響 (0640.■.C07.06 試験、RCC-CCR754900 試験、RCC-CCR789401 試験)

本薬の不純物(環化産物 NP-1、ジヒドロエステル体 HBI 及びエチルエステル体 BM1 EE)、分解生成物 (HP-1、HP-2、HP-3、BM1 DIMER 及び BM1 DCE)、並びに代謝物 (N-脱メチル体 (以下、M4)) の細胞増殖抑制作用が、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞株等を用いて検討された。BM1 EE の細胞増殖抑制作用は本薬より 2~7 倍強く、BM1 DIMER 及び BM1 DCE の細胞増殖抑制作用は本薬と同程度であることが示唆された。また、検討した他の化合物の細胞増殖抑制作用は本薬よりも弱いことが示唆された。臨床使用時におけるこれらの化合物の血中濃度は低いことを踏まえると、不純物、分解生成物及び代謝物が薬効に及ぼす影響は低いと考えられる、と申請者は説明している。

(2) 副次的薬理試験

ヒト正常細胞に対する本薬、並びに本薬の不純物、分解生成物及び代謝物の影響 (0640.■.C07.07 試験、RCC-CCR744303 試験、RCC-CCR789403 試験)

本薬、並びに本薬の不純物、分解生成物及び代謝物の正常細胞に対する細胞増殖抑制作用に関する検討結果及び申請者の考察内容は、以下のとおりであった。

- ・ 正常リンパ球に対する本薬の影響が検討された結果、B リンパ球の方が T リンパ球よりも本薬の感受性が高いことが示唆された。
- ・ 骨髄細胞に対する本薬の影響が検討された結果、骨髄幹細胞の方が骨髄間質細胞よりも本薬の感受性が高かったことから、本薬による骨髄細胞の減少は、主に骨髄幹細胞の抑制によるものであることが示唆された。
- ・ 本薬の不純物 (NP-1、HBI 及び BM-1EE)、分解生成物 (HP-1、HP-2、HP-3、BM1 DIMER 及び BM1 DCE) 及び代謝物 (M4) の正常細胞への影響がリンパ球を用いて検討された。BM1 DIMER、BM1 DCE、NP-1 及び BM1 EE は本薬よりも細胞増殖抑制作用が強く、最も強い細胞増殖抑制作用を示した BM1 EE は本薬の 12 倍程度であることが示唆された。しかしながら、臨床使用時におけるこれらの化合物の血中濃度は低いため、臨床使用時に不純物、分解生成物及び代謝物が正常細胞へ及ぼす影響は低いと考えられる。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響 (20■0339PECM 試験、RCC853896 試験、0640.■.C2.02 試験)

ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株に発現させた hERG チャンネルを介するカリウムイオン電流 (I_{Kr}) に及ぼす本薬 (2、20 及び 200 $\mu\text{mol/L}$) の影響がパッチクランプ法により検討された。本薬は I_{Kr} を濃度依存的に阻害し、溶媒対照群と比較して、本薬 2 $\mu\text{mol/L}$ 群では 6%、20 $\mu\text{mol/L}$ 群では 26%、及び 200 $\mu\text{mol/L}$ 群では 68% の阻害作用が認められた。

イヌ摘出ブルキンエ線維を用いて、本薬 1.5、4.5 及び 7.5 $\mu\text{g/mL}$ の心筋活動電位に対する影響が検討された結果、いずれの濃度においても活動電位のパラメータに影響は認められなかった。

イヌ 15 週間間歇静脈内投与試験 (雌雄各 3 例) において、本薬 1.65、3.3 及び 6.6 mg/kg/日 が 3 サイクル (1 日 1 回 4 日間連日 30 分静脈内持続注入、31 日間休薬を 1 サイクルとする) 投与され、第 2 及び第 3 サイクル時に心電図への影響が検討された。心電図に異常波形は認められなかったが、本薬 6.6 mg/kg/日 群の全ての雄と 1 例の雌で、第 2 サイクル時に

心拍数の低下が観察された。

なお、ネコにおいて本薬 5、10、15 及び 20mg/kg の血圧への影響が検討され、10mg/kg 以上において用量依存的に血圧低下が認められたという報告がある (Zb1 Pharm 1971; 110: 1057-65)。しかし、臨床用量である 3mg/kg (標準体重 60kg、標準体表面積 1.5m²として換算) は血圧への影響が認められていない用量である 5mg/kg よりも低いことから、臨床使用時に本薬の血圧へ及ぼす影響は少ないと考えられる、と申請者は説明している。

I_{Kr}に有意な影響が認められた本薬濃度 (20 及び 200μmol/L) は、国内第 I 相試験 (20■001 試験) において臨床用量 (120mg/m²) を 1 時間かけて静脈内持続注入した時の遊離型ベンダムスチンの C_{max} のそれぞれ約 18.5 倍及び 185 倍に相当することから、本薬の I_{Kr} 阻害作用が臨床使用時の QT 間隔延長リスクへ関与するかは明らかではない、と申請者は説明している。

2) 中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響 (DS-20■-001 試験、0640.■.C2.02 試験)

ラット (雌雄各 5 例) に本薬 25、50 及び 100mg/kg が単回静脈内投与され、一般症状及び行動の観察が行われた。本薬 25mg/kg 群の雌 1 例で運動失調及び振戦、本薬 50mg/kg 群の雄 4 例及び雌 1 例で運動失調が認められ、また 100mg/kg 群では全例に嗜眠が認められた。

イヌ 15 週間間歇静脈内投与試験 (雌雄各 3 例) において、本薬 1.65、3.3 及び 6.6mg/kg/日を 3 サイクル (1 日 1 回 4 日間連日 30 分静脈内持続注入、31 日間休薬を 1 サイクルとする) 投与され、一般症状及び行動の観察が行われた。本薬 6.6mg/kg/日群で苦悶状態、嘔吐、流涎、振戦及び行動抑制が認められた。また、呼吸困難等の呼吸器系への明らかな所見は認められなかった。

ラット及びイヌで認められた本薬の影響は、特異的な中枢神経系作用を示すものではなく、毒性による状態悪化に基づく症状であると考えられることから、臨床使用時において中枢神経性の副作用が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

3) 水・電解質代謝に及ぼす影響 (20■0337PGR 試験)

雄ラット (各群 8 例) に本薬 15、20 及び 25mg/kg 又は溶媒を 2 日間 (Day1、Day2) 連日静脈内投与後、Day4 に生理食塩水を過剰負荷し、尿量、尿電解質及び糸球体ろ過率等への影響が Day2 及び Day4 に測定された。Day2 に、本薬 25mg/kg 群で溶媒対照群と比較して尿中 K⁺ 排泄率の増加が認められたことから、当該用量において本薬はカリウム排泄作用があることが示唆される、と申請者は説明している。また、Day4 において、本薬 25mg/kg 群では糸球体ろ過率の減少が認められ、尿中 Na⁺ 排泄率、尿中 K⁺ 排泄率及び尿中 Cl⁻ 排泄率の増加が認められた。また、本薬 20mg/kg 群 3 例で排尿がほぼ認められなかったことから、本薬による糸球体ろ過の障害が示唆される、と申請者は説明している。

申請者は、安全性薬理試験の結果について、高用量で腎機能への影響が認められたが、全般的に忍容性は良好で、臨床的に問題となる副作用を引き起こす可能性は低いと考える、と説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討により、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。また、安全性薬理試験で認められた催不整脈リスク、中枢神経系に対する影響及び腎毒性については、適切に情報提供する必要があると考える。

(1) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬についてアルキル化作用とプリン代謝拮抗作用を期待して創製された薬剤であると説明している (1「<起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料> (1) 本薬の概要」の項参照)。

機構は、本薬の細胞増殖抑制作用に対するアルキル化作用及びプリン代謝拮抗作用の寄与について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬のプリン代謝拮抗作用について、アルキル化作用に重要なナイトロジェンマスタード構造の塩素 1 分子又は 2 分子が水酸基に置換された化合物である HP-1 及び HP-2 の細胞増殖抑制作用が本薬より弱いこと（「＜提出された資料の概略＞（1）4）本薬の不純物、分解生成物及び代謝物の影響」の項参照）から、本薬による腫瘍増殖抑制へのプリン代謝拮抗作用の寄与は小さいと考える。したがって、本薬の腫瘍増殖抑制作用は主にアルキル化作用によると考えられる。なお、以下に示す結果及び報告を踏まえると、本薬はアルキル化剤であるものの、他のアルキル化剤とは異なる作用機序を有すると考えられる。

- ・ 提出された細胞増殖抑制の活性プロファイル検討により、本薬は他のアルキル化剤との相関が高くないことが示されていること（「＜提出された資料の概略＞（1）2）①細胞増殖抑制への影響」の項参照）。
- ・ 本薬、メルファラン及びクロラムブシル（各薬剤のIC₅₀値）で、ヒト乳癌由来 MDA-MB-435 細胞株を処理した結果、本薬は他剤と比較して短時間で増殖阻害作用を示したこと。
- ・ 本薬、メルファラン、シクロホスファミド及びカルムスチン（各薬剤のIC₅₀値）による DNA 断片化の検討において、本薬は他剤と比較して短時間で大量に DNA二本鎖切断を生じ、かつ長時間にわたって切断したこと（Anticancer Drugs 1996; 7: 415-21）。

次に、機構は本薬の細胞増殖抑制の作用機序について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬による腫瘍増殖抑制作用の機序については、現在も検討中であるが、以下の報告から、①p53 依存的及び非依存的なアポトーシスの誘導、②有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導、が推察されている。また、本薬はクロラムブシル及びメルファランと比較して、強い STAT3 二量体化阻害作用を示すことから、STAT3 活性の抑制が、本薬による腫瘍増殖抑制に寄与する可能性が示唆されている（「＜提出された資料の概略＞（1）2）②STAT ファミリー二量体化に対する影響」の項参照）。

- ・ 多発性骨髄腫由来 NCI-H929、RPMI-8226、OPM-2 及び U266 細胞株において、本薬は、ATM-Chk2-Cdc2 及び ATM-p53-p21 シグナル経路を活性化し、細胞周期を G2/M 期に停止させ、アポトーシスを誘導する（J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 245-53）。
- ・ 慢性骨髄性白血病及び MCL 患者由来細胞において、本薬は、p53 の変異の有無に関わらず、活性酸素種（ROS）を生成し、PUMA、Noxa の発現量の増加、BAK、BAX 及びカスパーゼ 3 の活性化を介して、アポトーシスを誘導する（Clin Cancer Res 2008; 14: 6907-15、Blood 2009; 114: 1563-75）。
- ・ カスパーゼ阻害剤 zVAD-fmk で前処理したドキシソルビシン耐性 MCF-7/ADR 細胞株において、本薬は分裂期崩壊に特徴的な染色体凝集及び微小核形成を誘導する（Clin Cancer Res 2008; 14: 309-17）。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序について、①本薬の作用発現には主にアルキル化作用が寄与すること、②本薬は p53 依存的及び非依存的なアポトーシスの誘導作用を有すること、③本薬は有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導作用を有することに関する上記の申請者の考察は受け入れ可能と考える。ただし、本薬の STAT3 二量体化阻害作用が腫瘍増殖抑制に寄与する可能性等、本薬の細胞増殖抑制作用の詳細な分子機構及び他のアルキル化剤との作用機序の差異についての申請者の考察は、裏付けるデータに乏しく、推測に留まると考える。

(2) 本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性について、提出された *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して有効性は期待できると考える。*In vivo* 試験において、本薬 25 及び 50mg/kg 群では溶媒対照群と比較して体重減少が認められており、本薬 25 及び 50mg/kg 群で認められた体重減少が腫瘍増殖に影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかし、体重減少が認められていない本薬 12.5mg/kg 群では、溶媒対照群と比較して腫瘍増殖抑制が認められていることから、本薬の *in vivo* における腫瘍増殖抑制作用は示されていると判断した。

申請者は、本薬に対して t (4;11) 転座を有する KARPAS-422 細胞株が低感受性を示したことについては当該転座による薬剤耐性との関係を説明しているが、機構は、根拠となる情報は乏しいと考える。低感受性の原因については、本薬の感受性（耐性）に関わる重要な情報であるため、今後も申請者自身が詳細に検討することが望ましいと考える。

(3) 耐性獲得機序について

機構は、本薬の耐性獲得機序について説明するよう求め、申請者は、以下に示す理由から、本薬の耐性獲得機序にはアプリンエンドヌクレアーゼ（塩基除去修復経路において重要な酵素）が関わりと考察している。

- ・ SU-DHL-1 細胞株において、アプリンエンドヌクレアーゼ阻害剤であるメトキシアミンにより、本薬の細胞増殖抑制作用が増強されたことが報告されている（Clin Cancer Res 2008; 14: 309-17）。
- ・ 予備検討において、本薬耐性株（SU-DHL-1 105Res 細胞株及びヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来 SU-DHL-9 105Res 細胞株）について、マイクロアレイ法を用いて遺伝子発現解析を行った結果、本薬耐性株ではヌクレオシド輸送・代謝及び塩基除去修復に関わる遺伝子の発現量が増加していた。

機構は、本薬の耐性獲得機序について、一定の考察はなされているものの、詳細については明らかではないと考える。本薬の耐性獲得機序については、患者選択に有益な情報となる可能性があることから、今後も申請者が積極的に検討することが望ましいと考える。

(4) 安全性薬理試験について

機構は、本薬の臨床使用時において中枢神経系の副作用が生じる可能性は低い（「＜提出された資料の概略＞（3）2）中枢神経系に及ぼす影響」の項参照）、と申請者が判断した理由を説明するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬の中枢神経系への影響については、①脳への本薬の分布は極微量であること（「（ii）＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）、②イヌ及びラットで中枢神経系に関わる毒性所見が認められた用量は、瀕死又は死亡が観察される用量であり、かつ認められた毒性所見は中枢神経系に特異的な作用ではなく、毒性による状態悪化に基づく症状と考えられることから、臨床使用時に中枢神経系の副作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、安全性薬理試験成績について、以下のように考える。

本薬の中枢神経系作用への影響について、認められた所見の原因が中枢神経系に対する直接的作用か状態悪化に伴うものかは提出された資料から区別できず、本薬の中枢神経系に対する影響はないとする申請者の見解は根拠に乏しいと考える。したがって、臨床使用時には中枢神経系への影響にも留意する必要があると考える。

また、活動電位パラメータには本薬による影響は認められていないが、本薬は用量依存的な I_{Kr} 阻害作用が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（3）1）心血管系に及ぼす影響」の項参照）から、本薬は潜在的に QT 間隔延長する可能性を有していると考えられる。国内臨床試験で QT/QTc 間隔延長の副作用が認められていることも踏まえ、実施中の臨

床試験等から情報を収集し、新たに得られたQT間隔延長リスクに関する情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。血圧低下については、ネコにおいて血圧低下が認められた用量は臨床用量に近接していること、及び用量依存的に血圧低下が認められていることから、臨床使用時において留意する必要があると考える。

さらに、本薬の腎／泌尿器系への影響について、提出された資料において糸球体ろ過率の低下が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（3）4）腎／泌尿器系に及ぼす影響」の項参照）、及び毒性試験では尿細管上皮の変性壊死や糸球体炎が認められていること（「iii）＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）から、臨床使用時において腎機能低下に注意する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（PK）プロファイルは、マウス、ラット又はイヌにおいて、また本薬の血漿タンパク結合及び薬物代謝酵素に及ぼす影響はヒト又は動物の生体試料を用いてそれぞれ検討されている。

（i）吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに本薬 6.25、12.5 又は 25mg/kg（遊離塩基として 5.7、11.4 又は 22.8mg/kg）を単回急速静脈内投与し、未変化体及び代謝物（ γ -水酸化体M3 及びN-脱メチル体M4）の血漿中濃度が検討された。未変化体のC_{max}及びAUC_{0-t}は、6.25mg/kgと12.5mg/kgとの間では用量比を超えて上昇したが、12.5mg/kgと25mg/kgとの間では用量比を下回って上昇した（下表）。また雄に比し雌でやや高値を示したが、同様の傾向はラット反復投与試験（「2）反復投与」の項参照）では認められなかった、と申請者は説明している。M3 のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ未変化体の 1/60 以下であり、M4 のC_{max}及びAUC_{0-t}はM3 よりさらに低値であった。

ラットに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌
6.25	9,942±1,601	11,232±2,202	3,746±555.7	4,182±712.5
12.5	31,298±7,715	33,553±1,294	12,586±3,628	15,844±7,074
25	44,377±15,407	58,707±6,321	19,187±3,711	25,174±4,579

平均値±標準偏差、n=3

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬 3mg/kg（遊離塩基として 2.7mg/kg）を単回急速静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 5 分、1 時間及び 24 時間でそれぞれ 8.85、1.76 及び 1.22µg eq./mLであり、投与後 1 時間以降の消失は緩慢であった、と申請者は説明している。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬（遊離塩基）3.3mg/kgを 30 分間かけて単回静脈内投与し、放射能、未変化体及び代謝物（加水分解物HP1 及びHP2）の血漿中濃度が検討された。血漿中放射能濃度は投与終了後 5 分、1 時間及び 168 時間でそれぞれ 4,100、1,700 及び 420ng eq./gであり、投与後 1 時間までの消失は速やかであったが、それ以降の消失は緩慢であった、と申請者は説明している。血漿中未変化体濃度は投与終了後 5 分及び 1 時間でそれぞれ 1,158 及び 16ng/mLであり、以降は定量限界（2ng/mL）未満であった。血漿中のHP1 は投与終了後 5 分において 2/4 例のみ検出され（定量限界：100ng/mL）、濃度は未変化体の 1/8 以下であり、またHP2 はすべての測定時点において定量限界（500ng/mL）未満であった。

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 5、10 又は 15mg/kg（遊離塩基として 4.6、9.1 又は 13.7mg/kg）を 1 日 1 回 30 分間かけて 3 日間連日静脈内投与後、18 日間休薬する 21 日間歇投与を 5 サイクル

繰り返し、未変化体、M3 及びM4 の血漿中濃度が検討された。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量に比例又は用量比をやや上回って上昇し、また明らかな性差は認められなかった、と申請者は説明している（下表）。M3 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ未変化体の 1/23 以下であり、M4 の C_{max} 及び AUC_{0-t} はM3 よりさらに低値であった。

ラットに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日*	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-t} (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	サイクル 1	3,325	2,794	1,733	1,452	0.16	0.14
	サイクル 5	4,350	3,204	2,257	1,634	0.14	0.15
10	サイクル 1	7,744	6,452	4,104	3,363	NC	NC
	サイクル 5	7,296	5,911	4,006	3,072	0.36	0.20
15	サイクル 1	12,883	11,614	6,835	6,022	0.15	NC
	サイクル 5	11,426	12,068	5,988	6,331	0.14	NC

3例/測定時点、NC : not calculable、* : 各サイクル 1 日目

雌雄イヌに本薬 1.65、3.3 又は 6.6mg/kg（遊離塩基として 1.50、3.0 又は 6.0mg/kg）を 1 日 1 回 30 分間かけて 4 日間連日静脈内投与後、31 日間休薬する 35 日間歇投与を 3 サイクル繰り返し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬は二相性に消失した。 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、サイクル 3 の雌を除いて用量に比例又は用量比をやや上回って上昇し、また雄に比し雌でやや高値を示した。 $t_{1/2}$ について、用量間又は雌雄間での大きな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

イヌに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日*	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.65	サイクル 1	1,166±425.4	1,675±485.0	447.0±181.1	722.6±259.1	0.14±0.00	0.15* ²
	サイクル 3	1,581±149.3	2,355±184.2	598.9±57.0	974.2±156.2	0.17±0.01	0.17±0.02
3.3	サイクル 1	3,070±275.6	3,746±553.3	1,121±113.8	1,508±284.9	0.13±0.02	0.16±0.01
	サイクル 3	3,117±1,017	3,431±798.1	1,259±451.9	1,299±389.6	0.15±0.01	0.16±0.01
6.6	サイクル 1	7,430±2,206	9,144±800.7	2,827±803.9	3,811±441.3	0.13* ²	0.15±0.02
	サイクル 3* ³	—	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差、n=3、*1 : サイクル 1 は 1 日目、サイクル 3 は 2 日目、*2 : n=2、*3 : 全頭死亡

(2) 分布

1) 組織分布

雄性Swiss系マウスに¹⁴C標識した本薬（遊離塩基）5 又は 75mg/kgを単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。

全身オートラジオグラフィーでは、投与後 5 分において、放射能強度は腎臓及び肝臓で高く、脳で最も低かった。投与後 30 分及び 120 分では、放射能は腸管や腎臓を除いて低下した。

定量的組織分布試験では、投与後早期において、腎臓、肝臓、膀胱及び屍体で高い放射能濃度を示した。組織放射能濃度は経時的に低下したが、膀胱、大腸及び屍体では投与後 120 分まで上昇した。

以上の結果から、本薬由来物質は投与後に腎臓や肝臓に分布し、尿中及び糞中へ排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

また、肝臓、腎臓、小腸、肺及び心臓のホモジネートを水溶性画分と不溶性画分に遠心分離し、各組織において不溶性画分が占める放射能の割合が検討された。投与後 5 分では、肝臓では検出されず、他の組織では 6.0～9.2%であった。投与後 15 分では、肝臓で 1.1%、他の組織で 16.6～39.2%、投与後 24 時間では、肝臓を含む各組織で 55.8～80.5%であった。本薬は水溶性であり、不溶性画分の放射能の割合は経時的に上昇したことから、本薬由来

物質が共有結合により組織に残留していることが示唆された、と申請者は説明している。

雄性SD系アルビノラット又はLister-Hooded系有色ラットに ^{14}C 標識した本薬 3mg/kg (遊離塩基として 2.7mg/kg) を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。SD系アルビノラットにおいて、放射能は投与後 5 分に多くの組織で最高濃度 (腎臓 29.5 $\mu\text{g eq./g}$ 、肝臓 14.5 $\mu\text{g eq./g}$ 等) を示した後、経時的に低下した。投与後 168 時間までに放射能の組織特異的な残留は認められなかった。放射能濃度は全般的に血漿中より組織中で低かったが、腎臓、膀胱、消化管の一部及び肝臓では、いくつかの測定時点を除いて、血漿中よりも高値を示した。脳及び精巣の放射能濃度は低く、最高濃度はそれぞれ 0.170 及び 0.157 $\mu\text{g eq./g}$ であった。血漿/血液中濃度比は経時的に低下し、投与後 72、120 及び 168 時間でそれぞれ 1.7、0.91 及び 0.55 であった。

Lister-Hooded 系有色ラットの皮膚や眼球血管膜における放射能の分布プロファイルはアルビノラットと同様であり、メラニン色素に対する親和性は低いと考えられた、と申請者は説明している。

雌雄イヌに ^{14}C 標識した本薬 (遊離塩基) 3.3mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。投与後 1 時間では、放射能濃度は胆嚢内容物、肝臓、胃壁、副腎、腎臓、大腸壁、卵巣、小腸壁及び膀胱で血漿中濃度 (2.44 $\mu\text{g eq./g}$) を超えていた。投与後 24 時間では、胆嚢を除いて放射能濃度は低下した。投与後 48 時間では、放射能濃度は投与後 24 時間と同程度又はそれ以下であったが、盲腸壁、大腸壁、胆嚢及び卵巣の濃度は他組織 (定量限界 (0.02 $\mu\text{g eq./g}$) 未満～4.39 $\mu\text{g eq./g}$) 及び血漿中 (1.04 $\mu\text{g eq./g}$) より高値を示した。投与後 168 時間には、殆どの組織で放射能濃度は 1.00 $\mu\text{g eq./g}$ 未満に低下したが、眼、胆嚢、腎臓、肝臓及び精巣では 1.00～2.00 $\mu\text{g eq./g}$ を示した。脳中放射能濃度はいずれの測定時点でも定量限界未満であった。

2) 胎児移行性

本薬の胎盤・胎児移行性を検討した試験は実施されていないが、マウス及びラットにおいて本薬は催奇形性作用を有することが示されていることから (「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)、胎盤移行する可能性がある、と申請者は説明している。

