用語及び略語一覧

ALT（GPT）	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)、アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	asparate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve、濃度－時間曲線下面積
BEN	Bendamustine、ベンダムスチン／SyB L-0501／本剤
CD5	cluster of differentiation 5、白血球表面分化抗原：分類番号 5
CD19	cluster of differentiation 19、白血球表面分化抗原：分類番号 19
CD20	cluster of differentiation 20、白血球表面分化抗原：分類番号 20
CD23	cluster of differentiation 23、白血球表面分化抗原：分類番号 23
CLB	クロラムブシル
CLL	chronic lymphocytic leukemia、慢性リンパ性白血病
CMV	Cytomegalovirus、サイトメガロウイルス
CR	Complete Remission、完全寛解
CRi	Complete Remission-incomplete
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events、有害事象共通用語規準
DIC	disseminated intravascular coagulation、播種性血管内凝固症候群
DLT	dose-limiting toxicity、用量制限毒性／投与制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸
ECOG	East Clinical Oncology Group、米国東部臨床腫瘍研究グループ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer、欧州がん研究治療機関
FAS	full analysis set、完全解析対象例
FISH 法	fluoresence in situ hybridization assay、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor、顆粒球コロニー刺激因子
HBc	hepatitis B core antigen、B 型肝炎ウイルスコア抗原
HBs	hepatitis B surface、B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV-DNA	hepatitis B virus DNA、B 型肝炎ウイルス DNA
HCV	hepatitis C virus、C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus、ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intent-to-treat、包括解析対象例
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia、慢性リンパ性白血病国際ワークショップ
JCOG	Japan Clinical Oncology Group、日本臨床腫瘍研究グループ
Lg-B-NHL	low-grade B-call non-Hodgkin's lymphoma、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
Lg-NHL	low-grade non-Hodgkin's lymphoma、低悪性度非ホジキンリンパ腫
LVEF	left ventricular ejection fraction、左室駆出率
MM	multiple myeloma、多発性骨髄腫
MTD	maximum tolerated dose、最大耐量
NCI-WG	National Cancer Institute Working Group、米国国立がん研究所ワーキンググループ
nCR	Nodular- Complete Remission
nPR	Nodular- Partial Remission
OS	Overall Survival、全生存
PaO2	partial pressure of O_2、O_2 分圧
PD	Progressive Disease、増悪

PFS	Progression-Free Survival、無増悪生存
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set、治験実施計画書適合例
PR	Partial Response、部分寛解
SAS	Safety Analysis Set、安全性解析対象例
SD	Stable Disease、安定
SPD	sum of the products of the greatest diameters、二方向積和
WHO	World Health Organization、世界保健機関

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

該当なし

トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

（ベンダムスチン塩酸塩）

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2. 7. 2 臨床薬理の概要

シンバイオ製薬株式会社

用語及び略語一覧

用語及び略語	説　　明
AUC	area under the plasma concentration-time curve, 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{all}	all area under the plasma concentration-time curve, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積
95%CI	95% confidence interval,　95%信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EOI	end of infusion, 点滴静注終了時点
LC-MS/MS	high performance tandem mass spectrometry, 高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー
LLOQ	lower limit of quantification, 定量下限値
M3	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-benzimidazo-2-yl}-γ-hydroxybutanoic acid, ベンダムスチンの代謝物（γ-hydroxybendamustine）
M4	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-benzimidazo-2-yl}butanoic acid, ベンダムスチンの代謝物（N-des-methylbendamustine）
MCL	Mantle cell lymphoma, MCL
NHL	Non-Hodgkin’s lymphoma, NHL
PPK	population pharmacokinetics, 母集団薬物動態
QTcB	Bazett 法により心拍数補正した QTc 値
QTcF	Fridericia 法により心拍数補正した QTc 値
$t_{1/2}$	plasma elimination half-life,血漿中消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度到達時間
TRA	total radioactivity, 総放射線量

-目次-

2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　C18083/1039/PK/NL 試験 4
2.7.2.2.2　C18083/3070 試験 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1　マスバランス試験 7
2.7.2.3.1.1　ベンダムスチンおよび代謝物 M3、M4 の血漿中濃度推移 7
2.7.2.3.1.2　ベンダムスチンおよび代謝物 M3、M4 の排泄 9
2.7.2.3.2　QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響 11
2.7.2.4　特別な試験 12
2.7.2.5　付録 13

