2.7.2.3.1.2 ベンダムスチンおよび代謝物 M3、M4 の排泄

C18083/1039 試験で得られた排泄物中の放射活性積算値を表 2.7.2.3-1 に示した。投薬終了後 8 日目の時点で、尿中に排泄された総放射能の約 50%が、糞中に排泄された約 25%がそれぞれ回収された。投与量の 36.61%が 24 時間以内に尿から排泄されていた。

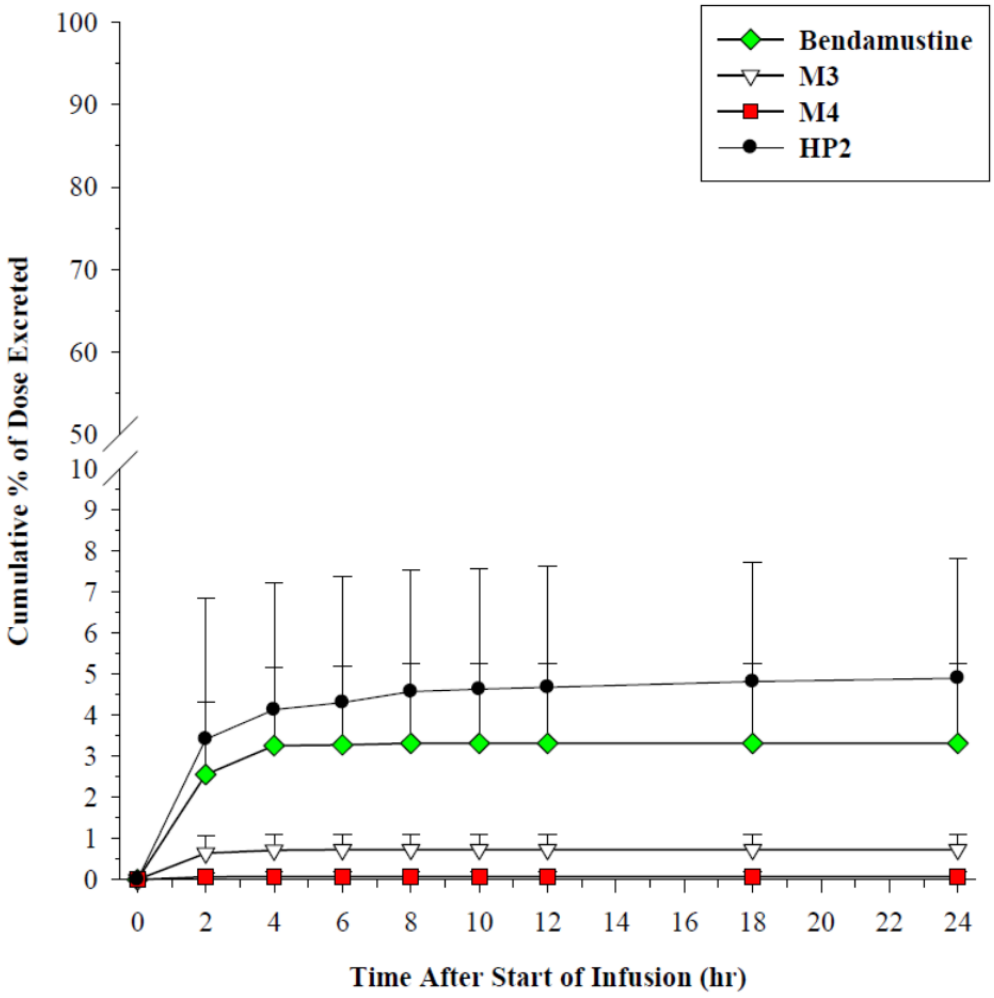
さらに、ベンダムスチンとして尿中から回収された量は 5%以下（約 3.3%）であったことから、尿中排泄はベンダムスチンの主要な代謝経路ではないことが確認された。なお、尿中から回収された M3 及び M4 は 1%未満、HP2 は 5%未満であった（図 2.7.2.3-2）。

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 –

	Percentage of Dose Excreted					
	Urine		Feces		Total (urine + feces)	
Time Interval	Recovery in interval	Cumulative recovery	Recovery in interval	Cumulative recovery	Recovery in interval	Cumulative recovery
0-24 hr	36.61±3.47	36.61±3.47	0.99±2.36	0.99±2.36	37.61±4.11	37.61±4.11
24-48 hr	2.38±0.93	38.99±3.54	6.70±8.06	7.69±9.96	9.08±7.91	46.68±10.02
48-72 hr	1.67±0.76	40.66±3.51	7.97±10.02	15.65±10.72	9.63±9.57	56.31±10.42
72-96 hr	1.47±0.50	42.13±3.74	1.46±1.55	17.11±11.69	2.93±1.34	59.25±11.07
96-120 hr	1.20±0.43	43.34±4.01	3.78±7.00	20.89±8.37	4.98±7.08	64.23±5.72
120-144 hr	1.06±0.37	44.40±4.20	3.86±5.53	24.75±10.01	4.91±5.63	69.14±6.83
144-168 hr	1.06±0.42	45.46±4.49	0.44±0.37	25.18±10.22	1.50±0.54	70.64±6.71
Total excretion[a]	–	49.00±5.75	–	26.98±10.67	–	75.98±6.86