3) 血漿タンパク結合及び血球移行性

^{14}C 標識した本薬 (遊離塩基 1～50 $\mu\text{g/mL}$) とイヌ又はヒトの血漿、若しくは ^{14}C 標識した本薬 (同 0.1～100 $\mu\text{g/mL}$) とヒト血清アルブミン (0.58mmol/L) 又は $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質 (0.016mmol/L) を、37℃で 1 時間インキュベートし、限外ろ過法により放射能の血漿タンパク結合性が検討された。血漿タンパク結合率は、イヌ及びヒト血漿でそれぞれ 73～78% 及び 95～96%、ヒト血清アルブミン及び $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質でそれぞれ 80～92% 及び 1.9～5.7% であった。以上より、ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は高く、主にアルブミンと結合すると考えられる、と申請者は説明している。

^{14}C 標識した本薬 (遊離塩基) 2.5mg/kg を静脈内投与したラットの投与 2 時間後の血漿における放射能のタンパク結合率は 97% であった。また、ラット血清を ^{14}C 標識した本薬 (遊離塩基 636 $\mu\text{g/mL}$) と室温で 5 時間インキュベートしたとき、放射能のタンパク結合率は 47% であった。

^{14}C 標識した本薬 (遊離塩基 10 又は 50 $\mu\text{g/mL}$) とヒト血清アルブミン (0.58mmol/L) を 37℃で 6 時間インキュベートした後にトリクロロ酢酸処理によりタンパク質を沈殿させたとき、放射能の 14～26% がタンパク質と共有結合していることが示唆された、と申請者は

説明している。

^{14}C 標識した本薬（遊離塩基 10、50 又は $100\mu\text{g/mL}$ ）とイヌ又はヒト血液を 37°C で約 30 分間インキュベートしたとき、イヌ及びヒトにおける血球／血漿中濃度比は各濃度間ではほぼ一定であり、それぞれ 1.07～1.10 及び 0.66～0.71 であったことから、本薬は血球中に移行するが、ヒトでは主に血漿中に分布する、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

^3H 標識した本薬（20 又は $200\mu\text{mol/L}$ ）をイヌ又はヒトの肝ミクロソームとインキュベートした結果、イヌ及びヒトにおける代謝プロファイルに明らかな差異は認められず、主に HP1 が NADPH 非依存的に生成した。また、M3 及び M4 が NADPH 依存的に生成し、その生成量はヒトよりイヌで多かった。同様に検討した S9 画分における代謝プロファイルは肝ミクロソームでの結果と大きく異ならなかった。

本薬（ $200\mu\text{mol/L}$ ）をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、CYP1A2 活性と M3 及び M4 の生成量との間に高い相関関係（M3 : $r^2=0.8665$ 、M4 : $r^2=0.8714$ ）が認められた。また、本薬（20 又は $200\mu\text{mol/L}$ ）を CYP450 分子種の阻害剤（1A2 : フラフィリン、2C19 : トラニルシプロミン、2C9/10 : スルファフェナゾール、2D6/2E1 : 4-メチルピラゾール及び 3A4/5 : ケトコナゾール及びキニジン、各 0.1、1 又は $50\mu\text{mol/L}$ ）の存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、本薬の代謝はフラフィリン（ $0.1\mu\text{mol/L}$ ）、トラニルシプロミン（ $50\mu\text{mol/L}$ ）及びケトコナゾール（ $50\mu\text{mol/L}$ ）により阻害された。以上から、本薬の M3 及び M4 への代謝には CYP1A2 が主に関与していることが示唆された、と申請者は説明している。

本薬（10 又は $200\mu\text{mol/L}$ ）とヒト肝ミクロソーム又はヒト組換え CYP1A2 を、NADPH 再生系又は CYP1A2 阻害剤 α -ナフトフラボン（ 1mmol/L ）の存在下でインキュベートした結果、M3 及び M4 は CYP1A2 により生成することが確認されたが、本薬の消失に及ぼす α -ナフトフラボンの影響は小さかったことから、*in vitro* での分解は主に非酵素的な加水分解によるものである、と申請者は説明している。

2) *in vivo*

無処置又は胆管カニューレを挿入した雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 3mg/kg （遊離塩基として 2.7mg/kg ）を単回静脈内投与し、尿中及び胆汁中の代謝物が検討された。未変化体より極性が高い計 21 種類（尿中 : 18 種類、胆汁中 : 9 種類）の代謝物が認められ、そのうち 17 種類（尿中 : 17 種類、胆汁中 : 6 種類）は初回測定時点（尿 : 投与後 0～4 時間、胆汁 : 投与後 0～30 分）で検出された。21 種類の代謝物は、グルタチオン（GSH）抱合体又はメルカプツール酸抱合体が中心であり、それぞれ 4 種類及び 6 種類が認められた。量的には、尿中では脱ハロゲン化された *N*-脱アルキル体の酸化物が、胆汁中では主代謝物はメルカプツール酸抱合体が多く、尿中及び胆汁中に未変化体は少なかった。本薬の主要な代謝経路は、酸化・加水分解による脱ハロゲン化、*N*-脱アルキル化、酸化及びカルボン酸生成並びに GSH 抱合及び硫酸抱合であると考えられ、本薬は多数の代謝物に変換される、と申請者は説明している。

雌雄イヌに ^{14}C 標識した本薬（遊離塩基） 3.3mg/kg を単回静脈内投与し、尿中及び糞中の代謝物が検討された。尿中から未変化体は検出されず、HP1 及び HP2 が検出された。糞中からは、HPLCにおいて HP2 と同じ保持時間を有する ^{14}C 標識化合物が 1 種検出された。

(4) 排泄

1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに¹⁴C標識した本薬（遊離塩基）2.64mg/kgを単回静脈内投与し、胆汁中、尿中及び糞中排泄が検討された。放射能の胆汁中回収率は投与後 1 時間及び 2 時間まででそれぞれ約 32 及び 41.8%であり、速やかに排泄されたが、投与後 2 時間以降の排泄は緩慢となり、投与後 2～24 時間の胆汁中回収率は 3.2%であった。尿中及び糞中回収率は投与後 24 時間においてそれぞれ 30.3 及び 7.6%であった。以上より、ラットにおける本薬由来物質の主排泄経路は胆汁である。また、糞中で放射能が検出されたことから、胆汁を介さない腸管腔への分泌があると考えられ、この分泌にはP-gpが関与している可能性がある（「(5) 3) トランスポーター」の項参照）、と申請者は考察している。

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬 3mg/kg（遊離塩基として 2.7mg/kg）を単回静脈内投与し、尿中及び糞中排泄が検討された。投与後 24 時間までの放射能の尿中、糞中及びケージ洗浄液中回収率はそれぞれ 34.2、40.8 及び 2.7%であり、投与後 168 時間までの回収率はそれぞれ 36.5、49.0 及び 4.2%であった。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬（遊離塩基）3.3mg/kgを単回静脈内投与し、尿中及び糞中排泄が検討された。投与後 24 時間までの放射能の尿中及び糞中回収率はそれぞれ 16.4 及び 38.4%、投与後 48 時間まででそれぞれ 18.3 及び 58.3%であった。投与後 168 時間までの尿中、糞中及びケージ洗浄液中回収率はそれぞれ 22.2、66.4 及び 2.4%であった。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性を検討した試験は実施されていない。なお、添付文書では、授乳婦への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素誘導

初代培養ヒト肝細胞を本薬（1、10 又は 100µmol/L）又は陽性対照（オメプラゾール、フェノバルビタール、イソニアジド又はリファンピン）で 3 日間処置し、CYP450 分子種の誘導作用を検討した結果、本薬では CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1 及び 3A4/5 活性に変化は認められなかった。

2) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（20 又は 200µmol/L）の CYP450 分子種（CYP1A2：フェナセチン、2C9/10：トルブタミド、2D6：ブフラロール、2E1：クロルゾキサゾン及び 3A4：テストステロン）に対する阻害活性が検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 酵素活性も阻害しなかった。

3) トランスポーター

承認申請時に実施中であった以下の試験成績が、承認申請後に提出された。

Caco-2 細胞単層膜に本薬（15 又は 25µmol/L）を添加し、*in vitro* での透過性を検討したところ、本薬 15 及び 25µmol/L での排出比は、それぞれ 33.6 及び 11.1 であった。また、シクロスポリン A 又はケトコナゾールを添加したとき、本薬 15µmol/L での排出比はそれぞれ 1.80 又は 1.10 まで低下した。以上から、本薬は P-gp の基質であると考えられる、と申請者は説明している。

また、ジゴキシンの Caco-2 細胞単層膜透過性に及ぼす本薬（25µmol/L）の影響を検討した結果、本薬存在下及び非存在下でのジゴキシンの排出比はそれぞれ 26.6 及び 26.8 であり、本薬は Caco-2 細胞の P-gp に対して阻害作用を示さなかった。

なお、薬剤耐性細胞株を用いた検討から、本薬は、P-gp の他に、MXR/BCRP の基質となる可能性が示唆されている（「（i）＜提出された資料の概略＞（1）3）薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性」の項参照）。

4) 血漿タンパク結合

本薬（遊離塩基 10 又は 50 μ g/mL）が¹⁴C標識したワルファリン（4 又は 10 μ g/mL）のヒト血漿タンパク結合に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった。

また、プレドニゾン（0.1 又は 0.5 μ g/mL）、ドキシソルビシン（1 又は 10 μ g/mL）、ビンクリスチン（0.1 又は 1ng/mL）及びミトキサントロン（0.1 又は 1ng/mL）は¹⁴C標識した本薬（遊離塩基 10 又は 50 μ g/mL）のヒト血漿タンパク結合に影響を及ぼさなかった。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、イヌにおける本薬の PK の性差及び非線形性の要因については明確ではないものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

(1) イヌにおける本薬の PK

機構は、イヌ反復投与試験における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が、雄に比し雌で高値を示した点、及び用量比を上回って上昇した要因（「＜提出された資料の概略＞（1）2）反復投与」の項参照）について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

C_{max} 及び AUC_{0-24h} の性差については、以下のように考える。イヌにおける主代謝物は明らかにされていないが、¹⁴C標識した本薬投与後に放射能は主に糞中排泄され、胆汁を介した排泄が示唆されることから、ラットと同様にGSH抱合体由来物質であることが推察される。このことから、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の差異はグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）活性等の性差に起因した可能性も考えられるが、そのことを裏付ける試験成績等は得られていない。イヌでは 1,2-dichloro-4-nitrobenzeneに対するGST活性に個体差があることが報告されていることから（Arch Toxicol 2004;78:218-25）、GST活性や他の要因に起因する個体間変動が見かけ上の性差として認められた可能性が高いと考える。

C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量比を上回って上昇した要因については、GSH抱合反応の飽和、組織分布（組織中タンパク質への共有結合）の飽和等の可能性が考えられる。しかしながら、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の投与量間の比（3.3mg/kg投与時／1.65mg/kg投与時、6.6mg/kg投与時／3.3mg/kg投与時）が、高用量投与時に特に高値を示す結果は得られていないことから、上記の飽和が生じている可能性は低いと考えられ、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量比を上回って上昇した理由は明らかではない。

機構は、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の性差について、イヌにおける本薬の主代謝物及び胆汁中排泄、並びに血漿中本薬濃度とGST活性との関係を検討した試験成績等は得られておらず、回答内容を裏付ける根拠は説明されていないと考える。したがって、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の性差が、個体間変動に基づくものであるか否かは不明であると考ええる。また、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量比を上回って上昇した機序は明らかでないと考ええる。

(2) 組織分布と安全性

¹⁴C標識した本薬の組織分布の検討結果から、放射能の腎臓、肝臓等の組織への分布及び残留が認められており、また本薬由来物質の組織への共有結合が示唆された旨が考察されている（「＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）。

機構は、本薬由来物質の組織への分布及び残留が安全性に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ラット及びイヌの組織分布試験において、投与後 168 時間に放射能濃度が血漿中濃度を

超えていた組織は、アルビノラットでは腎臓、皮膚、膀胱等、イヌでは腎臓、眼、肝臓等であった。当該組織のうち、ラット 15 週間間歇投与毒性試験では、腎尿細管上皮の巨大核及び変性・壊死が観察されたが、当該所見は最高用量である 15mg/kg 群の数例を除き、休薬により回復した。イヌ 15 週間間歇投与毒性試験では、核の巨大化を伴う腎尿細管の限局性好塩基性変化が認められ、尿量がやや低下したものの、尿検査値や尿沈渣の異常を伴うものではなかった。また、国内第Ⅱ相試験（200002 試験）において、日本人患者での本薬の忍容性が認められている。以上から、本薬の組織への分布及び残留による安全性への影響は許容可能と考える。

機構は、 ^{14}C 標識した本薬を投与したマウスの組織ホモジネートから得られた不溶性画分の放射能の経時的な変化は認められているが（「＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）、組織中の本薬由来物質と組織中タンパク質との共有結合を裏付ける情報は乏しいと考える。しかし、本薬はナイトロジェンマスタード構造を有しており、生体内のタンパク質等と共有結合する可能性があることから、本薬由来物質が組織中に長期間残留することが考えられる。現時点までに得られている臨床試験成績からは、本薬由来物質の組織分布に起因して重大な副作用をもたらす可能性は低いと考えるが、非臨床試験の結果、他の組織に比べて高濃度の本薬由来物質の分布が認められた腎臓では毒性所見が認められていること（「（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）、及び海外SDX-105-01 試験では急性腎不全による死亡例も認められていることから、本薬の臨床使用においては、腎臓への影響について注意する必要があると考える。

（3）薬物動態学的相互作用

本薬がトランスポーターの基質又は阻害剤となることによる薬物動態学的相互作用の可能性については、P-gp 以外に検討されていない。

機構は、本薬の薬物動態学的相互作用に関する知見に関しては継続的に情報収集し、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験は、大部分の試験が GLP 施行以前に実施されている。GLP に準拠した毒性試験として、ラット及びイヌの 15 週間投与試験、遺伝毒性試験、ウサギを用いた血管刺激性試験等の成績が提出されている。

（1）単回投与毒性試験

GLP に準拠した単回投与毒性試験は実施されていないが、以下に示すラットを用いた静脈内投与による小核試験の用量設定試験、及びイヌを用いた MTD 算出のための用量漸増投与試験（ともに GLP 準拠）において、単回投与毒性が検討されている。

雌雄のラットに本薬 25、50 又は 100mg/kg が静脈内投与され、雄では 50mg/kg 以上の投与群で、雌では 25mg/kg 以上の投与群で死亡動物が観察された。一般状態の変化として、立毛、眼・鼻周囲の分泌物付着、嗜眠、流涙、運動失調、下痢、虚脱、振戦等が観察された。概略の致死量は、雄 50mg/kg、雌 25mg/kg と判断された。

雌雄のイヌに本薬 3.3、6.6、9.9 又は 13.2mg/kg/日が 3 日間静脈内投与された。いずれの投与量においても死亡動物は認められていないが、6.6mg/kg/日以上では嘔吐、行動抑制等の所見が認められ、9.9mg/kg/日以上では便性状の変化（水様便、赤色液状便等）も観察された。これらの所見は本薬の投与に起因する消化器系の障害と関連するものと考えられているが、回復性のある所見であると判断された。

また、非 GLP 下で実施されたマウス及びラットの単回静脈内投与試験では、概略の致死量はそれぞれ 80mg/kg 及び 40mg/kg と判断されており、一般状態の変化についても上記の GLP に準拠したラット小核試験の用量設定試験と同様な所見が認められた。剖検所見としては、小腸の出血、腎腫大、腹水及び胸水、胸腺、脾臓及び精巣の小型化等が認められた。非げっ歯類では、ブタ及びヒツジの静脈内投与の検討が行われており、ブタでは 8mg/kg が概略の致死量として判断されたが、ヒツジでは検討された最高用量である 6mg/kg まで重篤な変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（GLP 準拠）は、ラット及びイヌを用いて検討された。

ラット 15 週間間歇静脈内投与試験では、雌雄のラットに本薬 0、5、10 又は 15mg/kg を 1 日 1 回 3 日間連日持続静注後、18 日間の休薬を 1 サイクル（21 日）として、これを 5 サイクル繰り返された。また、投与終了後には 4 週間の回復期間が設定された。対照群を含む 13 例の動物でカテーテル留置付近に炎症を伴う傷害性の変化が認められ、これらの動物については安楽死させた。また、この他にも対照群 2 例、5mg/kg 群 6 例、10mg/kg 群 3 例、及び 15mg/kg 群 4 例は状態の悪化により、死亡又は安楽死させた。死亡又は安楽死に至った動物は対照群でも認められていることから、本薬投与の影響に加え、カテーテル留置による影響についても関与が示唆されている。また、雄の 5mg/kg/日以上以上の投与群及び雌の 10mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制が認められた。リンパ球数の低値がすべての本薬群で観察され、10mg/kg/日以上以上の投与群では赤血球系パラメータの低値も認められたが、いずれも回復性の認められる変化であった。病理組織学的変化は主として腎臓に認められ、雄の 5mg/kg/日以上以上の投与群及び雌の 10mg/kg/日以上以上の投与群で尿細管上皮の巨大核が認められており、15mg/kg/日群では尿細管上皮の変性壊死所見も認められた。腎臓の変化は、15mg/kg/日群において、休薬期間終了時点で所見が残存していたものの、5 及び 10mg/kg/日群では回復が認められていることから、回復性の変化であると判断された。無毒性量は 5mg/kg/日未満、最大耐量は 10mg/kg/日と判断された。

イヌ 15 週間間歇静脈内投与試験では、雌雄のイヌに本薬 0、1.65、3.3 又は 6.6mg/kg を 1 日 1 回 4 日間連日持続静注後、31 日間の休薬を 1 サイクル（35 日）として、これを 3 サイクル繰り返された。6.6mg/kg/日群で、第 2 サイクルの時点で重篤な消化管毒性が発現したため、第 2 サイクルの投与終了後に 6.6mg/kg/日群すべての動物を安楽死させた。なお、その他の群では死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で体重増加抑制が認められ、3.3mg/kg/日以上以上の投与群では体重減少も認められた。リンパ球数の低値がすべての本薬投与群で観察され、3.3mg/kg/日群ではこれに加え、他の白血球パラメータの低値も認められたが、いずれも回復性の変化であることが確認された。尿量の低値が雄の 1.65mg/kg/日以上以上の投与群及び雌の 3.3mg/kg/日群でいずれも第 3 サイクルに認められた。病理組織学的所見として、リンパ系組織の萎縮性所見はすべての本薬投与群に認められ、投与量依存的な変化であった。腎臓では核の巨大化を伴う尿細管の限局性好塩基性変化がすべての本薬投与群に認められ、6.6mg/kg/日群では糸球体炎も観察された。炎症等を伴う腸管の壊死所見が 6.6mg/kg/日群で認められ、小腸より大腸でより強い変化が認められた。雄ではすべての本薬投与群で精細管の萎縮が認められた。無毒性量は 1.65mg/kg/日未満、最大耐量は 3.3mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験（いずれも GLP 準拠）が実施された結果、いずれも陽性結果が得られ、本薬が遺伝毒性を有することが示された。

(4) がん原性試験

本薬は抗悪性腫瘍薬であることから、通常のがん原性試験は実施されていないが、非 GLP 環境下で実施された腹腔内及び経口投与によるがん原性試験（4 日間連日投与の後、死亡まで観察）の結果が提示された。当該試験では、細網肉腫、乳がん、肺腺腫等の発生が認められ、本薬が発がん性を有することが示された。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は作用機序等から胚致死作用や催奇形性作用が容易に推定されることから、生殖発生毒性試験は実施されなかった。なお、参考資料として提出された、非 GLP 下で検討された試験結果では、本薬はマウス及びラットで胚致死作用及び催奇形性作用を有することが示されている。

(6) その他の毒性試験

局所刺激性試験（GLP 準拠）は、ウサギを用いて静脈周囲及び動脈内投与で実施された。静脈周囲に本薬 0.1、0.2、0.6 又は 1.0mg/mL、若しくは動脈内に 0.2 又は 0.6mg/mL が投与された。静脈周囲への投与では 0.6mg/mL 群及び 1.0mg/mL 群で刺激性を示唆する所見が認められ、動脈内投与ではいずれの投与群においても動脈壁及び血管周囲への傷害が観察された。

本薬の免疫系に与える影響が今回提出された種々の試験結果から考察されており、本薬が免疫抑制作用を有することが示された。

本薬の不純物のうち、安全性の確認が必要と判断される閾値を超えるものは、原薬では HP1、BM1 EE 及び BM1 DIMER、製剤では HP1、HP3、BM1 EE 及び BM1 DIMER であり、このうち HP1 は本薬の代謝物であることから、安全性は確認できているものと判断された。HP3 については HP1 の分解生成物であることに加え、細胞毒性も低いことが示されている（「3. (i) (1) 4 本薬の不純物、分解生成物及び代謝物の影響」の項参照）。BM1 EE 及び BM1 DIMER については、本薬に比べ細胞毒性が若干強い可能性が示唆されたものの、臨床投与条件下における曝露量での薬理作用は弱いものと考えられており、対象疾患を考慮すると許容できる範囲内の含有量であると判断された。

光毒性に関しては、副次的薬理試験として実施された Balb/c 3T3 細胞を用いた試験から、陰性結果が得られた。

<審査の概略>

本薬は細胞毒性型の抗悪性腫瘍薬であり、毒性試験の結果からは臨床用量との間に安全域は存在しないものと考えられる。本薬の毒性は、骨髄や消化管上皮等の細胞増殖活性の高い組織に加え、腎臓での発現が認められている。また、本薬は遺伝毒性作用を有しており、催奇形性や二次発がんの可能性も示唆されることから、臨床使用においてはこれらの毒性発現について十分な注意が必要と考える。

(1) 光毒性について

機構は、本薬が紫外線領域に吸収極大を有しているにも関わらず、光毒性に対する検討が実施されていなかったことから、本薬の光毒性の有無に関する考察を求め、申請者は以下のように回答した。

現在までに実施された一般毒性試験結果及び臨床使用実績において、本薬の光毒性を明確に示唆する所見は認められていないこと、また、薬理試験として実施した「細胞障害活性に対する紫外線の影響」試験において、陰性結果が得られていることから、本薬が光毒性を有する可能性は低いものとする。当該検討結果については、申請資料の毒性試験の

項に追加記載する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 避妊期間について

申請時の添付文書案において、「妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊させること。」と記載されていた。

機構は、本薬の投与終了後も一定の避妊期間を設定することが適切と考えたことから、当該記載を再考するよう求め、申請者は以下のように回答した。

添付文書案の記載を「妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後 3 カ月間は妊娠を避けるように指導し、避妊させること。本剤を投与されている男性患者は、投与期間中は避妊させること。また、投与後 6 カ月までは避妊することが望ましい。」の内容に変更する。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中、尿中及び胆汁中の本薬及び代謝物 (HP1、HP2、M3 及び M4) 濃度は、LC/MS/MS 法又は HPLC 法により測定された。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内第 I 相試験 (20■年 001 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

低悪性度B-NHL患者 9 例を対象に、本薬 90 又は 120mg/m²を 60 分かけて 1 日 1 回、2 日間連日静脈内投与後、19 日間休薬する投与スケジュールを繰り返し、初回投与時における血漿中及び尿中の未変化体及び代謝物濃度が検討された (下表)。血漿中の未変化体は投与終了時付近でC_{max}を示した後、速やかに消失した。t_{1/2}は約 0.5 時間であり、投与量による差異は認められなかった。C_{max}及びAUC₀₋₄はほぼ投与量に比例して上昇した。V_Zは小さかったことから、本薬は主に細胞外液中に存在すると考えられる、と申請者は説明している。