-図表目次-

図 2.7.2.3-1　ベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の血漿中濃度推移 8
図 2.7.2.3-2　尿中から回収されたベンダムスチン未変化体、M3、M4 及び HP2 の放射活性積算値 –C18083/1039/PK/NL 試験 – 10
図 2.7.2.3-3　ベンダムスチン血漿中濃度ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線 12

表 2.7.2.1-1　承認申請に用いる臨床試験 4
表 2.7.2.2-1　[^{14}C] 標識ベンダムスチン投与後の血漿中未変化体および代謝物 M3、M4、HP2 の薬物動態パラメータ 5
表 2.7.2.2-2　ベースラインに対する心電図パラメータの変動の平均値及び外れ値基準に抵触した被験者数（n） 7
表 2.7.2.3-1　尿及び糞便中の放射活性積算値 –C18083/1039/PK/NL 試験 – 9
表 2.7.2.3-2　尿中排泄率（% of dose）－国内第 1 相臨床試験（2006001 試験）－ 11
表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験の要約 13

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

ベンダムスチン（以下、本薬）の再発・難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）に対する承認申請時の薬物動態成績（初回承認時資料 2.5.3、2.7.2 項）に記載している薬物動態の概括を 2.5.3.1 項に示す。

本薬の適応症及び用法・用量の本承認事項一部変更承認申請において新たに薬物動態を検討する試験として、再発又は難治性悪性腫瘍患者を対象に、本薬及び代謝物の薬物動態及びマスバランスを検討した海外第 I 相臨床試験（C18083/1039/PK/NL 試験）及び未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法を行い、本薬とリツキシマブの薬物相互作用を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（C18083/3070 試験）を参考資料とした（表 2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1　　承認申請に用いる臨床試験

試験番号 添付資料番号 資料の取扱い	試験デザイン （試験相）	試験の対象 （被験者数）	治験薬	用量及び投与方法
C18083/1039/PK/NL 5.3.3.2-1 参考資料	単施設 オープン試験 （第 I 相）	再発又は難治性悪性腫瘍（血液がん、非血液がん） （6 例）	B	^{14}C 標識（初回投与時のみ）又は非標識の本薬 120 mg/m^2 を 4 週間毎に 2 日間連日、60 分かけて静脈内投与する。これを 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで継続する。
C18083/3070 5.3.3.2-2 参考資料	多施設共同 非盲検試験 （第 III 相）	未治療の L-NHL & MCL （54 例）	B/R	Day1:リツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与、 Day 1 & 2: 本薬 90 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 1 投与サイクル 28 日間とし、最大 8 サイクル

注）L-NHL：低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、B：ベンダムスチン、R：リツキシマブ

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

以下に海外第 I 相臨床試験（C18083/1039/PK/NL 試験）の薬物動態解析及び海外第 3 相臨床試験（C18083/3070 試験）の PPK 解析の成績を示す。なお、特に説明のない場合には平均値±標準偏差の数値を記載する。
なお、今回の承認事項一部変更承認申請に用いる臨床薬理試験の要約を表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.2.1　C18083/1039/PK/NL 試験

本試験は、再発又は難治性悪性腫瘍患者を対象に、[^{14}C] 標識（初回投与時のみ）又は非標識の本薬 120 mg/m^2 を 4 週間毎に 2 日間連日、60 分かけて静脈内投与し、本薬及びその代謝物 M3、

M4 の薬物動態（分布、代謝、排泄）及びマスバランス求める試験として実施された。本試験には、再発又は難治性悪性腫瘍患者 6 例が登録された。^{14}C の総放射能は 90～95 μCi であった。

採血は、本薬投与前と、投与開始後 15、30、45、65、75 分、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144、168 時間の時点で行われた。

尿サンプルは、^{14}C 標識の本薬投与前と投与後は 168 時間目まで予め決められた時間（0–2、2–4、4–6、6–8、8–10、10–12、12–18、18–24、24–30、30–36、36–42、42–48、48–72、72–96、96–120、120–144 及び 144–168 時間）毎に蓄尿し、尿量を測定後その一部がサンプルとして採取された。