SOURCE: Report DP-20[redacted]-092.
[a] Values represent the total recovery of radioactivity in the urine and feces through the end of sampling, which proceeded beyond 168 hours after the start of the infusion for 5 of 6 patients.

引用：治験総括報告書 Table 11



SOURCE: Report DP-20[redacted]-092.
HP2=hydroxylated product 2 (dihydroxybendamustine); M3=γ-hydroxy-bendamustine;
M4=N-des-methyl-bendamustine.
NOTE: Percentage recoveries of M3, M4, and HP2 were determined based upon the amounts of each compound excreted expressed as bendamustine free-base equivalents.

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 –

引用：治験総括報告書 Figure 5

日本人の L-NHL 患者にベンダムスチン 90 mg/m^2（3 例）、120 mg/m^2/日（6 例）を 1 時間かけて静脈内持続点滴を行った国内第 1 相臨床試験 2006001 試験で測定されたベンダムスチン未変化体、M3、M4 の尿中排泄率を表 2.7.2.3-2 に示す。90 及び 120 mg/m^2 投与群ともに、ベンダムスチン未変化体は 5%以下、M3、M4 は 1%以下であり、C18083/1039 試験の結果と一致していた。

これらの結果に加え、M3 及び M4 を生成する CYP1A2 を介した経路がベンダムスチンの代謝において主要経路ではないことが示唆されている[6, 7]。

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）－

Dose (mg/m^2/day)	No.	Dose (mg/day)	Rate (%) Bendamustine	M3	M4
90	0202	123	7.0	0.5	0.2
	0301	156	0.4	0.0	0.0
	0401	167	3.8	0.4	0.2
	Mean		3.7	0.3	0.1
	SD		3.3	0.3	0.1
120	0101	176	2.0	0.3	0.1
	0302	174	0.1	0.0	0.0
	0402	167	2.0	0.2	0.1
	0303	214	3.1	0.3	0.2
	0403	222	0.7	0.0	0.0
	0102	214	1.6	0.2	0.1
	Mean		1.6	0.2	0.1
	SD		1.1	0.1	0.1

引用：初回承認時資料 CTD2.7.2　表 2.7.2.2-2 の再掲

2.7.2.3.2　QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響

表 2.7.2.2-2 に示したとおり、点滴静注終了時と静注終了後 1 時間において、心拍数、房室結節伝導を示す PR 間隔、脱分極過程を表す QRS 間隔には臨床的に意義のある変化は認められなかった。

QT 間隔は Fridericia 法で補正した QTcF で評価した。ベースラインからの変動の平均値は本剤点滴静注終了時及び点滴静注終了 1 時間後において、それぞれ+6.7 ms（信頼区間の上限値 9.1 ms）及び+4.1 ms（信頼区間の上限値 6.3ms）と、わずかに QTcF に影響する傾向が認められたが、変化の程度は小さく直ちに重大な臨床上の問題につながる可能性は低いと考えられた。

また、QTcF の値と本試験で別途取得された血漿中ベンダムスチン濃度データを用いて両者間の相関をみた PK/PD 解析が行われた。その結果、に示すように、ベースラインからの QTcF 変動値とベンダムスチン血漿中濃度値との間には明確な相関は認められなかった。