M3 及びM4 は、未変化体とほぼ同様のt_{1/2}で消失し、C_{max}及びAUC₀₋₄はそれぞれ未変化体の 1/16 及び 1/83 以下であった。

未変化体及び代謝物のPKパラメータ

投与量 (mg/m ²)	測定対象	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	V _Z (L)	CL (mL/h)	24 時間 尿中排泄率 (% of dose)
90 (n=3)	未変化体	0.53±0.09	7,250±3,303	8,327±3,626	15.1±4.5	20,246±8,185	3.7±3.3
	M3	0.64±0.02	245.5±71.69	361.0±108.9	—	—	0.3±0.3
	M4	0.54±0.08	46.05±16.07	74.42±27.47	—	—	0.1±0.1
120 (n=6)	未変化体	0.47±0.05	8,616±4,488	10,212±5,759	17.5±10.6	25,963±15,531	1.6±1.1
	M3	0.74±0.23	380.6±49.58	640.3±93.68	—	—	0.2±0.1
	M4	0.53±0.04	74.23±17.07	122.6±36.14	—	—	0.1±0.1

平均値±標準偏差、—：算出せず

(2) 海外第Ⅲ相試験 (SDX-105-03 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

低悪性度B-NHL患者 100 例 (PK解析対象は 12 例) を対象に、本薬 120mg/m²を 60 分以上かけて 1 日 1 回、2 日間連日静脈内投与後、19 日間休薬する投与スケジュールを繰り返し、血漿中の本薬濃度が検討された (下表)。血漿中の本薬は三相性に消失した、と申請者は

説明している。

初回投与時における本薬のPKパラメータ

$t_{1/2\beta}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	V_{ss} (L)	CL (mL/min)
0.72±0.30	5,605±2,427*	6,636±3,607	7,162±3,785	25.3±28.6	716.6±682.8

平均値±標準偏差、n=11（バリデートされている凍結保存期間を経過した後に薬物濃度測定が行われた被験者1例は解析から除外された）、*：n=10（投与時間が2時間を超えた被験者1例は解析から除外された）

また、78 例（347 測定点）から得られたデータを基に、非線形混合モデルによる本薬の母集団薬物動態（PPK）解析が行われ、以下の検討がなされた。本薬の PK は 3-コンパートメントモデルにより記述された。

1) PK に及ぼす共変量の影響

性別及び年齢（65 才未満、65 才以上 75 才未満、75 才以上）による PK への影響は認められなかった。体表面積（四分位別：1.33～1.795m²、1.795～2.00m²、2.00～2.20m²、2.20～2.72m²）の増加に伴い、 $C_{\max}$ 及びAUCの中央値が最大で 30%上昇したものの、有意な共変量ではなかった。軽度の肝機能障害（総ビリルビン値：基準値上限以下、AST：基準値上限～基準値上限の 2.5 倍以下、ALP：基準値上限～基準値上限の 5 倍以下）の有無、並びに軽度及び中等度の腎機能障害（軽度：CLcr=50～80mL/min、中等度：CLcr=30～50mL/min）の有無による $C_{\max}$ 及びAUCの差異は認められなかった。なお、中等度及び重度の肝機能障害並びに重度の腎機能障害を有する患者におけるPKデータは得られていない。

2) PK と有効性及び安全性との関係

曝露量（ $C_{\max}$ 、AUC等）と有効性（総合効果、奏効期間及びPFS）及び安全性（倦怠感、悪心、嘔吐、好中球減少症等の有害事象の発現）との関係をロジスティック回帰分析により検討した結果、悪心と初回投与時における $C_{\max}$ との間に有意な関連性が認められた（p=0.013）。

(3) 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<19 年 月～20 年 月>）

肝及び腎機能の異なるがん患者 37 例（PK解析対象は 36 例）を対象に、本薬 120mg/m²を 30 分かけて 1 日 1 回、2 日間連日静脈内投与後（透析患者は 1 日のみ）、26 日間休薬する投与スケジュールを繰り返し、初回投与時における血漿中、尿中及び透析液中の未変化体及び代謝物濃度が検討された（下表）。対象患者は、①肝及び腎機能正常患者、②腎機能正常かつ中等度の肝機能障害（総ビリルビン値：1.5mg/dL以下、1.6～3.0mg/dL又は3.0mg/dL超）を有する中等度～重度の肝浸潤／転移患者（以下、肝機能障害患者）、及び③肝機能正常かつ重度の腎機能障害（CLcr：0～60mL/min）を有する患者（以下、腎機能障害患者）とされた。肝及び腎機能正常患者と肝又は腎機能障害患者との間にPKパラメータの明らかな差は認められなかった。未変化体及び代謝物の透析液中回収率は、透析を実施していない腎機能障害患者における尿中排泄率と同程度であった。肝及び腎機能正常患者と比べて腎機能障害患者では、未変化体及び代謝物の尿中排泄率がそれぞれ 79%及び 75%低下したものの、未変化体及び代謝物の尿中排泄率は肝及び腎機能正常患者で合計約 20%と低かった。肝機能正常患者（肝及び腎機能正常患者及び透析患者を除く腎機能障害患者）では、CLcrと未変化体の腎クリアランスとの間に有意な相関が認められたが（r=0.592、p<0.01）、CLcrと未変化体の全身クリアランス（CL）との間には相関は認められなかった（r=0.375、p=0.114）。

肝及び腎機能正常患者並びに肝又は腎機能障害患者における未変化体の PK パラメータ

投与対象患者	$t_{1/2}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{all} (ng·h/mL)	V_z (mL)	CL (mL/min)	24 時間 尿中排泄率 (% of dose)
肝及び腎機能正常	28.2±15.9	10,780±7,024	11,654±10,590	11,657±10,588	19,271±14,640	639±602	10.6±9.51
肝機能障害	26.9±7.6	9,893±3,335	8,868±4,260	8,872±4,257	16,605±5,863	472±244	—
腎機能障害	26.4±6.4	9,749±2,542	8,013±3,404	8,018±3,401	16,980±6,080	485±240	1.91±1.37

平均値±標準偏差、n=12、—：算出せず

(4) 海外第 I 相試験 (BE04 試験<20 年 月～20 年 月>)

胆管癌患者 6 例を対象に、本薬 140mg/m² を 30 分かけて静脈内投与し、血漿中、尿中及び胆汁中の未変化体及び代謝物濃度が検討された (下表)。代謝物 HP1、HP2、M3 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{all} は、未変化体の 1%未満～11%であった。胆汁中には、未変化体及び HP1、HP2、M3 及び M4 に加え、10 種の代謝物 (P1～P10) が検出された。主なものは P1、P2、P3 及び P7 であり、当該 4 代謝物で胆汁中総排泄量の 82%を占めた。未変化体と全代謝物を合わせた 24 時間尿中及び胆汁中総排泄率はそれぞれ 9.5%及び 8.7%であった。

未変化体及び代謝物の PK パラメータ

測定対象	$t_{1/2}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{all} (ng·h/mL)	V_z (mL)	CL (mL/min)	24 時間 尿中 排泄率 (% of dose)	24 時間 胆汁中 排泄率 (% of dose)
未変化体	38.8±7.4	16,811±7,890	11,506±4,809	12,507±4,808	18,719±7,009	356.0±193.2	4.5±4.2	0.03±0.02
HP1	38.4±5.1	487.9±207.1	341.0±115.1	362.5±118.1	—	—	3.0±1.7	0.08±0.05
HP2	81.4±40.6	768.7±494.9	1,197±1,167	1,395±1,391	—	—	1.6±1.0	0.01±0.00
M3	32.1±5.2	326.1±189.8	367.2±175.8	374.1±177.0	—	—	0.3±0.3	0.01±0.01
M4	43.8±10.1	79.8±43.1	121.8±57.3	128.1±60.7	—	—	0.1±0.1	0.05±0.04

平均値±標準偏差、n=5 (重度の肝機能障害 (総ビリルビン値：3mg/dL) を有する被験者 1 例は解析から除外された)、—：算出せず

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者における PK 及び用量調節

ドイツにおける添付文書では、肝臓の 30～70%に腫瘍浸潤／転移病変を有する中等度の肝機能障害 (総ビリルビン値 1.2～3.0mg/dL) 患者に対して、本薬を 50%減量することが推奨されている。

機構は、ドイツに添付文書に記載された当該減量規定の臨床薬理学的設定根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該減量規定は、①肝機能障害患者等を対象とした 98B03 試験では、総ビリルビンが 1.2mg/dL 以上の中等度の肝機能障害患者 ($CL_{cr} \geq 60$ mL/min) は 2/10 例と少数であり、中等度の肝機能障害患者における PK データが限られていたこと、②ドイツでは、低悪性度 NHL に対する承認用法・用量はビンクリスチンとの併用であったため、多剤併用時の安全性へ配慮したことから設定されたものである。上記のとおり、98B03 試験に組み入れられた中等度の肝機能障害患者は少数であり、当該試験成績から減量規定の臨床薬理学的設定根拠を説明することはできない。

機構は、ドイツ添付文書に記載されている減量規定について、臨床薬理学的設定根拠は明確でないことを確認した。

なお、肝機能障害患者に対する用量調節の可否を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載する。

(2) 日本人と外国人における PK

機構は、PK の民族差について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

20■001 試験、SDX-105-03 試験及びBE04 試験における本薬 120mg/m²投与時のPKパラメータ（「＜提出された資料の概略＞」の項参照。ただし、投与時間が異なるBE04 試験のC_{max}は除く。）を比較したとき、SDX-105-03 試験において、本薬のC_{max}及びAUC_{0-t}は低く、また全身クリアランス及び分布容積は高値を示したが、いずれのパラメータも個別値の分布に試験間で大きな差異は認められなかった。少数例での検討であり、個体間変動が大きいものの、日本人と外国人のPKに明らかな差異はないと考える。

機構は、国内及び海外試験におけるPKの検討は各試験 1 又は 2 用量のみであり、また少数例での検討結果であることから、線形性等を含めた、日本人と外国人における本薬のPKの比較には限界があると考え。本薬 120mg/m²投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{0-t}は、SDX-105-03 試験に比し 20■001 試験で高値を示す傾向が認められているが、提示された資料からは明らかな民族差を示唆する結果は得られていないと考える。

(3) 薬物動態学的相互作用

機構は、CYP1A2 及び P-gp を介した薬物動態学的相互作用について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP1A2 による本薬の代謝物M3 及びM4 のC_{max}及びAUC_{0-t}は、未変化体の 1/16 (M3) 及び 1/83 (M4) 以下であり（「＜提出された資料の概略＞ (1) 国内第 I 相試験」の項参照）、本薬の主代謝経路ではないと考えられるため、CYP1A2 阻害剤及び誘導剤が本薬のPKに及ぼす影響は小さいと考える。また、本薬はP-gpの基質であると考えられ、ラットにおける消化管分泌及びヒトにおける尿中排泄（「(ii) ＜提出された資料の概略＞ (4) 1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄」及び「＜提出された資料の概略＞ (1) 国内第 I 相試験」の項参照）へのP-gpの関与が示唆されるが、本薬の体内からの消失に占める当該分泌・排泄の割合は低いため、P-gpに影響を及ぼす薬剤が本薬のPKに与える影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬をCYP1A2 又は P-gp に影響を及ぼす薬剤（喫煙、食品を含む）と併用した際の試験成績等は得られていないことから、当該薬剤等が本薬の PK に及ぼす影響は明らかではないと考えるが、提示された試験成績からは、当該薬剤等との併用が本薬の PK に著しく影響を及ぼすことは示唆されていないと考える。ただし、CYP1A2 及び P-gp を介した薬物動態学的相互作用については、今後も情報を収集し、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 検討中又は検討予定の事項

機構は、本薬の臨床薬理に関する検討中又は検討予定の事項及びその進捗状況を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の承認時に米国 Cephalon 社が米国食品医薬品局 (FDA) より指示され、現在検討中又は検討予定の臨床薬理に関する事項は以下のとおりである。

1) マスバランス試験 (1039 試験＜20■年 ■月～実施中＞)

がん患者 6～10 例を対象に、¹⁴C標識（初回投与時のみ）又は非標識の本薬 120mg/m²を 4 週間毎に 2 日間連日、60 分かけて静脈内投与し、マスバランスを検討する。本試験の最終報告書は 20■年 ■月に完成予定である。

2) 本薬の QT 間隔に及ぼす影響に関する試験 (C18083/3070 試験＜20■年 ■月～実施中＞)

低悪性度B-NHL患者又はMCL患者 27～50 例を対象に、本薬 90mg/m²（1 及び 2 日目）及びリツキシマブ 375mg/m²（1 日目）を静脈内投与し、ベースラインから投与終了時（t_{max}）までのFridericia法による心拍数補正值（QTcF値）の変化を検討する。また、血漿中本薬濃度とベースラインからのQTcF値変化量との関係を検討する。本試験の最終報告書は 20 年 月に完成予定である。

3) CYP1A2 阻害剤及び誘導剤との薬物学的相互作用試験

本薬は CYP1A2 の基質であったことから、CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン）及び誘導剤（喫煙）が本薬の PK に及ぼす影響を検討する。本試験の実施の必要性は、1039 試験の結果に基づき判断する。

機構は、上記試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験各 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ相試験 6 試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 5 試験の計 15 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象	投与例数 (例)	用法・用量*	主な 評価項目
評価	国内	200001	I	低悪性度 B-NHL /MCL	9	1 日 1 回 90 又は 120mg/m ² を 2 日間投与する。	有効性 安全性 PK
		200002	II	低悪性度 B-NHL /MCL	69	1 日 1 回 120mg/m ² を 2 日間投与する。	有効性 安全性
参考	海外	SDX-105-01	II	低悪性度 B-NHL	76	1 日 1 回 120mg/m ² を 2 日間投与する。	有効性 安全性
		SDX-105-03	III	低悪性度 B-NHL	100	1 日 1 回 120mg/m ² を 2 日間投与する。	有効性 安全性 PK
		SDX-105-02	II	低悪性度 B-NHL /MCL	66	1 日 1 回 90mg/m ² を 2 日間投与する。	安全性 有効性
		93BOP01	III	低悪性度 B-NHL	167 COP 群 83 BOP 群 84	COP群:CY 400 mg/m ² をday1 から 5 日間連日、 VCR 2 mgをday1、PSL 100 mg/m ² をday1 から 5 日間連日静注する。 BOP群: COP群のCY400mg/m ² を、本薬 60 又は 70mg/m ² に替えて投与する。	有効性 安全性
		98B03	I	進行期悪性腫瘍	37	28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 120mg/m ² を 2 日間投与（透析患者では 1 日間投与）する。	安全性 PK
		BE04	I	胆管細胞癌	6	第 1 サイクルでは 140mg/m ² をday1 に 1 回投与し、第 2～4 サイクルでは 1 日 1 回 100mg/m ² を 2 日間投与する。	安全性
		20BEND1	I	進行期悪性腫瘍	26	160mg/m ² を 1 回投与する。その後、1 サイクルごとに 20mg/m ² ずつ増量する。	安全性
		20BEN03	I	進行期悪性腫瘍	15	1 日 1 回 120mg/m ² を 2 日間投与する。その後、1 サイクルごとに 20mg/m ² ずつ増量する。	安全性
		98B02	I	進行期悪性腫瘍	18	28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 100mg/m ² を 2 日間投与する。その後、1 サイクルごとに 20mg/m ² ずつ増量する。	安全性
		98B02W	I	進行期悪性腫瘍	12	7 日間を 1 サイクルとし、60、70 又は 80mg/m ² を 1 日目に 1 回投与する。	安全性
		99CLL2E (BG)	I / II	B-CLL	15	1 日 1 回 100、110 又は 120mg/m ² を 2 日間投与する。	安全性

資料区分	地域	試験名	相	対象	投与例数(例)	用法・用量*	主な評価項目
		99CLL2E (DE)	I / II	B-CLL	16	1日1回 70、80、90 又は 100mg/m ² を2日間投与する。	安全性
		02CLLIII	III	B-CLL	296 本薬群：153 対照群：143	本薬群：28日間を1サイクルとし、1日1回 100mg/m ² を2日間投与する。	安全性
		94BP01	III	多発性骨髄腫	159 BP群：83 MP群：76	BP群：28日間を1サイクルとし、1日1回 150mg/m ² を2日間投与する。	安全性
		96BMF02/1	III	乳癌	354 BMF群：169 CMF群：185	BMF群：28日間を1サイクルとし、1日1回 120mg/m ² を2日間投与する。	安全性

B-CLL：B細胞性慢性リンパ性白血病、*：別に規定するものの他、21日間を1サイクルとして実施された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PKに関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

(1) 国内臨床試験（評価資料）

1) 第I相試験（5.3.3.2.1：20■001試験<20■年■月～20■年■月>）

治療歴を有する低悪性度 B-NHL 患者（目標症例数 9～12 例）を対象に、本薬の 2 日間連日投与時の忍容性及び PK の検討を目的とした非盲検試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 90 又は 120mg/m²を 1 回につき 60 分かけて、2 日間連日で点滴静注し、19 日間経過観察することとされた。また、経過観察終了後、継続投与基準を満たした場合には、同一用法・用量で最大 3 サイクルまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された 10 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除いた 9 例（90mg/m²：3 例、120mg/m²：6 例）が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

忍容性について、いずれの投与量においても「臨界毒性*」は認められず、最大耐量（Maximum Tolerated Dose: MTD）は推定されなかった。

安全性について、本試験期間中に死亡は認められなかった。

*：好中球数：500/mm³未満が 1 週間以上持続し、かつその期間内に 38℃以上の発熱を伴ったもの
血小板数：10,000/mm³未満又は血小板輸血を必要とする出血傾向を示したもの
その他の血液毒性：Grade4を示したもの。ただし、リンパ球減少、白血球分画（%）は除く
非血液毒性：Grade3 以上を示したもの

2) 第II相試験（5.3.5.2.1：20■002試験<20■年■月～20■年■月>）

治療歴を有する低悪性度 B-NHL 及び治療歴を有する MCL 患者（目標症例数 56 例：低悪性度 B-NHL 46 例、MCL 10 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 120mg/m²を 1 回につき 60 分かけて、2 日間連日で点滴静注し、19 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで繰り返し投与された。

本試験に登録された 69 例（低悪性度 B-NHL 58 例、MCL 11 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率（PR、CRu 及び CR の割合；NHL の国際ワークショップ判定基準（Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（以下、IWRC））（J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-53）は、下表のとおりであった。

安全性について、本試験期間中の死亡は認められなかった。

総合効果（FAS）（施設外効果委員会判定、IWRC）

病型	解析対象（例）	総合効果（例）	奏効率
----	---------	---------	-----

		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	n (%)	[95%CI]
全症例	69	27	19	17	6	0	0	63 (91.3)	[82.0, 96.7]
低悪性度 B-NHL	58	20	18	14	6	0	0	52 (89.7)	[78.8, 96.1]
MCL	11	7	1	3	0	0	0	11 (100)	[71.5, 100.0]

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能

(2) 海外臨床試験（参考資料）

1) 第Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：SDX-105-01 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

リツキシマブに治療抵抗性の低悪性度B-NHL患者 76 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 120mg/m²を 2 日間連日投与後、19 日間休薬された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 230 日以内の死亡は 8 例認められた。死因は疾患進行 5 例、急性腎不全、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病各 1 例であり、疾患進行を除く 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第Ⅲ相試験（5.3.5.4.3：SDX-105-03 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

リツキシマブに治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 患者 100 例を対象に、SDX-105-01 試験と同一用法・用量で投与された非盲検非対照臨床試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 3 例認められた。死因は疾患進行、びまん性肺胞出血、慢性閉塞性肺疾患の増悪各 1 例であり、疾患進行 2 例、疾患進行に伴う全身状態の悪化、心肺停止各 1 例以外は本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 第Ⅱ相試験（5.3.5.4.2：SDX-105-02 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

再発の低悪性度B-NHL及び再発のMCL患者 67 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 90mg/m²とリツキシマブ 375mg/m²が併用投与された非盲検非対照臨床試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 2 例認められた。死因は中毒性表皮壊死融解症及びコンパートメント症候群／肺水腫各 1 例であり、中毒性表皮壊死融解症の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 第Ⅲ相試験（5.3.5.4.4：93BOP01 試験＜19■年■月～19■年■月＞）

低悪性度 NHL（中心芽胞／中心細胞性リンパ腫、中心細胞性リンパ腫及びリンパ形質細胞性免疫細胞腫）患者を対象に、COP レジメン（シクロホスファミド（CY）、ビンクリスチン硫酸塩（VCR）、プレドニゾロン（PSL）の併用）と、COP レジメンの CY を本薬に変更した BOP レジメンの非盲検無作為化比較試験が海外 20 施設で実施された。

用法・用量は、COP レジメンは、21 日間を 1 サイクルとして、CY 400mg/m²を第 1 日目から 5 日間連日、VCR 2mg を第 1 日目、PSL 100mg/m²を第 1 日目から 5 日間連日で、静注することとされた。また、BOP レジメンは、21 日間を 1 サイクルとして、COP レジメンの CY に変えて、本薬 70mg/m²を、第 1 日目から 5 日間連日で静注することとされた。なお、本薬の投与量は 25 例登録後に COP 群と血小板数減少の発現率を同程度とするため、治験実施計画書変更によって 60mg/m²/日に減量された。

本試験に登録された 164 例（COP 群 81 例、BOP 群 83 例）のうち、4 例が疾患進行又は有害事象のために投与群を途中で変更（BOP 群→COP 群 3 例、COP 群→BOP 群 1 例）され、うち変更後被験薬が投与されなかった BOP 群→COP 群の 1 例を除いたのべ 167 例（COP 群 84 例、BOP 群 83 例）が安全性評価対象とされた。

安全性について、治験期間中に 47 例（BOP 群 21 例、COP 群 26 例）の死亡が認められた。BOP 群における死因は、疾患進行 12 例、治療関連とされた感染症、肺炎、二次性悪性腫瘍各 1 例及び詳細不明 6 例で、治療関連とされた感染症及び肺炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 第Ⅰ相試験（5.3.5.4.6：98B03 試験＜19■年■月～20■年■月＞）

悪性腫瘍患者で腎機能・肝機能正常患者 13 例、肝機能障害患者 12 例及び腎機能障害患者 12 例を対象に、本薬 40mg/m²から 150mg/m²までが投与された。治験期間中の死亡例は 4 例認められ、死因は疾患進行 2 例、気管支肺炎及び不明各 1 例であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

6) 第 I 相試験 (5.3.5.4.5 : BE04 試験<20 年 月~20 年 月>)

胆管癌患者 6 例を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 140mg/m²を第 1 サイクルの 1 日目に投与し、第 2~4 サイクルでは第 1 日目及び第 2 日目に 100mg/m²が連日投与された。投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は 3 例に認められたが、死因は不明である。

7) 第 I 相試験 (5.3.5.4.7 : 20BEN D1 試験<20 年 月~20 年 月>)

固形癌患者 26 例を対象に、本薬 160mg/m²から 280mg/m²まで投与された。投与期間中又は追跡期間中の死亡は 8 例に認められ、死因は疾患進行 5 例、呼吸不全/状態悪化、ECG 異常、不明各 1 例であった。このうち疾患進行、ECG 異常及び不明各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

8) 第 I 相試験 (5.3.5.4.8 : 20BEN03 試験<20 年 月~20 年 月>)

固形癌患者 15 例を対象に、本薬 120mg/m²から 180mg/m²までが投与された。投与期間中又は追跡期間中の死亡は 3 例に認められ、死因は敗血症、疾患進行、疾患進行（高度の全身状態悪化）各 1 例であった。このうち敗血症及び疾患進行（高度の全身状態悪化）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

9) 第 I 相試験 (5.3.5.4.9 : 98B02 試験<19 年 月~19 年 月>)

固形癌患者 19 例を対象に、本薬 100mg/m²から 180mg/m²までが投与された。本治験期間中に、死亡が 1 例認められたが、死因は不明である。

10) 第 I 相試験 (5.3.5.4.10 : 98B02W 試験<19 年 月~ 月>)

固形癌患者 12 例を対象に、本薬 60mg/m²から 80mg/m²までが投与された。投与期間中又は追跡期間中に疾患進行による死亡が 4 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