糞便サンプルは、^{14}C 標識の本薬投与前と投与後 168 時間まで 24 時間毎に採取された。

^{14}C 標識の本薬 120 mg/m^2 投与後の血漿中ベンダムスチン未変化体、M3、M4 及び HP2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　[^{14}C] 標識ベンダムスチン投与後の血漿中未変化体および代謝物 M3、M4、HP2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Bendamustine (N=6)	M3 (N=6)	M4 (N=6)	HP2 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	5319.1 (2069.90)	685.2 (285.86)	58.7 (36.11)	54.5 (18.85)
t_{max} (hr)[a]	1.10 (1.08-1.23)	1.26 (1.10-1.50)	1.28 (1.10-1.50)	1.10 (1.08-1.23)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	6397.2 (2542.45)	922.2 (350.81)	82.5 (36.36)	190.2 (119.97)
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	6397.8 (2542.61)	924.8 (350.67)	83.0 (36.51)	189.8 (120.09)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	6397.8 (2542.61)	925.0 (350.61)	83.0 (36.51)	185.3 (31.09)[b]
Extrapolation (%)	0.01 (0.01)	0.3 (0.20)	1.0 (0.33)	22.1 (6.84)[b]
λ_z (hr^{-1})	1.17 (0.34)	0.52 (0.23)	1.39 (0.26)	0.04 (0.01)[b]
$t_{1/2}$ (hr)	0.65 (0.21)	1.69 (1.03)	0.52 (0.14)	17.8 (5.27)[b]
$V_{ss,normalized}$ (L/m^2)	10.5 (2.86)	NA	NA	NA
V_{ss} (L)	20.1 (7.14)	NA	NA	NA
$CL_{normalized}$ (mL/min/m^2)	312.3 (106.17)	NA	NA	NA
CL (mL/min)	598.3 (261.83)	NA	NA	NA

SOURCE: Summary 15.11, Listing 16.2.8.17, Report DP-20[redacted]-092.
[a] Median (range)
[b] n=3; the terminal phase λ_z could not be reliably estimated for 3 patients.
C_{max}=maximum observed plasma drug concentration; t_{max}=time to maximum observed plasma drug concentration; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma drug concentration by time curve (AUC) from time 0 to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-24}=AUC from time 0 to 24 hours; λ_z=apparent plasma terminal elimination rate constant; $t_{1/2}$=apparent plasma terminal elimination half-life; CL=apparent total plasma clearance; V_{ss}=steady-state volume of distribution; NA=not applicable; HP2=hydroxylated product 2 (dihydroxybendamustine); M3=γ-hydroxy-bendamustine; M4=N-des-methyl-bendamustine.

引用：治験総括報告書　Table 7

血漿中ベンダムスチンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ 5319.1±2069.90 ng/mL 及び 6397.8±2542.61 ng・hr/mL であり、M3 の C_{max} 及び AUC_{∞} は、ベンダムスチン未変化体の約 1/10、M4 及び HP2 は約 1/100 であった。

2.7.2.2.2　C18083/3070 試験

本試験では、登録された 54 例中 53 例に本薬 90 mg/m^2/日が投与され、血中濃度データ、投薬日及び時間の記録が欠損した 3 例を除く 49 例を薬物動態の検討対象とした。

本薬の薬物動態検討用に、当初の 30 例に関しては第 1 サイクル Day2 のベンダムスチン点滴開

始直前、点滴終了時、点滴終了 1 時間後に採血した。

ベンダムスチンとリツキシマブとの薬物相互作用を検討するためプロトコールが改訂され、改訂後に組み入れられた 21 例の患者では第 1 サイクル Day1 のベンダムスチン点滴開始直前、点滴終了時、点滴終了 15 分後、30 分後、第 1 サイクル Day2 の点滴開始直前、点滴終了時、点滴終了 15 分後、30 分後、1 時間後、3 時間後、5 時間後に採血を行った。

さらに血清中のリツキシマブ薬物動態の測定のため、プロトコール改訂後に組み入れられた 21 例の患者では第 1 サイクルベンダムスチン投与前（リツキシマブ点滴前と点滴終了時）とベンダムスチン投与後（Day2、2 回目のベンダムスチン投与前、Day7 と Day14 の Visit 時、Day28 のリツキシマブ点滴直前）の 6 ポイントで採血を行った。

得られた血漿中ベンダムスチン未変化体濃度より、PPK 解析を行った。血清中リツキシマブ濃度は、実測値を公表文献値[1, 2, 3, 4]と比較した。

また、低悪性度 B 細胞性 NHL 及び MCL 患者を対象に本薬とリツキシマブ併用下の薬物相互作用を PPK 解析により評価した。

リツキシマブ併用下における本薬のクリアランスの中央値 [最小値、最大値]は 32.9 L/h [0.9 L/h、58.5 L/h]であった。一方、本薬単独投与時の PPK モデル[5]から推定されたクリアランスの中央値[最小値、最大値]は 31.8 L/h [13.1 L/h、70.6 L/h]であった。