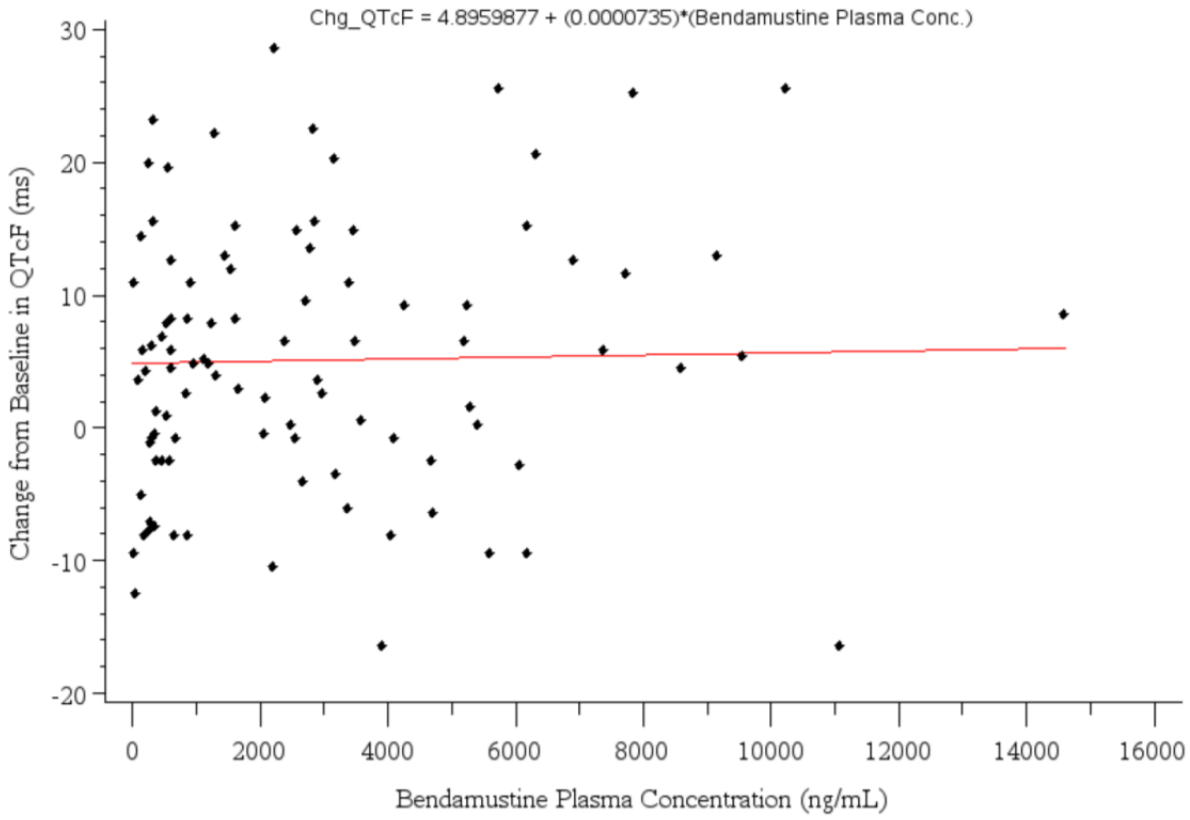


図 2.7.2.3-3　ベンダムスチン血漿中濃度

ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

引用：CTD 2.7.6.6　図 2.7.6.6.4

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験の要約

試験番号	試験の目的	試験 デザイン	PK 検討被験者数 対象		パラメータの平均値 （標準偏差）				試験報告書添付場所
					$t_{1/2}$	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	CL (mL/min)	
C18083/1039 **試験** **（海外）** **参考資料**	本剤および本剤の代謝物の分布、代謝、排泄を解析するための海外第 1 相臨床試験	オープン	6 例 乳がん: 1 例 大腸がん: 2 例 メラノーマ:2 例 腎臓がん:1 例 66 歳（中央値）	120 mg/m²/日 静脈内 60 分点滴	0.65 （0.21）	5.32 (2.07)	6,398 (2,543)	598 (262)	5.3.3.2-1
C18083/3070 試験 （海外） 参考資料	本剤とリツキシマブ併用下の QT 間隔に及ぼす影響を検討した海外第 3 相臨床試験	オープン	Lg-NHL 及び MCL 49 例* 64 歳（中央値）	90 mg/m²/日 静脈内 30 分点滴	ベイズ推定によるベンダムスチンのクリアランス（L/h）：(n=49) 最小値　中央値　最大値 0.9　32.9　58.5 リツキシマブ血清中濃度（μg/mL）： 最小値　中央値　最大値 投与後 0.5h (n=19)　74.5　173　299 投与後 24h (n=19)　4.62　105　176 投与後 7day (n=17)　0.256　30.5　73.3				5.3.3.2-2

参考文献

[1] Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al., Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit. 2005;27:785–792.

[2] Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al., McLaughlin P, Shen D. Association of serum rituximab (IDEC–C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low–grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1998;9:995–1001.

[3] Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, et al., A sequence of immunochemotherapy with rituximab, mobilization of in vivo purged stem cells, high-dose chemotherapy and autotransplant is an effective and non-toxic treatment for advanced follicular and mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2002;116:229–235.

[4] Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al., Rituximab (IDEC–C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. Ther Drug Monit. 2000;22:295–301.

[5] Owen JS, Melhem M, Passarell JA, D'Andrea D, Darwish M, Kahl B. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;66:1039–1049.

[6] Dubbelman AC, Rosing H, Darwish M, D'Andrea D, Bond M, Hellriegel E, et al., Pharmacokinetics and excretion of 14C-bendamustine in patients with relapsed or refractory malignancy. Drugs R D. 2013 Mar;13(1):17-28.

[7] Ogura M1, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, et al., Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010 Sep;101(9):2054-8.