11) 第 I / II 相試験 (5.3.5.4.11 : 99CLL2E (BG) 試験<20 年 月~20 年 月>)

B細胞性慢性リンパ性白血病（以下、B-CLL）患者 15 例を対象に、100mg/m²から 120mg/m²までが投与された。投与期間中又は治験薬最終投与 90 日以内に 1 例が肺炎、貧血及び発熱で死亡したが、本薬との因果関係は否定された。

12) 第 I / II 相試験 (5.3.5.4.12 : 99CLL2E (DE) 試験<20 年 月~20 年 月>)

B-CLL患者 16 例を対象に、本薬 70mg/m²から 100mg/m²までが投与された。投与期間中又は治験薬最終投与 90 日以内の死亡は 4 例認められ、死因は肺炎/中毒性巨大結腸症による臓器機能不全、疾患進行、真菌性敗血症による多臓器不全、顆粒球減少を伴う心血管状態の悪化各 1 例であった。いずれも、本薬との因果関係は報告されなかった。

13) 第 III 相試験 (5.3.5.4.13 : 02CLLIII 試験<20 年 月~20 年 月>)

B-CLL患者 298 例のうち、154 例に本薬 100mg/m²が投与された。本薬投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡は 20 例認められ、死因は疾患進行 8 例、不明 3 例、Cerebral insult 2 例、心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患/呼吸困難/急性心肺不全、心突然死、自動車事故、脳血管虚血、頭蓋内出血及び突然死各 1 例であった。いずれの死亡も本薬との因果関係は否定された。

14) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.14 : 94BP01 試験<19■年■月~19■年■月>)

多発性骨髄腫 (以下、MM) 患者 131 例のうち、68 例に本薬 150mg/m²が投与された。本薬投与期間中又は追跡期間中の死亡は 34 例認められ、死因は疾患進行 23 例、壊死性膵炎、急性心筋梗塞、敗血症、抗凝固薬による重度の脳出血、結核による敗血症、続発性抗体欠損症による異型性肺炎、肺炎、心不全、非血縁者間同種骨髄移植後の移植片対宿主病、不明及び現疾患との関連が不明各 1 例であった。このうち疾患進行 2 例、肺炎、非血縁者間同種骨髄移植後の移植片対宿主病各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

15) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.15 : 96BMF02/1 試験<19■年■月~20■年■月>)

転移性乳癌患者 354 例のうち、169 例に本薬が投与された。本薬投与期間中又は追跡期間中の死亡は 21 例認められ、死因は疾患進行 11 例、心不全及び心停止各 2 例、心血管の偶発事象、突然死、脳梗塞、肺塞栓症、肝血腫及び不明各 1 例であった。このうち心不全及び心停止各 2 例、疾患進行、心血管の偶発事象、突然死、脳梗塞、肺塞栓症、肝血腫及び不明各 1 例の死因について、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) その他

申請時点で実施中であった、中高悪性度 B-NHL 患者を対象に、リツキシマブに本薬を併用投与した時の安全性を確認することを目的とした、非盲検非対照の国内第Ⅰ相試験 (20■002 試験<20■年■月~20■年■月>) の概要が、安全性に係る参考資料として提出された。

用法・用量は、リツキシマブ 375mg/m²を 1 日 1 回 (Day 1) 点滴静注し、本薬 90 又は 120mg/m²を 1 回につき 60 分かけて 2 日間 (Day 2 及び Day 3) 連日点滴静注して、18 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとされた。

安全性について、本試験に登録された 9 例全例が安全性解析対象とされ、本治験期間中に死亡は認められなかった。

<審査の概略>

以下の記載においては、特段の記載をしない限り、「低悪性度 B-NHL」はいわゆる indolent B cell lymphoma (臨床経過として、緩徐に進行する B-NHL) を示す。また、本報告書では、2008 年世界保健機関 (WHO) 分類における組織型として、低悪性度 B-NHL を以下の 1) ~ 6) とし、MCL は低悪性度 B-NHL には含めずに記載する。

- 1) small lymphocytic lymphoma (SLL)
- 2) lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
- 3) splenic marginal zone lymphoma (SMZL)
- 4) extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type (MALT)
- 5) nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL)
- 6) follicular lymphoma (FL)

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL を対象とした国内第Ⅱ相試験 (20■002 試験) と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、参考資料として提出された海外臨床試験のうち、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL を対象に、申請用法・用量と同一の用法・用量にて有効性及び安全性が検討された、第Ⅱ相試験 (SDX-105-01 試験) 及び第Ⅲ相試験 (SDX-105-03 試験) の成績は、本薬の有効性及び安全性を補完する情報として評価することとした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL に対する、本薬の有効性は期待されると判断した。

1) 有効性評価について

申請者は、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (20■001 試験) 及び第 II 相試験 (20■002 試験) の結果、本薬は当該患者に対する高い臨床的有用性を有する薬剤であると考えられたことから、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 17 年 11 月 1 日、薬食審査発第 1101001 号) の「3) 承認申請時の第 III 相試験成績の提出」の項の内容も踏まえ、第 II 相試験である 20■002 試験を主な評価資料とした承認申請を行うこととした、と説明している。

機構は、本薬の有効性について、20■002 試験を中心に以下のように検討した。

20■002 試験では、主要評価項目に設定された IWRC に基づく総合効果の奏効率について、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する期待奏効率はそれぞれ 55% 及び 40%、閾値奏効率はそれぞれ 35% 及び 15% と設定されていた。

20■002 試験の結果、IWRC に基づく総合効果の奏効率は 90% を超えており、MCL では 11 例全例に奏効が得られた (下表)。

総合効果 (IWRC)

分類	例数	CR (%)	CRu (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	奏効例 (奏効率、%) [95%CI]
全病型	69	27 (39.1)	19 (27.5)	17 (24.6)	6 (8.7)	0	0	63 (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)	0	0	52 (89.7) [78.8, 96.1]
MCL	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	0	0	11 (100) [71.5, 100.0]

機構は、現時点では、臨床試験等における腫瘍縮小効果の判定基準として、PET 検査や免疫組織化学等を用いた骨髄検査による寛解評価を規定した「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」(Revised RC, J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) が国内外で広く使用されていると考え、副次評価項目として設定された当該基準による奏効率も確認した結果、判定基準の差異により本薬の奏効率が大きく異なることはないことを確認した (下表)。

総合効果 (Revised RC)

分類	例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	奏効例 (奏効率、%) [95%CI]
全病型	69	39 (56.5)	25 (36.2)	4 (5.8)	1 (1.4)	0	64 (92.8) [83.9, 97.6]
低悪性度 B-NHL	58	31 (53.4)	22 (37.9)	4 (6.9)	1 (1.7)	0	53 (91.4) [81.0, 97.1]
MCL	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	0	11 (100) [71.5, 100.0]

また、20■002 試験の追跡調査結果より、低悪性度 B-NHL 58 例については観察期間中央値 (最短、最長) 352.9 日 (39 日、546 日) に 19 例の増悪が、MCL 11 例については観察期間中央値 (同) 378.3 日 (53 日、525 日) に 2 例に増悪が認められた。現時点では、いずれの病型とも PFS の中央値の算出には至っていないが、1 年無増悪生存率は全病型で 73.6%、低悪性

度B-NHLでは70.4%、またMCLでは90.0%が確認されたことは、本薬の奏効率の結果を支持するものと、機構は考える。

なお、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL に対する他の抗悪性腫瘍剤の有効性について、以下の点を確認した。

再発又は難治性の低悪性度B-NHL及び再発又は難治性のMCLに対する直近 5 年の既承認薬の奏効率は、リツキシマブではそれぞれ 60.7% (37/61 例) 及び 46.1% (6/13 例)、クラドリンではそれぞれ 55.9% (19/34 例) 及び 50.0% (2/4 例)、フルダラビン (錠剤) ではそれぞれ 65.2% (30/46 例) 及び 16.7% (1/6 例)、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) (以下、 ^{90}Y イブリツモマブ チウキセタン) ではそれぞれ 84.8% (28/33 例) 及び 50.0% (1/2 例) であった。また、NCI-PDQ[®] (2009/8/28 版) には、再燃した低悪性度B-NHL患者では、リツキシマブにより 40~50%の奏効率が得られることが、またCecil medicine 23th edition (pp1415) では、再発る胞性リンパ腫ではリツキシマブにより 50~60%の奏効率が得られるが、完全寛解率は 10%未満に過ぎないことが、それぞれ記載されている。

機構は、本薬の有効性について、上記の臨床試験成績等を踏まえて総合的に評価した結果、20■002 試験成績は、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL に対する本薬の高い臨床的有用性を推測させるものであると判断した。

なお、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の臨床的有用性をより明確にする目的の臨床試験として、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL を対象とした第Ⅲ相試験が実施中である (「(8) 実施中の臨床試験について」の項参照)。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬に特徴的な有害事象として、血液毒性 (骨髄抑制)、感染症、過敏症反応、皮膚毒性、腫瘍崩壊症候群 (以下、TLS)、二次性悪性腫瘍があり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考え。

上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたっては、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、検討された日本人での安全性情報は限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

1) 本薬に特徴的な有害事象について

機構は、本薬の安全性について、以下のように本薬に特徴的な事象別に検討した。

①血液毒性 (骨髄抑制) について

20■002 試験における血液毒性として、リンパ球減少 68 例 (98.6%)、好中球/顆粒球数減少 62 例 (89.9%)、CD4 陽性細胞数減少 54 例 (78.3%)、白血球数減少 67 例 (97.1%)、血小板数減少 52 例 (75.4%)、ヘモグロビン減少 46 例 (66.7%)、溶血 1 例 (1.4%) が認められ、うち、Grade4 以上の血液毒性は、リンパ球減少 50 例 (72.5%)、好中球/顆粒球数減少 33 例 (47.8%)、CD4 陽性細胞数減少 26 例 (37.7%)、白血球数減少 8 例 (11.6%)、血小板数減少 4 例 (5.8%)、ヘモグロビン減少 2 例 (2.9%) であった。

本薬の投与延期に至った有害事象のうち血液毒性は、Grade3 以上の好中球数減少 (次サイクル開始基準を満たさない「好中球数: 1,000/mm³未満」に該当) が第 2、3、4、5、6 サイクルで各々 3/64、11/50、7/41、7/35、8/29 例、Grade2 以上の血小板減少 (次サイクル開始基準を満たさない「血小板数: 75,000/mm³未満」に該当) が第 2、3、4、5 サイクルで各々 1/64、1/50、2/41、2/35 例であった。本薬の減量に至った有害事象のうち血液毒性は、血小

板数減少（血小板数：1,000/mm³未満、又は血小板輸血を必要とする傾向を示した）が第5サイクルに発現した1/35例のみであった。

また、本薬の投与中止に至った有害事象のうち血液毒性は、好中球数減少9例（13.0%）、好中球数減少／白血球数減少3例（4.3%）、血小板数減少2例（2.9%）、白血球数減少1例（1.4%）であった。なお、これらの有害事象はいずれも、本薬の投与中止、当該事象に対する治療及び経過観察により回復した。

また、海外臨床試験（SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験の併合）における血液毒性の発現状況は、下表のとおりであった。

血液毒性（SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験）			
	例数	例数（%）	
		全 Grade	Grade4
白血球数減少	176	166（94.3）	18（10.2）
好中球絶対数減少	173	148（85.5）	41（23.7）
リンパ球絶対数減少	173	171（98.8）	121（69.9）
ヘモグロビン減少	176	165（93.8）	3（1.7）
血小板減少	176	152（86.4）	13（7.4）

機構は、本薬投与後にリンパ球、好中球、CD4 陽性細胞数、血小板及びヘモグロビンの減少が認められているものの、適切な投与延期・休薬を行うことによって治療継続が可能であり、投与中止に至った症例についても当該事象に対する治療及び経過観察によって回復性があることから、本薬による血液毒性は臨床試験と同様の管理を行うことによって、忍容可能と考える。

②感染症について

20■002 試験では、感染に関連する有害事象として、ヘルペスウイルス感染3例（4.3%）、帯状疱疹2例（2.9%）、口腔感染、インフルエンザ、咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、口腔カンジダ症、外陰部膺カンジダ症、水痘、肺炎各1例（1.4%）が認められた。

機構は、本薬投与により、Grade4 のリンパ球減少が72.5%（50/69例）と高率に認められることから、リンパ球減少に伴う易感染性の特徴であるウイルス感染症や真菌感染症の発現率、及び当該感染症に対する予防の必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験（SDX-105-01 及び SDX105-03 試験）では、ウイルス感染症やニューモシスチス肺炎を含む真菌感染症の予防を規定しておらず、ST 合剤及びアシクロビルの予防投与はそれぞれ1/176例（0.5%）及び12/176例（6.8%）にのみ施行されていたが、国内20■002試験では、当該薬剤の予防投与を推奨した結果、それぞれ62/69例（89.9%）及び52/69例（75.4%）に実施された。また、国内及び海外の臨床試験において、ヘルペスウイルス感染はそれぞれ4.3%（3/69例）及び4.0%（7/176例）、帯状疱疹はそれぞれ2.9%（2/69例）及び10.2%（18/176例）、ニューモシスチス肺炎はそれぞれ0%（0/69例）及び1.1%（2/176例）に認められ、帯状疱疹の発現率が国内20■002試験より若干高かったものの、ST 合剤及びアシクロビルの予防投与の有無でウイルス感染症及びニューモシスチス肺炎の発症頻度に大きな差はないと考える。なお、海外臨床試験では、ヘルペスウイルス感染又は帯状疱疹について、本薬の投与サイクル数に応じて発現率が高くなる傾向は認められず、また当該事象の既往歴の有無とウイルス感染再発との間に明らかな関連は見出されなかった（下表）。

海外臨床試験における治療サイクル毎のウイルス感染症発現状況（件数）

試験名		Cycle 1 (N=76)	Cycle 2 (N=70)	Cycle 3 (N=62)	Cycle 4 (N=53)	Cycle 5 (N=44)	Cycle 6 (N=34)	Cycle 7 (N=14)	Cycle 8 (N=11)	Cycle 9 (N=4)
SDX-105-01 試験	Herpes simplex	—	—	—	—	1	—	—	—	—
	Herpes zoster	—	—	—	1	4	—	—	—	1
試験名		Cycle 1 (N=100)	Cycle 2 (N=95)	Cycle 3 (N=86)	Cycle 4 (N=82)	Cycle 5 (N=71)	Cycle 6 (N=60)	Cycle 7 (N=21)	Cycle 8 (N=18)	
SDX-105-03 試験	Herpes simplex	—	2	—	4	—	1	—	—	
	Herpes zoster	3	—	2	1	3	3	1	1	

海外臨床試験におけるウイルス感染症の既往歴を有する症例におけるウイルス感染症発現状況

試験名	既往歴（例）	試験中に再発が確認された症例（例）
SDX-105-01 試験	Herpes zoster（1）	—
	Herpes zoster（9）	Herpes zoster（1）、Herpes simplex（1）
SDX-105-03 試験	Herpes Infection（1）	—
	Herpes genitalis（1）	—
	Vaginal herpes/shingles（1）	Herpes simplex（1）

以上より、感染予防又は再発予防として ST 合剤やアシクロビル等の投与を全例に推奨する必要はないと考えるが、患者の観察を十分に行い、異常が認められる場合には本薬の投与を中止する等、適切な処置を行うよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本薬によるリンパ球減少が、真菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎及びウイルス感染症の発症や重篤化に与える影響に関しては懸念されるものの、現時点で、十分に明らかにされていないと考える。また、当該薬剤による予防投与が実施されていた国内臨床試験においてもヘルペスウイルス感染、带状疱疹等が認められること、ST 合剤の短期間の予防投薬の後、間質性肺疾患（以下、ILD）を発症し死亡した国内症例では、経過中に β -D グルカンの著増が認められ（20→101.7pg/mL）、画像所見等から、ニューモシスチス肺炎であった可能性が指摘されていることから、予防投与を必須とするまでの根拠は得られておらず、至適な予防投与開始時期や予防法も不明であると考え。しかしながら、当該事象に対しては十分に注意喚起が必要であると考え。

また、国内臨床試験の併合解析（78 例）において、Grade3 以上のリンパ球減少（91.0%）及び CD4 陽性リンパ球減少（64.1%）が認められ、海外臨床試験ではサイトメガロウイルス肺炎による死亡例が認められていること、リンパ球減少に伴うサイトメガロウイルス等のウイルス感染症に対しても、血清学的診断や CT 検査等により早期発見及び迅速な対応がなされるように、十分な注意喚起が必要と考える。

更に、本薬により重篤な好中球減少が発現すること、及び海外臨床試験では発熱性好中球減少（6.3%、11/176 例）が認められ、好中球減少に伴う敗血症による死亡例（0.6%、1/176 例）も認められていることから、好中球減少に伴う感染症に関しても、適切な対応がなされるように、十分な注意喚起及び情報提供が必要と考える。

③過敏症反応について

機構は、海外の自発報告において、重度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応が 7 例報告されていることから、当該有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20■002 試験において、アレルギー反応／過敏症は 3 例（4.3%）に認められ、重症度はいずれも Grade2 であった。アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応は国内では認められていないものの、本薬の投与中又は投与直後に発熱、悪寒、そう痒症、発疹等の過

敏症反応が発現した場合にはアナフィラキシー様反応として注意喚起することが妥当と考え、添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に重篤な過敏症反応の発現例が報告されていることについて、添付文書のみならず、情報提供用資材も用いて医療現場に適切に周知すべきと考える。また、発熱、悪寒、そう痒症、発疹等の過敏症反応の発現する時期（サイクル数）や国内臨床試験で実施された処置、予防法等に関する情報についても情報提供用資材等で適切に情報提供する必要があると考える。

④皮膚毒性について

20■002 試験では、「皮膚及び皮下組織障害」が 40 例（58.0%）に発現し、最も発現率の高かった有害事象は、発疹 29 例（42.0%）であった。

機構は、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）等の重篤な皮膚障害の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

SJS 及び TEN は、国内外の臨床試験では認められていないが、臨床研究で 3 例、海外製造販売後の安全性情報として 6 例報告されており、疾患の内訳は NHL 5 例、CLL 3 例、不明 1 例であった。当該事象の転帰は、死亡、回復各 2 例、改善 1 例、不明 4 例であった。いずれの症例も本薬とアロプリノールが併用されていたことから、SJS 及び TEN の原因として、いずれかの薬剤又は両剤による可能性が考えられる。以上より、本薬とアロプリノールを併用する場合には、重度の皮膚毒性発現のリスクが高まる可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、本薬投与後に発現した SJS 及び TEN が、本薬又はアロプリノールのいずれに起因したのかは不明であるが、現時点では、アロプリノール非併用例での当該事象の発現は報告されていないことを確認した。ただし、本薬非併用下でのアロプリノールの当該事象の発現状況との厳密な比較は困難であることから、本薬とアロプリノールとの併用により当該事象のリスクが高くなるか否かは、提示された回答からは不明であると考え。製造販売後には、これまでに報告されている当該事象の発現状況、発現例における併用薬剤の内容等を的確に情報提供及び注意喚起するとともに、引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合は適切に注意喚起等を行う必要があると考える。

⑤腫瘍崩壊症候群（TLS）について

国内臨床試験では TLS は発現しなかったが、海外の CLL 又は NHL を対象とした臨床試験では、10 例に発現が認められ、全て重篤とされた。転帰は、1 例（CLL 症例）が死亡し、他 9 例は回復した。また、海外の CLL 又は NHL を対象とした製造販売後の自発報告では、TLS が 8 例報告され、回復 2 例、死亡（低悪性度 NHL 症例）、未回復各 1 例、不明 4 例であった。

機構は、TLS について、以下のように考える。

国内臨床試験では TLS は認められていないが、海外では TLS による死亡例が認められていること、TLS は発症すると重篤化することが少なくないことから、TLS について適切に情報提供し、TLS の高リスク症例に対しては、十分な補液と利尿等の支持療法の実施を含めて注意喚起する必要があると考える。なお、国内 20■002 試験では、TLS に対する支持療法が施行された 25 例中 24 例にアロプリノールが投与されていたものの、重篤な皮膚毒性は認められていないこと、及び本薬との併用が皮膚毒性の発現リスクを高めるか否かは不明であると考えことから（「④皮膚毒性について」の項参照）、現時点では、アロプリノールとの併用を一律に制限する必要はなく、他の TLS に対する治療薬を使用することも念頭に置き、リスク・ベネフィットを考慮した上で、アロプリノールを使用することは

可能であると考え。また、TLS の発現状況、TLS に対する支持療法の実施状況等については、製造販売後にも引き続き情報収集すべきと考える。

⑥二次性悪性腫瘍の発現リスクについて

機構は、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況、及び本薬による二次性悪性腫瘍の発現に対する注意喚起の必要性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験等における二次性悪性腫瘍の発現例として、以下の報告が認められた。

- ・ 海外 SDX-105-01 試験では、二次性悪性腫瘍として、骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）2 例及び慢性骨髄単球性白血病（以下、「CMML」）1 例が認められた。当該症例の本薬最終投与から二次性悪性腫瘍発現までの期間は短いこと（MDS：180、220 日、CMML：31 日）、及び化学療法既治療例であったことを考えると、本薬投与との関連性は判定できない。
- ・ 海外 SDX-105-03 試験では、MDS と扁平上皮癌（以下、「SCC」）が各 1 例認められた。当該 2 例は化学療法歴を有していた。MDS は、試験開始 470 日目（本薬最終投与 334 日後）に本薬に関連すると判断された Grade3 の MDS が認められた。SCC は、試験開始 185 日目に左耳の SCC が確認された。
- ・ 海外 SDX-105-02 試験では、基底細胞癌の既往がある症例に、試験開始 29 日目に SCC の発現が確認されたが、本薬には関連しないと判断された。
- ・ 海外 93BOP01 試験では、試験終了後に二次性悪性腫瘍による死亡が 2 例認められ、死因は急性骨髄性白血病及び非小細胞肺癌であった。
- ・ CLL 患者を対象とした海外 02CLLIII 試験では、本薬最終投与 363 日後に気管支癌が 1 例認められた。
- ・ 海外製造販売後の安全性情報として、MDS の自発報告が 1 例あり、本薬投与と関係しているかもしれないと評価されている。

以上より、二次性悪性腫瘍と本薬投与との関連性を判定することは困難であるが、非臨床試験から本薬の発がん性が示されていること（「3. (iii) <提出された資料の概略> (4) がん原性試験」の項参照）を考慮すると、本薬と二次性悪性腫瘍の因果関係は否定できないため、添付文書にて、二次性悪性腫瘍の発現に関する注意喚起を行う。

機構は、二次性悪性腫瘍の発現リスクについて、以下のように考える。

二次性悪性腫瘍が発現した症例は、他の抗悪性腫瘍薬による前治療歴を有していること、及び悪性リンパ腫では他の悪性腫瘍が併発しやすいことから（Br J Cancer 2005; 93: 159-66）、上記の二次性悪性腫瘍が本薬に起因するものであるか否かは、明確ではないと考える。しかしながら、アルキル化剤により一般的にtherapy-related myeloid neoplasmsは曝露後 5～10 年で発現する（WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues 4th edition Lyon 2008）ことが知られているが、本薬の海外臨床試験（SDX-105-01 試験及びSDX-105-03 試験）では、2 年以内に 4/176 例（2.3%）の症例でMDS/CMMLの発生を認めており、現時点では、本薬による二次性悪性腫瘍の発生リスクは既存のアルキル化剤に比して高い可能性があると考え。したがって、製造販売後には、本薬投与後の二次性悪性腫瘍の発現について注意喚起及び当該事象に関連する情報収集を行い、得られた情報に基づいてさらなる注意喚起等を行う必要があると考える。

⑦QT/QTc 間隔延長について

機構は、海外 20BEN DI 試験において、QT 延長が認められ死亡した症例が存在すること、国内 20■002 試験においても QT 延長が 10.1%（7/69 例）に認められたことから、本薬の QT/QTc 間隔延長リスクについて考察し、注意喚起する必要があるか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