リツキシマブ単独投与での点滴終了時のリツキシマブ血清中濃度中央値 [最小値、最大値]は 173.0 μg/mL [74.5 μg/mL、299.0 μg/mL]であり、ベンダムスチンの併用時におけるリツキシマブ点滴終了後 24 時間及び 7 日目のリツキシマブ血清中濃度中央値はそれぞれ 105.0 μg/mL [4.62 μg/mL、176 μg/mL]及び 30.5 μg/mL [0.256 μg/mL、73.3 μg/mL]であった。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 54 例を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間をとして、各サイクルの第 1 日目に本薬 90 mg/m^2 及びリツキシマブ 1 回 375 mg/m^2 を静脈内投与し、第 2 日目に本薬 90 mg/m^2 を静脈内投与することとされた。

第 1 サイクル第 1 日目、本薬、リツキシマブ両薬投与前に探索的心電図測定が行われ、QTcF 間隔が 450 ms を超えた場合、確認のための心電図が測定された。心電図測定、および本薬の血漿中濃度測定用に採血は第 1 サイクル第 2 日目の、ベースラインとして本薬投与約 15 分前に、また本薬が Cmax となる 30 分点滴投与終了時、および本薬投与終了 1 時間後において実施された。本薬投与終了時及び投与終了 1 時間後における QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値［90%CI］はそれぞれ 6.7［4.3, 9.1］及び 4.1［1.9, 6.3］ms であり、90%CI の上限値はいずれの測定時点においても 10 ms 未満であった（表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2　ベースラインに対する心電図パラメータの変動の平均値及び外れ値基準に抵触した被験者数（n）

	点滴静注終了時	点滴終了後 1 時間
被験者数	52	53
心拍数変動値（bpm）	-1.6	-0.3
除脈に関する外れ値（n）	0	0
頻脈に関する外れ値（n）	0	0
PR 間隔変動値（ms）	-0.6	-2.5
PR 間隔に関する外れ値（n）	0	0
QRS 間隔変動値（ms ）	-0.2	-1.7
QRS 間隔に関する外れ値（n）	0	0
QT 間隔変動値（ms）	9.2	4.1
QT 間隔絶対値：>500 ms （n）	0	0
QTcF 間隔変動値（ms） [信頼区間の上限値、信頼区間の下限値]	6.7 [9.1、4.3]	4.1 [6.3、1.8]
QTcF 間隔絶対値：>500 ms （n）	0	0
QTcF 間隔絶対値：>480 ms （n）	1 (2%)	0
QTcF 間隔変動値 30-60 ms （n）	0	0
QTcF 間隔変動値 >60 ms （n）	0	0
QTcB 間隔変動値（ms） [信頼区間の上限値]	5.6 [8.6]	4.1 [7.2]
QTcB 間隔絶対値：>500 ms （n）	0	0
QTcB 間隔絶対値：>480 ms （n）	1 (2%)	0
QTcB 間隔変動値 30-60 ms （n）	2 (4%)	3 (6%)
QTcB 間隔変動値 >60 ms （n）	0	0
異常 U 波（n）	0	0
ST セグメント低下（n）	0	0
陰性 T 波（n）	0	0
第 2 度もしくは第 3 度房室ブロック （n）	0	0
左脚ブロック（LBBB）もしくは右脚ブロック（RBBB）（n）	0	0
心房細動あるいは心房粗動（n）	0	0
心筋梗塞パターン（n）	0	0