20BEN DI試験の症例では、本薬投与前には心電図異常を認めなかったが、本薬 280mg/m² 投与後 8 日に、心電図異常（非特異的T波の偏位とQT間隔の延長、それに続くST偏位）が発現し、Grade2 の虚血と診断されたが、CK-MB及びASTは正常であった。本薬 280mg/m² の 2 回目投与後にも、投与当日に心電図異常（ST間隔及びT波）がGrade2 の虚血と診断され、投与後 7 日には心電図の前外側壁の虚血所見が再度観察された。本薬投与 2 回目以降に、Grade3 の顆粒球減少及び白血球減少、並びにGrade2 の間欠熱及び喀痰を伴う咳嗽が発現し、虚血診断後 50 日目に死亡した。

また、20■002 試験で報告された 7 例の QT 延長の重症度は、Grade2 が 1 例、Grade1 が 6 例であり、すべて軽快又は回復した。

さらに、国内 20■001 試験では、心臓の再分極に対する本薬の影響について、QT/QTc評価試験に準じて、事後解析がなされた。計 48 回の本薬投与時の心電図として、T_{max}付近での計測を含む計 130 件が評価された結果、QT/QTc値の平均値ではいずれの時点においても治療前と比較して有意な変化はみられなかった。また、60ms以上の延長又はQTc値 500ms 超と定義した「顕著な影響」は、のべ 27 例（投与サイクル数 72、本薬曝露の回数 146 回）では 1 件も認められず、投与後のQTcの最大値は 455msであった。

以上から、本薬投与による心臓の再分極を変化させるリスクについては、検討例数が少ないものの、*torsades de pointes* (TdP) の発生に繋がる等の顕著な影響はないと考える。

機構は、現時点で得られている情報からは、本薬による QT 間隔延長が TdP に繋がるか否かは不明であると考えるが、国内臨床試験で認められた QT 間隔延長は、すべて Grade2 以下であり、多くは Grade1 の軽度のものであったこと、及び海外でも突然死や心室細動等の致死的な不整脈の報告は少ない（1 件）ことから、本薬投与全例に定期的な心電図検査を必須とする必要はないと考える。ただし、海外で実施中の QT/QTc 評価試験成績については、結果が得られ次第、遅滞なく適切に情報提供する必要があると考える。

2) その他

①血管外漏出を含む皮膚及び皮下組織障害について

機構は、血管外漏出時の有害事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験において重篤な血管外漏出が 2 例認められたが、国内外の臨床試験では、血管外漏出後に難治性潰瘍を生じた症例は認められていない。しかし、海外の製造販売後の自発報告として、皮膚壊死を生じた症例が 1 例報告されていることから、投与時の血管外漏出に対して、①血管外への漏出により、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こし得ること、②血管外に漏出した場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと、③血管外へ漏出しないよう（注意して）投与を行うことを注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

②海外臨床試験においてのみ認められた有害事象について

申請用法・用量で検討された海外臨床試験（SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験）で認められ、国内臨床試験（20■001 試験及び 20■002 試験）では認められなかった有害事象（SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験併合）は、胃食道逆流性疾患 11/176 例（6.3%）、尿路感染 17/176 例（9.7%）及び脱水 24/176 例（13.6%）であり、うち Grade3 以上の事象は、尿路感染 4/176 例（2.3%）及び脱水 8/176 例（4.5%）であった。

機構は、国内臨床試験の症例数は限られていることから、国内臨床試験では認められず海外臨床試験においてのみ認められた有害事象についても適切に情報提供し、当該事象の発現に十分留意する必要があると考える。

③非臨床試験から懸念される有害事象について

本薬の非臨床試験の結果、本薬の血圧、腎臓及び中枢神経系への影響が示唆されている。

血圧への影響について、20■001試験/20■002試験併合（120mg/m²投与例）では高血圧が1例（Grade1）、低血圧が5例（Grade1：4例、Grade2：1例）認められ、SDX-105-03試験ではGrade4の高血圧が被験者の1例に、Grade3及び4の低血圧が各2例認められた。SDX-105-01試験では血圧に関する有害事象は認められなかった。

腎及び尿路障害について、20■001試験/20■002試験併合（120mg/m²投与例）、SDX-105-01試験及びSDX-105-03試験における発現率は、それぞれ7.7%（6/78例）、3.9%（3/76例）及び4.0%（4/100例）であり、このうちGrade3以上の事象はそれぞれ0%（0/69例）、1.3%（急性腎障害1例）及び1.0%（急性腎障害/水腎症1例）であった。

また、国内外の臨床試験における神経系障害及び精神障害の発現率は下表のとおりであった。

国内外の神経系障害及び精神障害の発現例数（%）

	20■001試験/20■002試験併合* (N=78)		SDX-105-01試験 (N=76)		SDX-105-03試験 (N=100)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害	38 (48.7)	0	30 (39.5)	1 (1.3)	54 (54.0)	7 (7.0)
精神障害	12 (15.4)	0	20 (26.3)	1 (1.3)	33 (33.0)	0

*：120mg/m²投与例

機構は、臨床試験においては、Grade3以上の高血圧、低血圧、腎障害、神経系障害及び精神障害は殆ど認められておらず、現時点では、特段の注意喚起は必要ないと考える。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の低悪性度B-NHLに対しては、リツキシマブ併用の化学療法が一般的であり、フルダラビン、クラドリビン等とリツキシマブが併用される他、⁹⁰Yイブリツモマブ、チウキセタン等の治療が行われている。しかしながら、現時点では、標準的な治療法は確立しておらず、いずれも治療選択肢の一つと位置付けられている。また、再発又は難治性のMCLについても、リツキシマブ併用の化学療法が一般的であり、フルダラビン、クラドリビン等とリツキシマブが併用されているものの、標準的な治療法は確立されていない。非対照試験である国内第Ⅱ相試験（20■002試験）からは、他剤と比較した本薬の臨床的位置付けを明確にすることは困難であるが、本薬は再発又は難治性の低悪性度B-NHL及び再発又は難治性のMCLの新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、国内外の診療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (version 2. 2010)（以下、NCCNガイドライン）、造血細胞移植ガイドライン）及び標準的な教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition、Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition、三輪血液学 第3版 文光堂）において、①再発又は難治性の低悪性度B-NHLに対する治療として、リツキシマブを含む併用化学療法、⁹⁰Yイブリツモマブ、チウキセタン、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法等が記載されていること、②再発又は難治性の低悪性度B-NHLのうち、SMZLについては本薬とリツキシマブとの併用投与が挙げられているが、他の病理組織型に対しては本薬に関する記載はないこと、③再発又は難治性のMCLに対しては、本薬単独投与、本薬、クラドリビン、サリドマイド等とリツキシマブとの併用投与等が記載されていること、④いずれの組織型に対しても標準的とされる治療法は記載されていないことを確認した。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL を対象とした本薬と既存治療との比較臨床試験は実施されていないことから、本薬と既存治療との臨床的位置付けは明確ではないと考える。ただし、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の検討結果等を踏まえ、総合的に検討した結果、本薬の単独投与は、高い臨床的有用性を推測させるものであると判断したことから、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

(5) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」における検討結果に加え、以下の検討内容を踏まえ、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」とすることが適切であると判断した。

1) 本薬の投与対象となる病理組織型について

機構は、提出された臨床試験における病理組織型別の有効性について、以下の内容を確認した。

組織型別腫瘍縮小効果 (IWRC 基準)

WF 分類	WHO 分類	国内試験		海外試験	
		2014-001 試験	2014-002 試験	SDX-105-01 試験	SDX-105-03 試験
small lymphocytic	small lymphocytic lymphoma	0 例	2/3 例 (66.7%)	8/12* ¹ 例 (66.7%)	15/21* ¹ 例 (71.4%)
small lymphocytic, plasmacytoid	lymphoplasmacytic lymphoma	0 例	1/1 例 (100%)	1/1* ² 例 (100%)	1/1* ² 例 (100%)
該当なし (small lymphocytic)	splenic marginal zone B-cell lymphoma	0 例	0 例	0 例	0 例
該当なし (small lymphocytic, plasmacytoid, diffuse small cleaved) small lymphocytic, plasmacytoid; follicular or diffuse small cleaved cell; follicular or diffuse mixed small and large cell	extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	0 例	1/1 例 (100%)	2/2* ³ 例 (100%)	7/9 例 (77.8%)
	nodal marginal zone B-cell lymphoma	0 例	1/1 例 (100%)		6/7 例 (85.7%)
follicular, predominantly small cleaved, mixed, predominantly large, or small non-cleaved cell	follicular lymphoma	7/8 例 (87.5%)	47/52 例 (90.4%)	37/46* ⁴ 例 (80.4%)	46/62* ⁴ 例 (74.2%)
diffuse, small cleaved cell	mantle cell lymphoma	1/1 例 (100%)	11/11 例 (100%)	0 例	0 例
transform した diffuse large B cell lymphoma		0 例	0 例	10/15 例 (66.7%)	0 例
合計		8/9 例 (88.9%)	63/69 例 (91.3%)	58/76 例 (76.3%)	75/100 例 (75.0%)

*1 : Diffuse small lymphocytic lymphoma、*2 : Lymphoplasmacytoid/Waldenstrom's macroglobulinemia、*3 : Marginal zone lymphoma、*4 : Follicle center cell lymphoma, follicular

機構は、以下のように考える。

①NCCN ガイドラインでは、SMZL に対する二次治療として、本薬を用いた治療が選択肢として挙げられていること、②当該疾患の発生数と病理組織学的分類毎の発生割合を考慮すると、臨床試験において極めて希な組織型を含め、低悪性度 B-NHL のすべての組織型に対する有効性及び安全性をそれぞれ検討することは極めて困難であると考えられること等を踏まえ、本薬の効能・効果を、SMZL を含めて「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。ただし、提出された臨床試験では本薬の投与経験例のない SMZL を始め、投与症例数の少

ない組織型の患者に対する本薬の有効性については、製造販売後に情報収集が可能となるよう、調査計画を検討すべきと考える（「8）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

なお、機構は、現時点では、WHO 分類における FL は Grade1、2 及び 3 に分類され、Grade1 及び 2 の FL は低悪性度 B-NHL として治療される一方、Grade 3 の FL は、中悪性度 B-NHL であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（以下、DLBCL）に準じて治療され、本効能には含まれないと考える。また、リンパ節生検等により低悪性度 B-NHL から病理組織学的な進展が確定診断された際は、低悪性度 B-NHL とは区別される DLBCL であると考え。ただし、本薬が、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される限りにおいては、FL Grade3 及び病理組織学的な進展が確定診断された症例に対しては、別途適切な治療がなされることから、特段の注意喚起は必要ないと判断した。

（6）用法・用量について

申請用法・用量は、「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 1 時間かけて点滴静注する。3 週間を 1 サイクルとして、1 日目及び 2 日目の連日投与とする。なお、患者の症状又は副作用の発現に応じて $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、もしくは $60\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する。」と設定されている。

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬の用法・用量は「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 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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①20■002 試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容、②他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定する必要があると判断した。

1) 用法・用量について

機構は、20■002 試験における用法・用量の設定根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内より先行していた、海外での低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する臨床開発時点で、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL を対象とした本薬単独投与の臨床試験として、医師主導治験である Bremer1999 試験（Ann Oncol 1999; 10（Suppl. 3）: 127）及び Heider2001 試験（Anti-Cancer Drugs 2001; 12:725-9）があった。このうち、3 週間を 1 サイクルとして 1 日目及び 2 日目に本薬 $120\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注した Heider2001 試験において、奏効率は 73.1% を示し、骨髄抑制の頻度及び程度は、本薬 $60\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与を 4～6 週毎に行った Bremer1999 試験に比べて優れると考えられたことから、Heider2001 試験における用法・用量が、海外第 II 相試験（SDX-105-01 試験）及び第 III 相試験（SDX-105-03 試験）において設定された。また、国内第 I 相試験（20■001 試験）では、それまでに得られていた海外臨床試験成績を踏まえ、当該用法・用量について日本人患者における本薬の PK 及び忍容性が確認された。以上の試験成績を踏まえ、20■002 試験では、SDX-105-03 試験等と同一用法・用量が設定された。

なお、機構は、Heider2001 試験において、本薬 $120\text{mg}/\text{m}^2$ /日の 2 日間連続投与が用法・用量として設定された経緯、及びその後実施された海外第 I 相試験（20BEN03 試験）で、申請用法における MTD が $180\text{mg}/\text{m}^2$ 、推奨用量が $160\text{mg}/\text{m}^2$ と判断されたにも関わらず、SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験の用量として $120\text{mg}/\text{m}^2$ が設定された理由を照会したものの、申請者からは、いずれも明確な回答は得られなかった。

機構は、再発又は難治性の低悪性度B-NHL及び再発又は難治性のMCLを対象とした海外臨床開発において、20BEN03 試験にて申請用法の推奨用量と判断された 160mg/m²より低用量の 120mg/m²で検討された経緯は不明であると考えるが、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果を踏まえ、20■002 試験で設定された本薬の用法・用量を設定することは可能と考える。

2) 減量・休薬・中止基準について

20■002 試験では、以下の減量・休薬・中止基準に従い、本薬の用量調節が行われた。

次サイクル開始基準

- ・ 好中球数：1,000/mm³以上（G-CSF使用翌日から数えて5日以上を経過していること）
- ・ 血小板数：75,000/mm³以上（前2日間以内（前日、前々日）の輸血によらない）
- ・ AST、ALT：各施設の基準値上限の5倍未満
- ・ 総ビリルビン：2.0mg/dL 未満
- ・ 血清クレアチニン：2.0mg/dL 未満
- ・ その他、Grade3以上の有害事象（リンパ球数減少は除く）が持続していないこと。

次サイクル減量基準

- (1) 前サイクル中に、以下に示すいずれかの副作用（NCI-CTCAE ver.3）が認められた場合。
 - ・ 好中球数：Grade4（500/mm³未満）の状態が、G-CSFによる治療を行っても、1週間以上持続するもの（6日以上間隔をあけて測定された2つの値が連続してGrade4であるとき）
 - ・ 発熱性好中球減少：38.5℃以上の発熱を伴うGrade3（1,000/mm³未満）以上の好中球数減少が3日間にわたり確認された場合
 - ・ 血小板数：10,000/mm³未満、又は血小板輸血を必要とする出血傾向を示すもの
- (2) 上記以外で、Grade3以上の有害事象が出現し、医師が減量を必要と判断した場合。

減量レベル1：90mg/m²、減量レベル2：60mg/m²

減量レベル2において減量基準に該当した場合、投与を中止する。

申請者は、臨床試験成績から、本薬投与後の重篤な有害事象は、骨髄抑制、骨髄抑制による感染症等、Grade4以上の血液毒性及びGrade3以上の非血液毒性と考えており、製造販売後に推奨する具体的な休薬基準として、添付文書では、20■002 試験で設定された下表の次サイクル開始基準を、減量・中止基準として「前サイクル治療中に高度の骨髄抑制（好中球数 500/mm³未満及び血小板数 25,000/mm³未満）があらわれた場合には、骨髄機能が回復した後に次サイクルの投与を開始する際は減量を考慮すること」の旨を情報提供し、更に情報提供用資材では、下表の減量基準の内容を情報提供すると説明している。

次サイクル開始基準

骨髄機能の回復の指標	投与開始の判断
好中球数 1,000/mm ³ 以上、及び血小板数 75,000/mm ³ 以上	次サイクル開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで投与を延期する。

次サイクル減量基準

減量の指標	減量の判断
・ 骨髄抑制によると考えられる血液毒性（Grade4）が発現した場合 ・ 肝機能又は腎機能障害（Grade3以上）が発現した場合	次サイクル開始にあたり、左記の指標がサイクル中に発現していた場合、減量する。（減量を行った場合、以降投与量を維持し、増量しないこと。）

減量レベル1：90mg/m²、減量レベル2：60mg/m²

機構は、臨床試験では、申請者の提示した休薬・減量基準以外の事象に基づいて用量調節が行われた症例も認められていることから、休薬基準として、肝機能検査値、血清クレアチニン値及びGrade3以上の有害事象の発現状況に基づく規定を、また減量基準として、発熱性好中球減少症及び肝機能又は腎機能障害以外のGrade3以上の有害事象発現時の規定を含めて、20■002 試験の設定内容に準じた減量・休薬・中止の目安として情報提供すべき

と考える。

3) 投与サイクル数について

申請者は、国内臨床試験では6サイクルを超えて投与された経験がなく、6サイクルを超えて投与した場合の安全性情報は十分ではないと考えることから、6サイクルを超える投与については慎重に判断すべきである旨を、添付文書等において注意喚起する、と説明している。

機構は、国内 20■002 試験において、本薬の投与サイクルを3サイクル以上、最大6サイクルと設定した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

20■001 試験では、90 又は 120mg/m²を申請用法にて最大3サイクル投与した結果、2サイクルで中止された3例も含め、8/9 例にPR以上の効果が認められたことより、2～3サイクルの投与で臨床効果が得られる可能性が示唆された。また、海外臨床試験（SDX-105-01 試験）では、リツキシマブに治療抵抗性の低悪性度B-NHL又は形質転換型B-NHLを対象として、本薬 120mg/m²を申請用法にて最低6サイクル投与された結果、20/76 例（26.3%）は6サイクルで終了し、14/76 例（18.4%）が6サイクルを超えて投与された。なお、42/76 例（55.3%）が6サイクル未満で中止され、うち23例（30.3%）は有害事象による中止であり、76例の投与サイクルの中央値は5サイクルであった。当該試験成績を踏まえ、20■002 試験では、臨床効果が期待される3サイクルを最低サイクル数とし、安全性が確認されている6サイクルを最大サイクル数と設定した。

機構は、SDX-105-01 試験において6サイクルを超えた投与が行われた症例が存在していたにも関わらず、20■002 試験の最大投与サイクル数を6サイクルと設定した理由は不明であるが、6サイクルを超える投与については、国内使用経験がないことから、20■002 試験で設定された最大投与サイクル数について適切に情報提供すべきと考える。

4) 肝機能障害に基づく用量調節の必要性について

ドイツ添付文書では、肝機能障害に基づく減量規定が記載されているが、当該減量規定の臨床薬理学的根拠は不明である（「(ii) <審査の概略> (1) 肝機能障害を有する患者における PK 及び用量調節」の項参照）。

申請者は、ドイツ添付文書において、肝機能障害患者に対する減量基準が推奨されることとなった経緯について、以下のように説明している。

Astellas Deutschland 社は、肝又は腎機能障害患者を対象とした 98B03 試験成績に基づいて、肝機能が正常又は軽度に低下（血清ビリルビン 1.2mg/dL 未満）した患者では、用量調整は不要であると判断した。一方、中等度の肝機能障害患者（同 1.2～3.0mg/dL）に対しては、「(ii) <審査の概略> (1) 肝機能障害を有する患者における PK 及び用量調節」の項に示した理由により、50%の減量規定を設定すべきと判断し、当該規定がドイツ規制当局（BfArM）に了承された。

また申請者は、本邦における肝機能障害患者に対する用量調節の必要性について、以下のように説明している。

国内20■002試験では、肝機能が正常又は軽度の肝機能障害患者（AST及びALT：基準値上限の2.5倍未満、総ビリルビン値：基準値上限の1.5倍未満）が対象とされており、中等度以上の肝機能障害患者における有効性及び安全性に関する情報は有していないことから、ドイツ添付文書における減量規定を設定することの妥当性は不明と考える。したがって、本邦では、98B03試験及びSDX-105-03試験のPPK解析の結果、並びに本薬の消失における肝薬物代謝酵素（CYP1A2）の関与は少ないと考えられることを踏まえ、20■002試験の対象となった肝機能が正常又は軽度の肝機能障害患者に対して、開始用量を調節する必要はないと考える。

機構は、肝機能障害に基づく用量調節の必要性について、以下のように考える。

ドイツ添付文書における肝機能障害患者に対する減量規定について、その必要性及び減量幅の設定根拠はいずれも不明確であり（「（ii）＜審査の概略＞（1）肝機能障害を有する患者におけるPK及び用量調節」の項参照）、また当該規定内容に基づいて検討された臨床試験成績も得られていないことから、現時点では、肝機能障害に基づいた用量調節に関する設定を行う根拠は乏しいと考える。ただし、試験対象とされた患者の肝機能障害に関する規定、及び肝機能障害患者における本薬のPK、安全性等に関する現有の試験成績を的確に周知するとともに、関連情報が新たに得られた場合には、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。

5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

製造販売後に本薬はリツキシマブ等の他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性が考えられるが、現時点では、日本人患者において他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の経験がないこと、他の抗悪性腫瘍剤との併用により副作用が増強される可能性が想定されること等の理由から、推奨しない旨を注意喚起する。また、製造販売後調査では、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報（併用の有無、併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量、併用時の安全性等）を収集し、情報提供する。

機構は、申請後に提出された国内第Ⅰ相試験（20■002試験）の結果、日本人でのリツキシマブ 375mg/m²と本薬 60 又は 90 mg/m²併用投与時にDLTは認められていないものの、現時点では、リツキシマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、低悪性度B-NHL患者及びMCL患者に対する有効性及び安全性が不明であり、推奨できないと考える。したがって、当該内容について添付文書等で注意喚起し、製造販売後には、他の抗悪性腫瘍剤と併用された症例の安全性情報等を収集し、適切に情報提供等を行う必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明している。

国内の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。国内外の臨床試験で骨髄抑制が認められた（20■002試験では、リンパ球数減少98.6%（68/69例）、好中球/顆粒球数減少89.9%（62/69例））ことから、最も重点的に調査すべき事項として骨髄抑制による重症感染症を設定することを予定している。また、国内外の臨床試験及び海外製造販売後に認められた、①間質性肺炎、②TLS、③重篤な皮膚障害、④過敏症反応を重点調査項目として設定することを計画している。

本調査における登録症例数は、最も重点的に調査すべき事項である骨髄抑制による重症感染症（20■002試験の発現率1.4%）を95%の確率で1例以上収集するのに必要な症例数（229例）、及び脱落症例はほとんど認められないと想定していることを踏まえ、最低限必要な解析対象症例数229例を上回る症例数として、250例と設定した。また、標準的な観察期間は、国内臨床試験で設定された最大6サイクルを想定しているが、6サイクルを超えて投与された場合は、最終サイクル終了時まで観察予定である。

機構は、上記の製造販売後調査計画について、以下のように考える。

1) 調査内容について

機構は、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査（全例調査）において迅速に情報を収集する必要があると考える。

申請者が重点調査項目として設定している内容は概ね妥当と考えるが、当該有害事象の発現率に留まらず、以下の観点での検討が可能となるよう調査を行う必要があると考える（「(3) 安全性について」の項参照）。

- ①重症感染症の発現と、予防投与の有無、患者背景、血液毒性との関連性について。
- ②過敏症反応に対する治療の内容、転帰、予防薬投与の有無、発現時期及び患者背景、過敏症反応回復後の本薬再投与例での安全性について。
- ③皮膚障害（重篤・非重篤を問わない）と、患者背景、併用薬（特にアロプリノール）との関連性について。

また、提示された重点調査項目以外に、④二次性悪性腫瘍の発現状況、⑤肝機能障害患者での安全性、⑥6 サイクルを超えて投与した長期投与例での安全性についても、情報を収集する必要があると考える。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤が併用された場合の詳細な情報（併用薬の種類、併用薬及び本薬の用法・用量、投与期間、減量・休薬の有無等）についても収集し、国内での使用実態及び適正使用に関する情報を把握する必要があると考える。

なお、申請者は、間質性肺炎を重点調査項目に設定することを計画しているが、国内臨床試験（20■001 試験及び 20■002 試験）における発現は 1/78 例（1.3%、Grade2）であり、当該症例は真菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎であった可能性が考えられることから（「(3) 1) ②感染症について」の項参照）、全例調査において慎重に確認する必要があるものの、現時点において重点調査項目に設定する必要はないと考える。

有効性については、臨床試験において検討症例数が少ない、あるいは検討が行われていない組織型（SMZL 等）についても、製造販売後に情報を収集できる可能性があるため、組織型毎の反応性を確認できるように、情報を収集する必要があると考える。

2) 調査の症例数及び観察期間について

申請者は、登録症例数を 250 例とし、登録の見込み期間は 1 年と説明している。

機構は、全例調査の目的は、症例数の設定根拠とされた重症感染症の発現状況を把握することのみではないと考えるが、上記 1) で挙げた内容を含めた調査を行う上で、1 年を目安として、250 例を収集する調査計画とすることは受け入れ可能と考える。

また、観察期間については、国内臨床試験で設定された最大 6 サイクル（6 サイクルを超えて投与された場合は最終サイクル終了時）と設定する申請者の計画は妥当と考えるが、①6 サイクルを超えて投与した例の安全性情報、②二次悪性腫瘍の発現状況については、別途特定使用成績調査を計画して情報収集を行い、6 サイクル終了時点までの安全性情報は現在計画している全例調査において迅速に収集する必要があると考える。なお、二次悪性腫瘍については、海外臨床試験（SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験）では、2 年以内に 4/176 例（2.3%）の症例で MDS/CMML の発生を認めていることから（「(3) 1) ⑥二次性悪性腫瘍の発現リスクについて」の項参照）、本薬投与開始から 2 年を目安として観察期間を設定することが適切と考える。

3) 調査結果の情報提供について

機構は、調査結果については、情報を収集・分析するだけでなく、その時点において得られた安全性情報を、迅速に公開し、医療機関等に情報提供していくことが必要であるとする。したがって、本薬は他社による販売が予定されているが、申請者は販売者等と常に緊密な連携を取り、製造販売後調査から得られる情報のうち、症例の登録状況、副作用の発現状況に関する最新情報については、申請者のホームページ等で定期的に提示できるような体制を構築する必要があると考える。

(8) 実施中の臨床試験（未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL）について

海外研究グループにより、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL 患者を対象に、R-CHOP レジメンに対する本薬とリツキシマブの併用投与（BR レジメン）の非劣性を検証する目的の無作為化比較第Ⅲ相試験（StiL 試験）が実施され、当該試験結果を踏まえ、NCCN ガイドラインでは、本薬とリツキシマブの併用が低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する一次治療として記載されている。

申請者は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL に対する開発状況について、米国では Cephalon 社により、BR レジメンと R-CHOP 又は R-CVP レジメンとの比較試験（C18083/ 3064/ NL/ MN 試験（BRIGHT 試験））が進行中（2015 年第三四半期終了予定）であり、国内においても非対照第Ⅱ相試験を 20 年 月から実施予定（20 年 月終了予定）である、と説明している。

機構は、製造販売後には、臨床現場での未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL に対する国内開発の必要性を調査し、適切な対応をとる必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅰ相試験（20 年 001 試験）

有害事象は 90mg/m²/日投与群では 3/3 例（100%）に、120mg/m²/日投与群では 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 90mg/m²/日投与群では 3/3 例（100%）に、120mg/m²/日投与群では 6/6 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)	90mg/m ² /日群 (3例)		120mg/m ² /日群 (6例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
リンパ球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
心臓障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
動悸	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	3 (100)	0	6 (100)	0
便秘	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
下痢	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
口内乾燥	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
悪心	3 (100)	0	6 (100)	0
口内炎	0	0	2 (33.3)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態	3 (100)	0	5 (83.3)	0
疲労	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
低体温	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
注射部位紅斑	1 (33.3)	0	0	0
注射部位疼痛	1 (33.3)	0	0	0
倦怠感	1 (33.3)	0	0	0
発熱	0	0	5 (83.3)	0
感染症及び寄生虫症	1 (33.3)	0	0	0
爪白癬	1 (33.3)	0	0	0
臨床検査	3 (100)	0	6 (100)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100)	0	4 (66.7)	0
血中アルブミン減少	1 (33.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0

器官区分・事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)	90mg/m ² /日群 (3例)		120mg/m ² /日群 (6例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血中クレアチニン	0	0	2 (33.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
血中免疫グロブリンA減少	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
血中免疫グロブリンG減少	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
血中免疫グロブリンM減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (100)	0	2 (33.3)	0
C-反応性蛋白増加	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
CD4/CD8比減少	3 (100)	0	6 (100)	0
心電図QT補正間隔延長	1 (33.3)	0	0	0
γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
ヘモグロビン	0	0	2 (33.3)	0
ヘモグロビン減少	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
リンパ球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)
好中球数	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
好中球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)
血小板数減少	3 (100)	0	5 (83.3)	0
総蛋白減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
赤血球数減少	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0
体重減少	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
白血球数	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
白血球数減少	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)
尿中ウロビリן陽性	1 (33.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害	3 (100)	0	6 (100)	0
食欲不振	3 (100)	0	6 (100)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
関節痛	1 (33.3)	0	0	0
神経系障害	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
味覚異常	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
頭痛	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
精神障害	0	0	2 (33.3)	0
不眠症	0	0	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	5 (83.3)	0
咽喉頭疼痛	0	0	3 (50.0)	0
咽喉頭不快感	0	0	2 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
多汗症	1 (33.3)	0	0	0
発疹	0	0	2 (33.3)	0
皮膚潰瘍	1 (33.3)	0	0	0
血管障害	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
血管炎	0	0	2 (33.3)	0
ほてり	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0

重篤な有害事象は 90mg/m²/日投与群では 0/3 例に 120mg/m²/日投与群では 1/6 例 (16.7%) に認められ、内訳は 120mg/m²/日投与群の間質性肺炎 1 例 (16.7%) であった。当該事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (20■002 試験)

有害事象は 69/69 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 69/69 例 (100%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	69 (100)	69 (100)
胃腸障害	64 (92.8)	4 (5.8)
便秘	32 (46.4)	0
下痢	16 (23.2)	0
悪心	59 (85.5)	0
胃不快感	7 (10.1)	0
口内炎	12 (17.4)	0
嘔吐	29 (42.0)	3 (4.3)
全身障害及び投与局所様態	54 (78.3)	0
疲労	28 (40.6)	0
注射部位反応	18 (26.1)	0
倦怠感	20 (29.0)	0
発熱	22 (31.9)	0
感染症及び寄生虫症	24 (34.8)	5 (7.2)
鼻咽頭炎	11 (15.9)	0
臨床検査	69 (100)	69 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (34.8)	2 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (36.2)	1 (1.4)
血中アルブミン減少	7 (10.1)	0
血中クレアチニン増加	14 (20.3)	0
血中免疫グロブリンA減少	21 (30.4)	0
血中免疫グロブリンG減少	19 (27.5)	0
血中免疫グロブリンM減少	29 (42.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	35 (50.7)	1 (1.4)
C-反応性蛋白増加	32 (46.4)	1 (1.4)
CD4リンパ球減少	54 (78.3)	50 (72.5)
心電図QT延長	7 (10.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (17.4)	4 (5.8)
ヘモグロビン減少	46 (66.7)	4 (5.8)
リンパ球数減少	68 (98.6)	67 (97.1)
好中球数減少	62 (89.9)	50 (72.5)
血小板数減少	52 (75.4)	11 (15.9)
総蛋白減少	14 (20.3)	0
赤血球数減少	47 (68.1)	2 (2.9)
体重減少	24 (34.8)	1 (1.4)
白血球数減少	67 (97.1)	45 (65.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (17.4)	1 (1.4)
代謝及び栄養障害	42 (60.9)	2 (2.9)
食欲不振	42 (60.9)	2 (2.9)
神経系障害	32 (46.4)	0
味覚異常	17 (24.6)	0
頭痛	17 (24.6)	0
精神障害	10 (14.5)	0
不眠症	8 (11.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	21 (30.4)	1 (1.4)
咳嗽	8 (11.6)	0
皮膚及び皮下組織障害	40 (58.0)	2 (2.9)
そう痒症	8 (11.6)	0
発疹	29 (42.0)	1 (1.4)
血管障害	38 (55.1)	3 (4.3)
静脈炎	21 (30.4)	2 (2.9)
血管障害	20 (29.0)	0

重篤な有害事象は 11/69 例 (15.9%) に認められ、内訳は血小板数減少、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 2 例 (2.9%)、溶血性貧血、口腔内潰瘍形成、ウイルス性咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、血中アルカリホスファターゼ増加、アレルギー性胞隔炎、

呼吸困難、左室機能不全、带状疱疹、嘔吐、好中球減少性感染、発熱性好中球減少症がそれぞれ1例（1.4%）であった。

発現したすべての重篤な有害事象で本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 20/69 例（29.0%）に認められ、内訳は、好中球数減少 9 例（13.0%）、血小板数減少 2 例（2.9%）、好中球数減少・白血球数減少 3 例（4.3%）、白血球数減少 1 例（1.4%）、肺炎 1 例（1.4%）、疲労・悪心 1 例（1.4%）、食欲不振・悪心・嘔吐 1 例（1.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・発熱・嘔吐 1 例（1.4%）、心室性期外収縮 1 例（1.4%）であった。投与中止に至った有害事象と治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。

（3）海外第 I 相試験（98B02 試験）

有害事象は 18/18 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/18 例（50.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の非血液毒性発現例数（%）

事象名（CTC）	全Grade	Grade3以上
全非血液毒性	18 (100)	11 (61.1)
悪心	14 (77.8)	1 (5.6)
無力症・疲労・倦怠感・脱力	12 (66.7)	3 (16.7)
口内乾燥	10 (55.6)	0
嘔吐	9 (50.0)	4 (22.2)
発熱	6 (33.3)	0
食欲不振	6 (33.3)	0
下痢	6 (33.3)	1 (5.6)
悪寒	6 (33.3)	0
便秘	5 (27.8)	0
体重減少	5 (27.8)	0
尿路感染症	4 (22.2)	0
呼吸困難	4 (22.2)	1 (5.6)

発現率 20%以上の血液毒性発現例数（%）

事象名（CTC）	全Grade	Grade3以上
サイクル 1 における発現率 20%以上の発現例数（%）		
全血液毒性	18 (100)	18 (100)
白血球減少症	2 (11.1)	0
血小板減少症	1 (5.6)	0
貧血	14 (77.8)	0
リンパ球減少症	18 (100)	18 (100)
サイクル 2 における発現率 20%以上の発現例数（%）		
全血液毒性	10 (100)	10 (55.6)
白血球減少症	4 (40.0)	0
血小板減少症	3 (30.0)	0
貧血	6 (60.0)	1 (10.0)
リンパ球減少症	10 (100)	9 (90.0)

重篤な有害事象は 7/18 例（38.9%）に認められ、内訳は無力症・疲労・倦怠感・脱力 2 例（11.1%）、無症候性房室ブロック、下痢、腫瘍疼痛、呼吸困難、PEG 挿入部位の出血、既存の肛門膿瘍部の疼痛、悪性の胸水による進行性呼吸困難各 1 例（5.6%）であった。このうち、無力症・疲労・倦怠感・脱力、無症候性房室ブロック、下痢は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/18 例（16.7%）に認められ、内訳は無症候性房室ブロック 1 例（5.6%）、無力症・疲労・倦怠感・脱力 1 例（5.6%）及び無力症・疲労・倦怠感・脱力と下痢を発現した 1 例（5.6%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (98B02W 試験)

有害事象は 12/12 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12/12 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の有害事象発現例数 (%) (98B02W 試験)

事象名 (CTC)	全Grade		Grade3以上	
	12	(100)	7	(58.3)
全有害事象				
白血球減少症	3	(25.0)	1	(8.3)
血小板減少症	3	(25.0)	0	
貧血	10	(83.3)	1	(8.3)
リンパ球減少症	12	(100)	11	(91.7)
口内乾燥	12	(100)	0	
無力症/疲労/倦怠感/脱力	10	(83.3)	4	(33.3)
悪心	8	(66.7)	0	
下痢	5	(41.7)	0	
呼吸困難	4	(33.3)	2	(16.7)
嘔吐	4	(33.3)	1	(8.3)
発熱	3	(25.0)	1	(8.3)
腹部の痛み	3	(25.0)	0	
そう痒症	3	(25.0)	0	
食欲不振	3	(25.0)	0	
胸やけ (消化不良)	3	(25.0)	0	
体重減少	3	(25.0)	0	
頭痛	3	(25.0)	0	
背部痛	3	(25.0)	0	
咳嗽	3	(25.0)	0	
便秘	3	(25.0)	0	

重篤な有害事象は 3/12 例 (25%) に認められ、内訳は無力症・倦怠感・疲労 2 例 (16.7%)、発熱、口内乾燥及び心房粗動各 1 例 (8.3%) であった。このうち、無力症・倦怠感・疲労、発熱及び口内乾燥は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/12 例 (25.0%) に認められ、内訳は無力症・倦怠感・疲労各 2 例 (16.7%)、発熱、口内乾燥及び心房粗動各 1 例 (8.3%) であった。このうち無力症・倦怠感・疲労、発熱及び口内乾燥は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (20BEND1 試験)

有害事象は 25/26 例 (96.2%) に認められ (160mg/m²群: 3/3 例 [100%]、180mg/m²群: 2/3 例 [66.7%]、200mg/m²群: 3/3 例 [100%]、220mg/m²群: 4/4 例 [100%]、240mg/m²群: 3/3 例 [100%]、260mg/m²群: 6/6 例 [100%]、280mg/m²群: 4/4 例 [100%])、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 26/26 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (WHO-ART)	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	25 (96.2)	16 (61.5)
精神障害		
食欲不振	18 (69.2)	1 (3.8)
傾眠	17 (65.4)	3 (11.5)
消化管障害		
下痢	6 (23.1)	1 (3.8)
嘔吐	16 (61.5)	1 (3.8)
悪心	17 (65.4)	1 (3.8)
肝臓・胆管系障害		
血清 GOT 増加	6 (23.1)	1 (3.8)
血清 GPT 増加	6 (23.1)	1 (3.8)
代謝・栄養障害		

器官区分・事象名 (WHO-ART)	全 Grade	Grade3 以上
体重減少	6 (23.1)	0 (0.0)
呼吸器系障害		
咳嗽	9 (34.6)	1 (3.8)
呼吸困難	12 (46.2)	2 (7.7)
赤血球障害		
貧血	13 (50.0)	1 (3.8)
白血球・網内系障害		
WBC 異常 NOS	6 (23.1)	3 (11.5)
血小板・出血凝血障害		
血小板異常	6 (23.1)	1 (3.8)
一般的全身障害		
発熱	11 (42.3)	0
疼痛	9 (34.6)	1 (3.8)

重篤な有害事象は 16/26 例 (61.5%) に認められ、内訳は死亡、状態悪化各 5 例 (19.2%)、呼吸困難、発熱各 4 例 (15.4%)、傾眠、無力症各 3 例 (11.5%)、嘔吐、ビリルビン血症、末梢性虚血各 2 例 (7.7%)、食欲不振、腹痛、嚥下障害、腸閉塞、悪心、肝腫大、黄疸、低血圧、心筋虚血、咳嗽、呼吸不全、気管支炎、血尿、腎臓痛、胆道閉鎖症、背部痛、疼痛、感染各 1 例 (3.8%) であった。このうち、死亡、状態悪化、呼吸困難、発熱、傾眠、無力症、嘔吐、末梢性虚血、食欲不振、嚥下障害、腸閉塞、悪心、低血圧、心筋虚血、呼吸不全及び感染は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/26 例 (19.2%) に認められ、内訳は死亡 3 例 (11.5%)、黄疸・胆道閉鎖症・発熱・咳嗽・呼吸困難 1 例 (3.8%) 及びその他 1 例 (3.8%) であった。このうち本薬との因果関係が否定されなかったものはなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (98B03 試験)

有害事象は 36/36 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/36 例 (92%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (CTC)	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	36 (100)	36 (100)
カルノフスキ尺度悪化	35 (97.2)	1 (2.8)
唾液腺・口内乾燥	32 (88.9)	2 (5.6)
食欲障害	29 (80.6)	3 (8.3)
悪心	22 (61.1)	2 (5.6)
情動障害	13 (36.1)	0
頭痛	12 (33.3)	0
睡眠障害	12 (33.3)	0
性欲	11 (30.6)	0
無月経	10 (27.8)	0
運動障害	9 (25.0)	0
嘔吐	8 (22.2)	0
下痢	8 (22.2)	0
味覚障害	8 (22.2)	0

重篤な有害事象は毒性 (詳細不明) 1 例 (2.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/37 例 (13.5%) に認められ、内訳は死亡 4 例 (10.8%)

及び本薬による毒性（詳細不明）1例（2.7%）であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった事象は本薬による毒性（詳細不明）1例（2.7%）であった。

(7) 海外第 I 相試験 (BE04 試験)

有害事象は 6/6 例（100%）に認められたが、本薬との因果関係については不明である。本試験では有害事象の発現割合に関する情報は得られていない。

重篤な有害事象は胆管炎 1 例/6 例（16.7%）に認められたが、本薬との因果関係は不明である。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/6 例（33.3%）に認められ、内訳は、重度の胆管炎 1 例（16.7%）、死亡 1 例（16.7%）であったが、本薬との因果関係は不明である。

(8) 海外第 I 相試験 (20BEN03 試験)

有害事象は 15/15 例（100%）に認められ（120mg/m²群：3/3 例 [100%]、140mg/m²群：3/3 例 [100%]、160mg/m²群：6/6 例 [100%]、180mg/m²群：3/3 例 [100%]）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 15/15 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 20%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (WHO-ART)	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	15 (100)	12 (80.0)
中枢・抹消神経系障害		
感覚障害	5 (33.3)	0
その他の特殊感覚障害		
味覚倒錯	3 (20.0)	0
精神障害		
食欲不振	10 (66.7)	2 (13.3)
うつ病	3 (20.0)	0
傾眠	12 (80.0)	6 (40.0)
消化管障害		
便秘	4 (26.7)	0
下痢	5 (33.3)	0
嘔吐	8 (53.3)	0
悪心	7 (46.7)	0
口内炎	4 (26.7)	0
代謝・栄養障害		
体重減少	4 (26.7)	0
心拍数・心リズム障害		
頻脈	5 (33.3)	0
呼吸器系障害		
咳嗽	6 (40.0)	0
呼吸困難	5 (33.3)	1 (6.7)
赤血球障害		
貧血	6 (40.0)	2 (13.3)
白血球・網内系障害		
顆粒球減少症	5 (33.3)	1 (6.7)
WBC 異常 NOS	5 (33.3)	3 (20.0)
血小板・出血凝血障害		
血小板異常	7 (46.7)	3 (20.0)
泌尿器系障害		
尿失禁	3 (20.0)	0
一般的全身障害		
死亡	3 (20.0)	1 (6.7)
発熱	6 (40.0)	0
疼痛	6 (40.0)	1 (6.7)
状態悪化	3 (20.0)	3 (20.0)
抵抗機構障害		
感染	6 (40.0)	2 (13.3)

重篤な有害事象は 11/15 例 (73.3%) に認められ、内訳は食欲不振、死亡、状態悪化各 3 例 (20.0%)、傾眠、呼吸困難、疲労、発熱各 2 例 (13.3%)、悪性黒色腫、浮動性めまい、激越、胃腸出血、吐血、直腸出血、脱水、高血糖、高カリウム血症、低ナトリウム血症、NPN 増加、潮紅、喀血、上気道性喘鳴、貧血、無顆粒球症、血小板異常、血小板減少症、腎機能異常、失神、アレルギー反応、感染、外科的処置各 1 例 (6.7%) であった。このうち、食欲不振、死亡、状態悪化、傾眠、呼吸困難、疲労、発熱、脱水、潮紅、上気道性喘鳴、無顆粒球症、血小板異常、血小板減少症、腎機能異常及びアレルギー反応は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/15 例 (26.7%) に認められ、内訳は敗血症 1 例 (6.7%)、血小板減少症・原疾患の進行 1 例 (6.7%)、全身状態悪化・悪心・体重減少 1 例 (6.7%)、死亡 1 例 (6.7%)、であった。このうち敗血症、血小板減少症・原疾患の進行の各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅱ相試験 (SDX-105-01 試験)

有害事象は 76/76 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 71/76 例 (93.4%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (MedDRA)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	76 (100)	48 (63.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	25 (32.9)	7 (9.2)
好中球減少症	21 (27.6)	17 (22.4)
血小板減少症	19 (25.0)	11 (14.5)
心臓障害		
頻脈	8 (10.5)	0
胃腸障害		
悪心	55 (72.4)	3 (3.9)
嘔吐	31 (40.8)	3 (3.9)
下痢	23 (30.3)	1 (1.3)
便秘	20 (26.3)	1 (1.3)
腹痛	8 (10.5)	1 (1.3)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	37 (48.7)	5 (6.6)
発熱	23 (30.3)	2 (2.6)
悪寒	10 (13.2)	0
末梢性浮腫	9 (11.8)	1 (1.3)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	9 (11.8)	0
臨床検査		
体重減少	11 (14.5)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	16 (21.1)	0
食欲減退	10 (13.2)	0
脱水	9 (11.8)	2 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	12 (15.8)	2 (2.6)
神経系障害		
頭痛	15 (19.7)	0
浮動性めまい	10 (13.2)	0
精神障害		
不眠症	8 (10.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	22 (28.9)	0
呼吸困難	11 (14.5)	1 (1.3)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	13 (17.1)	0

重篤な有害事象は 26/76 例 (34.2%) に認められ、内訳は貧血 4 例 (5.3%)、発熱性好中球減少症、肺炎及び脱水各 3 例 (3.9%)、発熱及び骨髄異形成症候群各 2 例 (2.6%) 並びに単球増加症、好中球減少症、汎血球減少症、副腎出血、下痢、腹痛、口内乾燥、急性気管支炎、带状疱疹、感染、細菌性気道感染、敗血症、尿路感染、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、I NR 増加、プロトロンビン時間延長、高カルシウム血症、慢性骨髄単球性白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、血尿、急性腎不全、呼吸困難、肺水腫及び蕁麻疹各 1 例 (1.3%) であった。このうち貧血、脱水、肺炎、発熱性好中球減少症各 3 例 (3.9%)、骨髄異形成症候群 2 例 (2.6%)、発熱、口内乾燥、汎血球減少症、副腎出血、プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、I NR 増加、尿路感染、急性腎不全、肺水腫、下痢、敗血症、単球増加症、慢性骨髄単球性白血病、細菌性気道感染、好中球減少症及び呼吸困難各 1 例 (1.3%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 30/76 例 (39.5%) に認められ、内訳は血小板減少症 13 例 (17.1%)、好中球減少症 5 例 (6.6%)、貧血 2 例 (2.6%) 並びに単球増加症、口内乾燥、カテーテル留置部位疼痛、疲労、注入に伴う反応、発熱、带状疱疹、敗血症、血小板数減少症、慢性骨髄単球性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性腎不全、呼吸困難、肺うっ血及びアレルギー性皮膚炎各 1 例 (1.3%) であった。このうち血小板減少症 12 例 (6.6%)、好中球減少症 5 例 (6.6%)、貧血 2 例 (2.6%)、口内乾燥、注入に伴う反応、カテーテル留置部位疼痛、疲労、発熱、肺うっ血、急性腎不全、血小板数減少、アレルギー性皮膚炎、敗血症、単球増加症、慢性骨髄単球性白血病、带状疱疹、呼吸困難各 1 例 (1.3%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第Ⅱ相試験 (SDX-105-02 試験)

有害事象は 65/66 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62/66 例 (93.9%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (SDX-105-02 試験)

器官区分・事象名 (MedDRA)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	65 (98.5)	28 (42.4)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	13 (19.7)	9 (13.6)
貧血	9 (13.6)	1 (1.5)
胃腸障害		
悪心	46 (69.7)	0
便秘	29 (43.9)	0
下痢	24 (36.4)	2 (3.0)
嘔吐	19 (28.8)	0
口内炎	11 (16.7)	0
腹痛	11 (16.7)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	39 (59.1)	3 (4.5)
悪寒	13 (19.7)	0
末梢性浮腫	11 (16.7)	0
無力症	10 (15.2)	2 (3.0)
Infusion reaction	10 (15.2)	2 (3.0)
発熱	10 (15.2)	0
感染症及び寄生虫症		
単純ヘルペス	7 (10.6)	1 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	8 (12.1)	2 (3.0)
四肢痛	8 (12.1)	0
関節痛	7 (10.6)	0
神経系障害		
頭痛	24 (36.4)	0