引用：CTD 2.7.6.6 表 2.7.6.6-21

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　マスバランス試験

2.7.2.3.1.1 ベンダムスチンおよび代謝物 M3、M4 の血漿中濃度推移

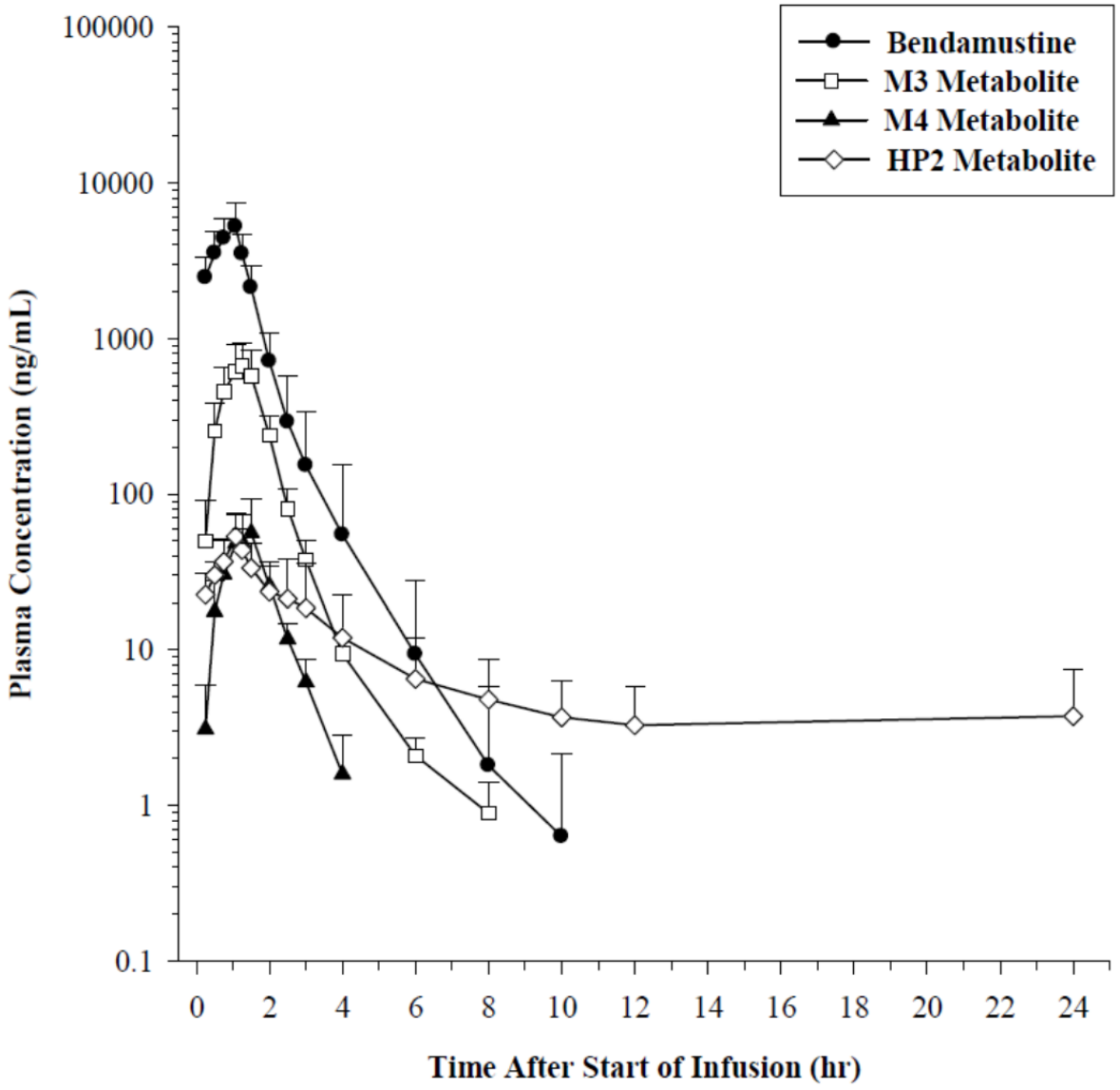
ベンダムスチン未変化体、肝臓の CYP1A2 によって代謝を受けて生成される M3 及び M4、非酵素的な加水分解で生成される HP2 に関して、これらの薬物動態が検討された。M3 及び M4 は薬理学的活性を有しており、HP2 は不活性代謝物である（初回承認時資料 CTD 2.4.3.3）。

ベンダムスチン未変化体及び代謝物 M3、M4 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示す。

薬物動態パラメータは、2006001 試験及び SDX105-03 試験で示した結果と同様であった（初回

承認時資料 CTD2.7.2.2)。

活性代謝物 M3、M4 はベンダムスチンに比べ量的に非常に少ないことから、臨床効果に寄与している可能性は低いと考えられた。



SOURCE: Report DP-20[redacted]-092.
HP2=hydroxylated product 2 (dihydroxybendamustine); M3=γ-hydroxy-bendamustine;
M4=N-des-methyl-bendamustine.

図 2.7.2.3-1　　ベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の血漿中濃度推移

引用：治験総括報告書 Fig. 3