器官区分・事象名 (MedDRA)	全Grade	Grade3以上
浮動性めまい	8 (12.1)	0
錯感覚	7 (10.6)	1 (1.5)
味覚異常	7 (10.6)	0
精神障害 不眠症	11 (16.7)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害 咳嗽	18 (27.3)	0
呼吸困難	11 (16.7)	0
皮膚及び皮下組織障害 発疹	13 (19.7)	0
そう痒症	12 (18.2)	0

重篤な有害事象は 16/66 例 (24.2%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症 4 例 (6.1%)、血小板減少症、胸痛、好中球減少性感染、肺炎、非ホジキンリンパ腫各 2 例 (3.0%)、無顆粒球症、汎血球減少症、Infusion reaction、薬物過敏症、憩室炎、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹、シュードモナス性敗血症、低カリウム血症、コンパートメント症候群、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、濾胞中心リンパ腫、扁平上皮癌、痙攣、低酸素症、胸水、肺水腫、中毒性表皮壊死融解症各 1 例 (1.5%) であった。このうち発熱性好中球減少症 4 例 (6.1%)、好中球減少性感染、肺炎各 2 例 (3.0%)、低酸素症、帯状疱疹、胸痛、薬物過敏症、血小板減少症、サイトメガロウイルス感染、中毒性表皮壊死融解症、汎血球減少症各 1 例 (1.5%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 12/66 例 (18.2%) に認められ、内訳は、好中球減少症 3 例 (4.5%)、非ホジキンリンパ腫 2 例 (3.0%)、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、好中球減少性感染、錯感覚、脊髄圧迫、中毒性表皮壊死融解症、低酸素症、背部痛、発熱性好中球減少症、薬物過敏症、「濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3」各 1 例 (1.5%) であった。このうち好中球減少症 3 例 (4.5%)、低酸素症、好中球減少性感染、薬物過敏症、発熱性好中球減少症、中毒性表皮壊死融解症各 1 例 (1.5%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅲ相試験 (SDX-105-03 試験)

有害事象は 100/100 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 98/100 例 (98.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (MedDRA)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	100 (100)	77 (77.0)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	45 (45.0)	42 (42.0)
貧血	37 (37.0)	10 (10.0)
血小板減少症	36 (36.0)	16 (16.0)
白血球減少症	16 (16.0)	12 (12.0)
胃腸障害		
悪心	77 (77.0)	4 (4.0)
下痢	42 (42.0)	5 (5.0)
嘔吐	40 (40.0)	2 (2.0)
便秘	31 (31.0)	0
口内炎	21 (21.0)	0
腹痛	14 (14.0)	1 (1.0)
消化不良	14 (14.0)	0
胃食道逆流性疾患	11 (11.0)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	64 (64.0)	14 (14.0)
発熱	36 (36.0)	1 (1.0)
末梢性浮腫	14 (14.0)	0
悪寒	14 (14.0)	0

器官区分・事象名 (MedDRA)	全Grade	Grade3以上
無力症	13 (13.0)	4 (4.0)
感染症及び寄生虫症		
帯状疱疹	12 (12.0)	4 (4.0)
尿路感染	11 (11.0)	3 (3.0)
臨床検査		
体重減少	20 (20.0)	3 (3.0)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	24 (24.0)	3 (3.0)
脱水	15 (15.0)	6 (6.0)
食欲減退	12 (12.0)	1 (1.0)
低カリウム血症	11 (11.0)	6 (6.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	13 (13.0)	3 (3.0)
神経系障害		
頭痛	21 (21.0)	0
浮動性めまい	15 (15.0)	0
味覚異常	11 (11.0)	0
精神障害		
不眠症	15 (15.0)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
呼吸困難	17 (17.0)	2 (2.0)
咳嗽	16 (16.0)	1 (1.0)
咽喉頭疼痛	10 (10.0)	1 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	15 (15.0)	1 (1.0)

重篤な有害事象は 39/100 例 (39.0%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症 6 例 (6.0%)、肺炎 5 例 (5.0%)、下痢、心筋梗塞、脱水、嘔吐各 3 例 (3.0%)、サイトメガロウイルス感染、悪心、感染、呼吸不全、口内炎、好中球減少症、腫瘍崩壊症候群、帯状疱疹、尿路感染、肺感染、肺塞栓症、発熱、疲労、非ホジキンリンパ腫、無力症各 2 例 (2.0%)、Infusion reaction、うつ血性心不全、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、ニューロパチー、ヘルペス後神経痛、マイコバクテリア感染、リンパ節炎、リンパ節症、悪性胸水（リンパ腫）、悪性組織球増殖症、急性心筋梗塞、急性腎不全、胸水、頸椎骨折、結核、血栓症、呼吸困難、口腔カンジダ症、好中球減少性感染、骨髓異形成症候群、自己免疫性溶血性貧血、疾患進行、心筋症、心室機能不全、心肺停止、胆嚢炎、注入部位血管外漏出、直腸膿瘍、脳膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、肺臓炎、肺胞出血、貧血、腹痛、慢性閉塞性肺疾患、溶血性貧血、扁平上皮癌各 1 例 (1.0%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 6 例 (6%)、下痢、肺炎各 3 例 (3.0%)、サイトメガロウイルス感染、悪心、感染、呼吸不全、口内炎、好中球減少症、腫瘍崩壊症候群、心筋梗塞、帯状疱疹、脱水、尿路感染、肺感染、疲労、無力症、嘔吐各 2 例 (2.0%)、Infusion reaction、うつ血性心不全、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、ニューロパチー、ヘルペス後神経痛、マイコバクテリア感染、リンパ節炎、悪性組織球増殖症、急性心筋梗塞、結核、血栓症、呼吸困難、口腔カンジダ症、好中球減少性感染、骨髓異形成症候群、自己免疫性溶血性貧血、心室機能不全、胆嚢炎、注入部位血管外漏出、脳膿瘍、敗血症、肺塞栓症、肺臓炎、肺胞出血、発熱、貧血、腹痛、慢性閉塞性肺疾患、溶血性貧血各 1 例 (1.0%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 31/100 例 (31.0%) に認められ、内訳は、血小板減少症 9 例 (9.0%)、疲労 6 例 (6.0%)、好中球減少症 4 例 (4.0%)、悪心、咳嗽、活動状態低下、血小板数増加、肩部痛、呼吸困難増悪、好中球数減少、自己免疫性溶血性貧血、疾患進行、食欲不振、心筋症、腎不全、多臓器不全、帯状疱疹、注入に伴う反応、低酸素症、敗血症性ショック、背部痛、肺炎、肺塞栓症、肺胞出血、白血球減少症、発熱性好中球減少症、非ホジキンリンパ腫、貧血、慢性閉塞性肺疾患各 1 例 (1.0%) であった。このうち血小板減少症 9 例 (9.0%)、疲労 6 例 (6.0%)、好中球減少症 4 例 (4.0%)、帯状疱疹、

注入に伴う反応、咳嗽、肺炎、発熱性好中球減少症、貧血、自己免疫性溶血性貧血、悪心、腎不全、背部痛、肩部痛、食欲不振、活動状態低下、好中球数減少、白血球減少症、呼吸困難増悪、低酸素症、多臓器不全、肺胞出血、血小板数増加各 1 例 (1.0%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅲ相試験 (93BOP01 試験)

本薬を投与した BOP 群では 82/84 例 (97.6%)、対照群である CY、VCR、PSL の併用療法群 (COP 群) では 81/83 例 (97.6%) に認められたが、本薬との因果関係については不明である。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (BOP 群 : 84 例)

事象名 (NCI-CTC)	Grade不明*	全Grade	Grade3	Grade4
全有害事象	2 (2.4)	82 (97.6)	36 (42.9)	30 (35.7)
ヘモグロビン減少	27 (32.1)	57 (67.9)	8 (9.5)	10 (11.9)
白血球減少症	18 (21.4)	66 (78.6)	29 (34.5)	19 (22.6)
血小板減少症	50 (59.5)	34 (40.5)	6 (7.1)	7 (8.3)
出血	79 (94.0)	5 (6.0)	0	0
ビリルビン	77 (91.7)	7 (8.3)	0	2 (2.4)
SGOT/SGPT	63 (75.0)	21 (25.0)	1 (1.2)	2 (2.4)
アルカリホスファターゼ	73 (86.9)	11 (13.1)	1 (1.2)	0
口腔粘膜	60 (71.4)	24 (28.6)	3 (3.6)	0
悪心及び嘔吐	39 (46.4)	45 (53.6)	2 (2.4)	0
下痢	64 (76.2)	20 (23.8)	4 (4.8)	1 (1.2)
BUN	82 (97.6)	2 (2.4)	0	0
クレアチニン	77 (91.7)	7 (8.3)	0	0
蛋白尿	71 (84.5)	13 (15.5)	0	0
肺機能	65 (77.4)	19 (22.6)	0	2 (2.4)
発熱	45 (53.6)	39 (46.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
アレルギー	78 (92.9)	6 (7.1)	0	0
皮膚	59 (70.2)	25 (29.8)	0	0
毛髪脱落	35 (41.7)	49 (58.3)	3 (3.6)	0
感染	42 (50.0)	42 (50.0)	5 (6.0)	5 (6.0)
不整脈	71 (84.5)	13 (15.5)	3 (3.6)	0
心機能	79 (94.0)	5 (6.0)	3 (3.6)	0
心嚢液貯留	84 (100)	0	0	0
末梢性ニューロパシー	55 (65.5)	29 (34.5)	1 (1.2)	0
便秘	64 (76.2)	20 (23.8)	3 (3.6)	0
疼痛	70 (83.3)	14 (16.7)	0	0
その他の毒性	58 (69.0)	26 (31.0)	11 (13.1)	5 (6.0)

* : WHO Grade0 及び評価不能例を含む (CSR Addendum より)、表中の%は評価不能例を含めた全安全性評価対象例に対する割合を示す。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (COP 群 : 83 例)

事象名 (NCI-CTC)	Grade不明*	全Grade	Grade3	Grade4
全有害事象	2 (2.4)	81 (97.6)	30 (36.1)	36 (43.4)
ヘモグロビン減少	25 (30.1)	58 (69.9)	14 (16.9)	7 (8.4)
白血球減少症	16 (19.3)	67 (80.7)	21 (25.3)	29 (34.9)
血小板減少症	60 (72.3)	23 (27.7)	4 (4.8)	1 (1.2)
出血	80 (96.4)	3 (3.6)	0	1 (1.2)
ビリルビン	76 (91.6)	7 (8.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
SGOT/SGPT	66 (79.5)	17 (20.5)	3 (3.6)	0
アルカリホスファターゼ	66 (79.5)	17 (20.5)	1 (1.2)	0
口腔粘膜	64 (77.1)	19 (22.9)	2 (2.4)	0

事象名 (NCI-CTC)	Grade不明*	全Grade	Grade3	Grade4
悪心及び嘔吐	39 (47.0)	44 (53.0)	2 (2.4)	0
下痢	71 (85.5)	12 (14.5)	1 (1.2)	0
BUN	78 (94.0)	5 (6.0)	1 (1.2)	0
クレアチニン	75 (90.4)	8 (9.6)	2 (2.4)	0
蛋白尿	72 (86.7)	11 (13.3)	0	0
肺機能	75 (90.4)	8 (9.6)	1 (1.2)	0
発熱	63 (75.9)	20 (24.1)	0	0
アレルギー	82 (98.8)	1 (1.2)	0	0
皮膚	71 (85.5)	12 (14.5)	0	0
毛髪脱落	6 (7.2)	77 (92.8)	40 (48.2)	0
感染	49 (59.0)	34 (41.0)	2 (2.4)	1 (1.2)
不整脈	72 (86.7)	11 (13.3)	0	0
心機能	75 (90.4)	8 (9.6)	1 (1.2)	0
心嚢液貯留	83 (100)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	42 (50.6)	41 (49.4)	0	0
便秘	62 (74.7)	21 (25.3)	4 (4.8)	0
疼痛	55 (66.3)	28 (33.7)	0	0
その他の毒性	55 (66.3)	28 (33.7)	12 (14.5)	0

* : WHO Grade0 及び評価不能例を含む (CSRAddendum より)

表中の%は評価不能例を含めた全安全性評価対象例に対する割合を示す。

重篤な有害事象は本薬を投与された BOP 群で少なくとも 25/84 例 (29.8%) に認められ、内訳は死亡 21 例 (25.0%)、アレルギー反応 3 例 (3.6%)、腫瘍崩壊症候群 1 例 (1.2%) であった。このうち、少なくともアレルギー反応 4 例 (アレルギー反応による死亡例 1 例を含む) 及び腫瘍崩壊症候群 1 例 (1.2%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。COP 群での重篤な有害事象は少なくとも 27/83 例 (31.3%) に認められ、内訳は死亡 26 例及び毒性 (詳細不明) 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬を投与された BOP 群で 25/84 例 (29.8%) に認められ、内訳は死亡 21 例 (25.0%)、本薬に対するアレルギー反応 3 例 (3.6%) 及び腫瘍崩壊症候群 1 例 (1.2%) であった。このうちアレルギー反応 4 例 (アレルギー反応による死亡例 1 例を含む) 及び腫瘍崩壊症候群 1 例 (1.2%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。COP 群での投与中止に至った有害事象は 27/83 例 (31.3%) に認められ、内訳は死亡 26 例及び毒性 (詳細不明) による中止 1 例であった。

(13) 海外第 I / II 相試験 (99CLL2E (BG) 試験)

有害事象は 12/15 例 (80.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/15 例 (33.3%) であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分・事象名 (NCI-CTC)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	12 (80.0)	9 (60.0)
血液/骨髄		
ヘモグロビン	9 (60.0)	4 (26.7)
白血球	10 (66.7)	3 (20.0)
顆粒球	12 (80.0)	9 (60.0)
血小板	11 (73.3)	4 (26.7)
リンパ球	10 (66.7)	7 (46.7)
ビリルビン	8 (53.3)	6 (40.0)
消化管系		
嘔吐	3 (20.0)	0

重篤な有害事象は、2/15 例 (13.3%) に認められ、内訳は、部分的可逆性の肺炎 1 例、肺炎、貧血及び発熱 1 例であった。肺炎、貧血及び発熱 1 例の貧血は治験責任医師により本薬との因果関係がおそらく関連ありと判定されたが、その他の事象はいずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率は報告されなかった。

(14) 海外第 I/II 相試験 (99CLL2E (DE) 試験)

有害事象は 16/16 例 (100%) に認められたが、本薬との因果関係については不明である。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)		
器官区分・事象名 (NCI-CTC)	全Grade	Grade3以上
全有害事象	16 (100)	10 (62.5)
血液/骨髄		
ヘモグロビン	11 (68.8)	6 (37.5)
白血球	11 (68.8)	8 (50.0)
顆粒球	12 (75.0)	9 (56.3)
血小板	16 (100)	7 (43.8)
リンパ球	11 (68.8)	6 (37.5)
ビリルビン	8 (50.0)	3 (18.8)
トランスアミナーゼ (SGOT/ASAT)	5 (31.3)	1 (6.3)
トランスアミナーゼ (SGPT/ALAT)	3 (18.8)	1 (6.3)
アルカリホスファターゼ	3 (18.8)	0
全身症状		
体温	4 (25.0)	1 (6.3)
消化管系		
下痢	2 (12.5)	1 (6.3)
感染症及び寄生虫症		
感染	11 (68.8)	7 (43.8)
皮膚及び皮下組織障害		
表皮	3 (18.8)	2 (12.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳	4 (25.0)	0
呼吸困難	2 (12.5)	2 (12.5)
心血管系		
浮腫	2 (12.5)	1 (6.3)

重篤な有害事象は、8/16 例 (50%) に認められ、内訳は感染 5 例 (31.3%)、体温 4 例 (25.0%)、表皮 2 例 (12.5%)、下痢 1 例 (6.3%)、腎不全 1 例 (6.3%) であった。このうち、6 例 14 件では本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/16 例 (6.3%) に認められた (膿瘍及び肺炎)。このうち肺炎は本薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第 III 相試験 (02CLLIII 試験)

有害事象は被験者全体の 248/298 例 (83.2%) に認められ、本薬群では 135/154 例 (87.7%)、クロラムブシル群では 113/144 例 (78.5%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体の 214/298 例 (71.8%) に認められ、本薬群では 124/154 例 (80.5%)、クロラムブシル群では 90/144 例 (62.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分 (NCI-CTC) 事象名	本薬群 (154例)		クロラムブシル群 (144例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	135 (87.7)	83 (52.2)	113 (78.5)	不明
血液/骨髄	90 (58.4)	65 (42.2)	52 (36.1)	28 (19.4)
ヘモグロビン (NCI-WG)	38 (24.7)	4 (2.6)	20 (13.9)	2 (1.4)
白血球	30 (19.5)	24 (15.6)	4 (2.8)	2 (1.4)
好中球 (NCI-WG)	43 (27.9)	37 (24.0)	23 (16.0)	16 (11.1)
血小板 (NCI-WG)	38 (24.7)	20 (13.0)	29 (20.1)	12 (8.3)
全身症状	56 (36.4)	2 (1.3)	33 (22.9)	4 (2.8)
全身症状—その他	17 (11.0)	0	12 (8.3)	1 (0.7)
疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)	21 (13.6)	2 (1.3)	8 (5.6)	0
発熱 (AGC<1.0×10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合)	22 (14.3)	0	7 (4.9)	1 (0.7)
消化管系	49 (31.8)	5 (3.2)	32 (22.2)	1 (0.7)
悪心	32 (20.8)	1 (0.6)	20 (13.9)	1 (0.7)
嘔吐	22 (14.3)	1 (0.6)	11 (7.6)	0
感染/発熱性好中球減少	41 (26.6)	10 (6.5)	18 (12.5)	1 (0.7)
好中球減少を伴わない感染	24 (15.6)	2 (1.3)	14 (9.7)	0

重篤な有害事象は被験者全体の 46/298 例 (15.4%) に認められ、本薬群では 29/154 例 (18.8%)、クロラムブシル群では 17/144 例 (11.8%) に認められた。このうち、腫瘍融解症候群 2 例、肺浸潤、肺炎、アレルギーの疑い、自己免疫性溶血性貧血、過敏症反応、带状疱疹、好中球減少を伴わない感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は被験者全体の 19/298 例 (6.4%) に認められ、本薬群では 14/154 例 (9.1%)、クロラムブシル群では 5/144 例 (3.5%) に認められた。このうちウイルス感染、血小板減少症、白血球減少症、肺炎、サイトメガロウイルス感染、アレルギーの疑い、肺感染、皮疹、自己免疫性溶血性貧血、下痢、腎機能不全、過敏症反応、発熱、発疹、嘔吐各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅲ相試験 (94BP01 試験)

有害事象は本薬を投与した BP 群では 81/83 例 (97.6%)、MP 群では 71/76 例 (93.4%) に認められたが、本薬との因果関係については不明である。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分 (WHO) 事象名	BP群 (83例)		MP群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	81 (97.6)	49 (59.0)	71 (93.4)	42 (55.3)
血液/骨髄				
ヘモグロビン減少	57 (68.7)	19 (22.9)	60 (78.9)	17 (22.4)
白血球数減少	64 (77.1)	33 (39.8)	55 (72.4)	25 (32.9)
血小板数減少	26 (31.3)	11 (13.3)	32 (42.1)	11 (14.5)
全身症状				
発熱	32 (38.6)	2 (2.4)	25 (32.9)	0
口腔粘膜	16 (19.3)	4 (4.8)	3 (3.9)	1 (1.3)
疼痛	23 (27.7)	2 (2.4)	22 (28.9)	3 (3.9)
胃腸障害				
悪心・嘔吐	41 (49.4)	9 (10.8)	19 (25.0)	2 (2.6)
便秘	5 (6.0)	0	9 (11.8)	2 (2.6)
下痢	12 (14.4)	1 (1.2)	3 (3.9)	0
神経系障害				
末梢性ニューロパシー	2 (2.4)	0	8 (10.5)	0
心臓障害				
心不整脈	5 (6.0)	0	8 (10.5)	0
感染症及び寄生虫症				
感染	34 (41.0)	9 (10.8)	29 (38.2)	9 (11.8)
皮膚及び皮下組織障害				

器官区分 (WHO) 事象名	BP群 (83例)		MP群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
脱毛	26 (31.3)	0	29 (38.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
肺機能	13 (15.7)	2 (2.4)	13 (17.1)	2 (2.6)
口腔粘膜	16 (19.3)	4 (4.8)	3 (3.9)	1 (1.3)
臨床検査				
AP	19 (22.9)	0	17 (22.4)	1 (1.3)
クレアチニン	14 (16.9)	1 (2.4)	12 (15.8)	1 (1.3)
蛋白尿	15 (18.1)	1 (1.2)	19 (25.0)	2 (2.6)
SGOT/SGPT	14 (16.9)	2 (2.4)	8 (10.5)	1 (1.3)
その他				
その他	18 (21.7)	9 (10.8)	17 (22.4)	9 (11.8)

BP=本薬+プレドニゾン、MP=メルファラン+プレドニゾン

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象の発現例数、発現率、及び本薬との因果関係は報告されなかった。

(17) 海外第Ⅲ相試験 (96BMF02/1 試験)

有害事象は被験者全体の 322/354 例 (91.0%) に認められ、本薬を投与した BMF 群では 160/169 例 (94.7%)、CMF 群では 162/185 例 (87.6%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体の 277/354 例 (78.2%) に認められ、BMF 群では 145/169 例 (85.8%)、CMF 群では 132/185 例 (71.4%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%)

器官区分 (NCI-CTC) 事象名	BMF群 (169例)		CMF群 (185例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	160 (94.7)	127 (75.1)	162 (87.6)	92 (49.7)
全身症状				
脱毛	19 (11.2)	0	33 (17.8)	2 (1.1)
食欲	30 (17.8)	12 (7.1)	34 (18.4)	15 (8.1)
発熱/感染/インフルエンザ様症候群				
体温	35 (20.7)	7 (4.1)	20 (10.8)	1 (0.5)
感染	43 (25.4)	15 (8.9)	33 (17.8)	6 (3.2)
筋肉痛/関節痛	41 (24.3)	6 (3.6)	51 (27.6)	3 (1.6)
内分泌				
無月経	17 (10.1)	-	32 (17.3)	-
消化管系				
便秘	18 (10.7)	2 (1.2)	34 (18.4)	3 (1.6)
下痢	22 (13.0)	3 (1.8)	26 (14.1)	3 (1.6)
悪心	67 (39.6)	8 (4.7)	72 (38.9)	6 (3.2)
口内炎	75 (44.4)	32 (18.9)	45 (24.3)	7 (3.8)
嘔吐	55 (32.5)	11 (6.5)	44 (23.8)	5 (2.7)
臨床検査:血液学的検査				
ヘモグロビン	46 (27.2)	18 (10.7)	30 (16.2)	6 (3.2)
白血球	106 (62.7)	74 (43.8)	74 (40.0)	46 (24.9)
好中球	28 (16.6)	20 (11.8)	22 (11.9)	13 (7.0)
血小板	54 (32.0)	24 (14.2)	19 (10.3)	7 (3.8)
臨床検査:肝機能検査				
トランスアミナーゼ	14 (8.3)	2 (1.2)	23 (12.4)	0
肺				
呼吸困難	28 (16.6)	13 (7.7)	37 (20.0)	18 (9.7)
神経学				
情動障害*	18 (10.7)	0	24 (13.0)	3 (1.6)

*: 不安、鬱、精神状態、腫瘍の進展による精神障害、BMF=本薬+メトトレキサート+5-FU、CMF=シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU

重篤な有害事象は被験者全体の 130/354 例 (36.7%) に認められ、BMF 群では 87/169 例 (51.5%)、CMF 群では 43/185 例 (23.2%) に認められた。内訳は、BMF 群では、白血球 17 例 (10.1%)、口内炎 16 例 (9.5%)、ヘモグロビン 14 例 (8.3%)、体温、感染が各 13 例 (7.7%)、血小板 12 例 (7.1%)、好中球 10 例 (5.9%)、無力症、呼吸困難、肺炎 (非感染性)、その他が各 7 例 (4.1%)、顆粒球、出血、嘔吐各 6 例 (3.6%)、肝 (その他)、筋肉痛/関節痛が各 5 例 (3.0%)、全身症状 (その他)、下痢、静脈炎/血栓症/塞栓症が各 4 例 (2.4%)、心機能、代謝 (その他)、悪心、肺 (その他) が各 3 例 (1.8%)、ビリルビン、咳、皮膚科 (その他)、浮腫、血液学的検査 (その他)、虚血、筋骨格系が各 2 例 (1.2%)、アルカリホスファターゼ、アレルギー、食欲、心血管 (その他)、悪寒、排尿困難、発熱/感染 (その他)、消化管 (その他)、頭痛、神経 (その他)、胸水、腎/泌尿生殖器 (その他)、回転性めまい、体重減少が各 1 例 (0.6%)、CMF 群では、呼吸困難 9 例 (4.9%)、体温、感染、筋肉痛/関節痛が各 6 例 (3.2%)、その他、口内炎が各 5 例 (2.7%)、意識、白血球が各 4 例 (2.2%)、食欲、無力症、下痢、ヘモグロビン、筋骨格系、血小板、肺炎 (非感染性) が各 3 例 (1.6%)、不整脈、全身症状 (その他)、顆粒球、神経 (その他)、好中球、静脈炎/血栓症/塞栓症、腎/泌尿生殖器 (その他) が各 2 例 (1.1%)、心血管 (その他)、咳、クレアチニン、皮膚科 (その他)、情動、胃炎、血液学的検査 (その他)、肝 (その他)、免疫・リンパ系、虚血、心嚢液貯留、肺 (その他)、嘔吐が各 1 例 (0.5%) であった。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象の発現例数は報告されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.2.1、5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (一部の心電図検査及び染色体異常検査の未実施、次サイクル投与開始基準の不遵守) が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ナイトロジェンマスタード誘導体のアルキル化剤であり、薬理学的には新規性は認められないと考えるが、低悪性度 B-NHL 及び MCL における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トレアキシ点滴静注用 100mg
[一 般 名]	ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者 名]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(I) 有効性について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性を示す最も重要な試験は、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B-NHL）及び再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20■002 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価した。その結果、20■002 試験では、低悪性度 B-NHL 及び MCL のいずれに対しても高い奏効率（各 89.7%（52/58 例）、100%（11/11 例））が認められ、副次評価項目である 1 年無増悪生存率においても本薬の有効性が支持されていること等を総合的に評価し、当該患者に対する本薬の高い臨床的有用性が推測されると判断した。なお、参考資料として提出された、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外臨床試験（SDX-105-03 試験）でも、主要評価項目とされた独立評価委員会評価による奏効率（IWRC に基づく評価）は 75.0%（95%信頼区間 [65.3, 83.1]）（75/100 例）であり、20■002 試験の結果と矛盾しない成績であることを確認した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 現時点では、国内臨床試験の無増悪生存期間（PFS）中央値は算出されていないが、海外臨床試験成績は奏効率に加えて PFS（40.3 週間（95%信頼区間 [35.0, 51.9]））についても、適切に情報提供される必要がある。
- ・ 旧東ドイツでは約 40 年前から本薬が使用されていることから、長期予後に関する成績等、海外の製造販売後に蓄積された知見の有無を調査する意義がある。

申請者は、海外での製造販売後に蓄積された長期予後等に関する知見について、以下のよう

に説明した。
本薬の長期予後に関する成績としては、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL を対象とした、リツキシマブと本薬の併用群（R-B）と R-CHOP 群の無作為化比較試験である StIL（Study Group Indolent Lymphomas）NHL1 試験の 5 年間のフォローアップの結果が得られているが、申請適応である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL において該当する知見は得られていない。

機構は、現時点では、申請効能・効果の患者層における長期予後等に関する知見は得られていないことを確認した。

機構は、参考資料として提出された海外臨床試験成績について、PFS も含めて、情報提供

用資材等を用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

今般の承認申請では、第Ⅱ相試験成績に基づいて高い臨床的有用性が主張されているが、現在、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL を対象として OS 等の time-to-event を指標とした第Ⅲ相比較試験は計画されていない。

機構は、本申請の対象である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL は希少疾病用医薬品に指定されており、当該患者に対する本薬の臨床的有用性を検証する目的の製造販売後臨床試験を実施することは必ずしも容易ではないと考える。ただし、現在、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL を対象とした第Ⅲ相試験が実施中であることから（審査報告（Ⅰ）「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（8）実施中の臨床試験について」の項参照）、当該試験により、本薬の臨床的有用性の検証結果が得られると考える。

（2）安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象として、血液毒性（骨髄抑制）、感染症、過敏症反応、皮膚毒性、腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）、二次性悪性腫瘍があることから、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。本薬の使用に当たっては、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。しかし、検討された日本人での安全性情報は限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 前治療歴、年齢、臓器機能等を十分考慮して、安全性に注意する必要があるが、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師の使用が前提であれば、安全性に重大な懸念はなく、適切に管理可能と考えられる。
- ・ 海外臨床試験において、Grade3 以上の有害事象の中では骨髄抑制が最も頻度が高く、減量又は中止に至った有害事象の最大の要因は血小板減少であることから、血液毒性のうち血小板減少症について、特に注意が必要である。
- ・ 海外臨床試験では嘔気・嘔吐の頻度が高く、海外では制吐剤の予防的投与が推奨されている。一方、国内臨床試験においても当該事象の発現頻度は高いが、概ね Grade1 又は 2 であり、日常診療では制吐剤の予防的投与を全例必須とする根拠はない。
- ・ 皮疹については、本薬特有の有害事象の可能性があり、注目すべき事象である。皮疹発現後に投与を継続した場合の転帰や、発現時の状況等について、現在までに得られている情報を医療現場に的確に提供する必要がある。
- ・ 免疫抑制及び骨髄抑制の程度や期間は十分明らかにされておらず、皮膚障害、infusion reaction 及び他の稀な有害事象についても、製造販売後の情報収集が必要である。
- ・ Infusion reaction は頻度が低く、ステロイド剤等の前処置を全例に行う必要はないと考える。

機構は、血小板数減少により治験終了に至った頻度は、国内外で異なる可能性が示唆されたものの（海外臨床試験（SDX-105-01 及び SDX-105-03 試験の併合）12.5%（22/176 例）、国内 20■002 試験 2.9%（2/69 例））、国内試験においても血小板数減少による治験終了となった症例が存在することから、血小板数減少に対しても十分な注意が必要であると考えます。

また、機構は、20■002 試験の皮膚症状（そう痒（症）、蕁麻疹、皮膚潮紅、皮疹）の投与サイクル別及び発現日別の発現状況を確認した結果、皮膚症状は投与サイクルによらず一定の割合で発現していること、投与日当日に比べて投与日以外の発現率が高いことを確認した（下表）。

投与サイクル及び発現日別の皮膚症状（そう痒（症）、蕁麻疹、皮膚潮紅、皮疹）発現状況
(200002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（%））
全期間	69	39 (56.5)	34 (49.3)	8 (11.6)
第1サイクル	69	14 (20.3)	12 (17.4)	2 (2.9)
第2サイクル	64	13 (20.3)	10 (15.6)	3 (4.7)
第3サイクル	50	6 (12.0)	6 (12.0)	0
第4サイクル	41	7 (17.1)	6 (14.6)	1 (2.4)
第5サイクル	35	6 (17.1)	5 (14.3)	1 (2.9)
第6サイクル	29	4 (13.8)	3 (10.3)	1 (3.4)

また、200002試験において、皮膚症状を発現した39例のうち、本薬を再投与した28例の皮膚症状の発現状況について確認した結果、次サイクルの本薬の投与日前日又は投与日当日に抗ヒスタミン薬、ステロイド薬又は抗アレルギー薬の投与が行われた場合においても、皮膚症状が再発現した（下表）。初回投与開始後13日目にGrade2の皮疹が発現した1例では、第2サイクル以降の本薬投与日に副腎皮質ステロイドが予防投与されたが、第2サイクル10日目にGrade2の皮疹が、第3サイクル7日目にGrade3の皮疹が、それぞれ発現し、第4サイクルでは認められなかったものの、第5サイクル15及び36日目に再びGrade1の皮疹が認められた。しかしながら、当該症例を除き、皮膚症状は本薬再投与時の再発現時にはGrade2以下であった。

皮膚症状を1回以上発現した症例における前投薬の有無別の皮膚症状の再発現状況（200002試験）

	再発現あり（例数（%））		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	Grade3 以上			
前投薬あり*1	6 (15.4)	1 (2.6)	0	0	6 (15.4)
前投薬なし	16 (41.0)	0	7 (17.9)	10 (25.6) *2	33 (84.6)
合計	22 (56.4)	1 (2.6)	7 (17.9)	10 (25.6)	39

*1：症状を発現した後、次サイクルの本薬の投与日前日又は投与日当日に抗ヒスタミン薬、ステロイド薬又は抗アレルギー薬の投与が行われた場合。*2：再投与なしの理由は、好中球数減少5例、最終サイクル2例、血小板数減少、被験者の希望、他の有害事象（発熱、嘔吐、AST/ALT上昇）各1例。

機構は、これらの皮膚症状の一部には本薬に対する過敏症様反応に相当する事象が含まれる可能性があることから、臨床試験において皮膚症状として報告された事象の発現状況や重症度、繰り返し投与時の安全性情報等に関しては、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

なお、皮膚症状発現例に次サイクル以降の副腎皮質ステロイド等による予防投薬した場合に、皮膚症状の再発現に与える影響に一定の傾向が認められなかったことから、現時点では副腎皮質ステロイド等による予防的投薬を皮膚症状発現症例に対して一律に推奨する根拠は得られていないと考える。また、infusion reaction に関しては、国内臨床試験での報告はなく、海外臨床試験においても、リツキシマブとの併用試験でのみ発現例が報告されていることから、現時点で注意喚起する必要性は乏しく、製造販売後調査において情報を集積していくことが適切と考える。

機構は、悪心・嘔吐については、多くの症例で認められるものの、Grade3以上の発現率は低いことから、臨床試験における発現状況を適切に情報提供すべきと考えるが、本薬使用の全症例に対して制吐剤の予防的投与を必須とする等の特別な注意喚起等を行わずとも、対処可能であると考え。

また、機構は、本薬の催不整脈作用リスクについて、海外で実施中のQT/QTc評価試験（2000年～2001年に最終報告書が完成予定）については、報告書完成次第、遅滞なく情報提供等を行うよう指示し、申請者は了承した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL を対象とした本薬と既存治療との比較臨床試験は実施されていないことから、本薬と既存治療との優劣は明確ではないと考える。しかし、非対照デザインで実施された本薬の国内臨床試験における有効性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、本薬の単独投与は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び再発又は難治性の MCL のうち、登録対象とされた組織型の中で国内外の臨床試験において組み入れられなかった病理組織型 (splenic marginal zone lymphoma、以下 SMZL) はあるものの、臨床試験において極めて希な組織型を含め、低悪性度 B-NHL のすべての組織型に対する有効性及び安全性をそれぞれ検討することは極めて困難であると考えられること等を踏まえ、本薬の効能・効果を申請どおり、「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。ただし、提出された臨床試験では投与経験例の少ない組織型の患者に対する本薬の有効性については、製造販売後に情報収集すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、効能・効果を上記のとおり設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験に基づいて、本薬の用法・用量を「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 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、その後 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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項にて、①20■002 試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容、②他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下のような意見が出された。

- ・ 作用機序や耐性獲得機序について十分に解明されておらず、本薬の用法・用量はより至適化できる可能性があると考え。しかし、現時点では、20■002 試験で検討された用法・用量を設定することは、有効性及び安全性の観点から許容できる。

機構は、国内第 I 相試験で MTD の推定に至らなかったこと等の本薬の臨床開発経緯を踏まえると、本薬単独投与についてより適切な用法・用量を検討する余地はあったと考える。現時点では、20■002 試験等において有効性及び安全性が確認された投与方法を設定することは可能と判断し、用法・用量を上記のとおり設定すること、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することを指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

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

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に右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。 ・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 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 及び 血小板数 25,000/mm ³ 未満

- 本剤による治療中に以下の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、臨床検査値が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade2*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、右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。 ・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*以上の非血液毒性

*：NCI-CTCAE version 3.0

- 1 日用量の調製方法
本剤 1 パイアル (100mg) あたり 40mL 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。

2) 投与サイクル数について

20■002 試験では本薬の投与サイクル数は最大 6 サイクルと設定されており、国内では 6 サイクルを超える投与経験はない。しかし、海外では 6 サイクルを超えて投与され、忍容性に問題がないことが確認された症例もいることから、承認事項である用法・用量では投与サイクル数を限定せず、20■002 試験で設定された最大投与サイクル数の情報を、添付文書の「臨床成績」の項で情報提供することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本薬の投与を 6 サイクル実施して寛解に達したものの短期間で再発した場合には、本薬を再び使用することが想定され、また、6 サイクル使用後も忍容性が十分あり、追加投与可能な症例も存在すると思われるため、投与サイクル数を用法・用量にて限定することは適切ではない。

機構は、20■002 試験で設定された最大投与サイクル数を、「臨床成績」の項で情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

3) 肝機能障害患者に対する初回投与量について

本薬のドイツの添付文書では、本薬投与開始前に肝臓の 30～70%に腫瘍浸潤又は転移病変を有する中等度の肝機能障害（総ビリルビン値 1.2～3.0mg/dL）患者に対して、本薬の投与を開始する場合には 50%減量することが推奨されている。

機構は、ドイツの添付文書において肝機能障害に基づく初回投与量の減量規定が設定された経緯、当該規定の臨床薬理学的根拠等を確認した結果、現時点では、肝機能障害に基づいた初回投与量の減量を行う根拠は乏しいと判断した。ただし、試験対象とされた患者の肝機能に関する規定、及び肝機能障害患者における本薬の PK、安全性等に関する現有の試験成績を的確に周知するとともに、関連情報が新たに得られた場合には、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、試験対象とされた患者の肝機能に関する規定等の情報は、本薬の投与開始前に肝機能障害患者への本薬投与の適否を判断する上で参考になると考え、当該情報を的確に周知し、また関連情報が新たに得られた場合には、医療現場に適切に情報提供等を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後には、本薬の使用全例を対象とした使用成績調査（全例調査）を計画している（審査報告（1）「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、全例調査において迅速に情報を収集する必要があると考えており、提示された調査計画について、以下のように考えた。

1) 調査内容について

- ・ 申請者より提示された重点調査項目（①骨髄抑制による重症感染症、②間質性肺炎、③TLS、④重篤な皮膚障害、⑤過敏症反応）に加えて、二次性悪性腫瘍の発現状況、肝機能障害患者での安全性、及び 6 サイクルを超えて投与した長期投与例での安全性についても、情報収集する必要がある。
- ・ 申請者より提示された重点調査項目のうち、間質性肺炎については、審査報告（1）（「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（7）1）調査内容について」の項参照）に記載した理由から、全例調査において発現状況を慎重に確認する必要があるものの、現時点において重点調査項目に設定する必要性は乏しい。
- ・ 臨床試験では検討症例数が極めて少ない又は検討が行われていない組織型（SMZL 等）もあるため、組織型毎の治療反応性を確認できるように計画する必要がある。

2) 情報収集及び情報提供の方法について

- ・ 6 サイクル終了時点までの安全性情報は申請者が現在計画している全例調査において迅速に収集する必要があるため、①6 サイクルを超えて投与した症例の安全性情報、②二次性悪性腫瘍の発現状況については、全例調査とは別調査として情報収集を行うことが適切かつ効率的と考える。
- ・ 二次性悪性腫瘍については、全例調査に登録された全症例を対象として、本薬投与開始から 2 年を目安として観察期間を設定し、更なる調査の必要性等を迅速に検討することが可能となるような調査計画が適切と考える。
- ・ 全例調査として実施する 6 サイクルまでの製造販売後調査から得られる情報は、製造販売後の比較的早い段階で解析し、必要に応じて更なる情報分析や調査計画の見直し等を行う必要がある。また、調査の実施状況及び解析結果については、申請者

のウェブサイト等も利用して、医療現場には適切な情報提供が迅速になされる必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬に特徴的な有害事象は、他の抗悪性腫瘍剤でも共通してみられるものであり、情報量が限られる現時点で、本薬の使用成績調査における重点調査項目として設定すべき内容を議論することは難しい。したがって、有害事象全般を網羅的に調査することから開始して、比較的早い段階で解析を実施して必要に応じて調査計画の見直し等を行うことが重要である。
- ・ 本薬は、高齢者や合併症を有する患者においても使用される可能性があり、当該患者に使用された場合の安全性情報も収集する必要がある。
- ・ 本薬使用後の二次性悪性腫瘍については既に複数の報告があり、重要な検討課題である。しかし、低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者では、造血器悪性腫瘍の発生は比較的早期にみられるが、固形癌の発現については長期の観察期間を必要とし、また本薬の投与対象にはアルキル化剤を含む種々の薬剤が使用されるため、二次性悪性腫瘍の発現と本薬との因果関係を明確にするためには、長期にわたる膨大な情報収集と統計学的な検討が必要となる。したがって、本薬投与開始後 2 年間の観察期間では、解析可能なレベルの調査結果の収集が可能であるか疑問がある。なお、長期間の大規模な調査を行う場合には、学会等による調査研究として実施することがより適切と考えられる。
- ・ 低悪性度 B-NHL 及び MCL のうち、特に自家造血幹細胞移植後の症例では、MDS/AML の発症は比較的早期に認められ、固形癌に関しても数年で発症する例は稀ではない。提示された臨床試験成績からは、本薬治療開始後、比較的早期での二次性悪性腫瘍の発症頻度は高いように見える。しかし、年齢、原疾患及び前治療の影響を考えると、得られる調査結果の解釈は困難になる可能性があり、必ずしも二次性悪性腫瘍を重要な調査項目とする必要はないと考える。

機構は、二次性悪性腫瘍の調査について以下のように考える。

本薬の投与対象で想定される前治療内容等を踏まえると、本薬の二次性悪性腫瘍リスクに関する調査結果を厳密に解釈することは困難となる可能性があると考ええる。しかしながら、海外臨床試験 (SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験) では、2 年以内に 4/176 例 (2.3%) で MDS 又は慢性骨髄単球性白血病の発生が認められており、現時点では、本薬による二次性悪性腫瘍の発生リスクは既存のアルキル化剤に比して高い可能性が否定できないことから、まずは本薬投与開始後早期の二次性悪性腫瘍の発現状況を確認する目的で、投与開始後 2 年間を目途として調査を行い、当該調査結果を踏まえて更なる注意喚起や調査・試験等の実施の必要性について検討することが適切であると判断した。また、前治療として複数の抗悪性腫瘍薬の投与歴を有する症例や造血幹細胞移植後の症例が含まれる可能性があるため、前治療歴等の背景因子も情報収集した上で調査結果を解析可能となるように情報収集する必要があると判断した。

上記の機構判断については、専門委員から理解が示された。

機構は、専門協議での上記の議論及び検討内容を踏まえ、製造販売後の調査計画を再考するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

全例調査では、目標症例数 (解析症例数) 229 例 (登録目標症例数 250 例)、観察期間 6 サイクル、重点調査項目については、①骨髄抑制による重症感染症、②TLS、③重篤な皮膚障害、④過敏症反応 (アナフィラキシー様反応を含む) とし、肝機能障害患者での安全性

及び組織型毎の治療反応性についても情報収集する。また、全例調査に登録された患者を対象に、二次性悪性腫瘍の発現状況及び 6 サイクルを超えて投与した長期投与例における安全性を調査する目的の特定使用成績調査（観察期間：本薬投与開始後 2 年間）を、全例調査とは別に実施する。なお、製造販売後調査の調査票の回収は迅速に行い、全例調査では、調査開始から 10 カ月の時点で、3 サイクルまでの調査票を固定した症例の中間解析を実施し、調査計画の変更の要否、登録予定症例数等の適否について検討する予定である。また、得られた情報は可能な限り早期に公表することとし、調査の実施状況については原則 2 週間に 1 回、解析結果については結果を纏め次第、資材及び申請者等のウェブサイトを用いて、医療現場に適切かつ迅速に情報提供する予定である。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、専門協議での議論も踏まえ、製造販売後調査において、以下の事項について情報収集や解析が可能となるように調査票を工夫するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 重症感染症の発現と、抗菌薬の予防的投与の有無及び本薬投与に伴う血液毒性の発現の有無との関連性
- ・ 過敏症反応に対する治療内容、転帰、予防薬投与の有無、発現時期、及び過敏症反応回復後の本薬再投与例での安全性
- ・ 皮膚障害（重篤・非重篤を問わない）と、併用薬（特にアロプリノール）との関連性
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤の併用状況（併用薬の有無、併用薬の種類、併用薬及び本薬の用法・用量、投与期間、減量・休薬の有無等）

(6) 他の適応の臨床開発について

専門協議において、専門委員より、未治療の低悪性度 B-NHL を対象とした本薬と他剤併用の比較試験成績が報告され（J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 105, Blood 114: 405a, 2009）、本薬は未治療例に対しても有望な薬剤と考えられていること、及び海外において本薬は慢性リンパ球性白血病（CLL）の適応も有していることから、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL、並びに CLL について、本邦においても遅滞なく開発されることが望ましい旨の意見が出された。

機構は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL、並びに CLL に対する国内臨床開発を速やかに実施・計画するよう指示し、申請者は以下の旨を回答した。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL を対象とするリツキシマブと本薬併用の国内第Ⅱ相試験を 20■年に開始すべく準備を進めており、CLL についても、本邦での臨床開発について、現在前向きに検討中である。

(7) 薬物動態について

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 薬物動態学的相互作用に関する本薬の試験成績は限られていることから、本薬の PK における P-gp 以外の排出型トランスポーターの関与等、今後、相互作用を中心に更なる検討を行う必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、P-gp 以外のトランスポーターの関与について、今後も文献検索による情報収集を含めた検討を行い、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。

(8) その他

今般の承認申請において、承認申請後に見出された承認申請資料の誤記等に対する申請者の対応状況は、以下のとおりであった。

- ① 承認申請直後に承認申請資料の不備（誤記、文献の不足）が報告された。
- ② 機構からの照会に対して回答提出後に内容の改訂が幾度となく繰り返し行われた。
- ③ 導入元である Astellas Pharma 社との連携体制不足による資料不備や資料提出遅延等が認められた。

これらの申請資料及び照会に対する回答の修正については、本剤の承認申請資料及び回答の作成過程において申請者自身による十分な確認作業が行われず、これら資料の品質管理・品質保証が徹底されずに提出されていたと考えざるを得ない。今般の承認審査においては、不備による回答の改訂が繰り返し行われ、これらの変更に伴う確認等に多大な時間及び労力を費やし、効率的な承認審査の実施が困難な状況であったと考える。今後、申請者は、申請品目について、申請資料にかかる品質管理・品質保証及び資料内容を厳密に把握することの重要性を十分認識し、適切な社内体制整備を速やかに実現するべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器腫瘍に対するがん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	再発又は難治性の下記疾患
[用法・用量]	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 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
[承認条件]	国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 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。

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

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に右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。 ・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 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 及び 血小板数 25,000/mm ³ 未満

3. 本剤による治療中に以下の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、臨床検査値が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade2*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、右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。 ・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。	Grade3*以上の非血液毒性

*：NCI-CTCAE version 3.0

4. 1 日用量の調製方法

本剤 1 バイアル (100mg) あたり 40mL 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。