2.7.6.3　付録

1) 死亡

1-1)　被験者番号63*（19■年生、男性、ベンダムスチン 100mg/m^2、第 2 サイクル）

8■歳男性被験者は、ベンダムスチンの初回投与 100 mg/m^2 を ■■■ 年 11 月 3 日に、第 2 サイクルにおける 4 回目で且つ最終投与 100 mg/m^2 を 同年* 11 月 25 日に受けた。被験者は 同年* 12 月 7 日に CTC グレード 3 の皮膚感染を発症し、全身の健康状態の悪化を理由に入院した。右下肢に丹毒斑が発現した（直径約 3 cm）。皮膚塗抹標本検査はシュードモナス感染陽性を示した。C-反応性蛋白（CRP）は 4.7 mg/dl だった。汎血球減少症（CTC グレード分類なし）及び発熱（CTC グレード分類なし）も診断され、それらに対して抗生物質治療が行われた。

主治医は、当該事象の重症度は重度であり、試験治療と「関連あるかもしれない」と評価した。 翌年* 1 月 5 日に試験薬を用いた治療は打ち切られ、本被験者について本試験は中止された。診断結果は高尿酸血症（CTC グレード 4）、右下肢の潰瘍（CTC グレード 4）、発熱（CTC グレード分類なし）及び白血球減少症（CTC グレード 3）だった。被験者は 翌年* 7 月 4 日に肺炎及び中毒性巨大結腸による臓器の機能不全で死亡した。添付資料 16.1.12, 16.2.1, 16.2.6.6, 16.2.9.11 及び 16.2.9.12 を参照。

1-2)　被験者番号24*（19■年生、男性、ベンダムスチン 80 mg/m^2、第 1 サイクル）

61 歳被験者はベンダムスチンの初回投与 80 mg/m^2 を ■■■ 年 4 月 10 日に、第 1 サイクルにおける 2 回目で且つ最終投与 80 mg/m^2 を 同年* 4 月 11 日に受けた。被験者は 同年* 5 月 4 日に肺炎（CTC グレード 3）及び発熱（最高値 39.8℃、CTC グレード 2）で入院した。主治医は、試験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、重症度は重度だと評価した。被験者は去痰薬、鎮咳薬、解熱薬、並びに、レボフロキサシン、エノキサパリンナトリウム及びナイスタチンによる治療を受けた。被験者は 同年* 5 月 15 日に良好な全身健康状態で退院した。同年* 5 月 22 日に本被験者について本試験は中止された。

同年* 5 月 27 日に被験者は気管支肺炎（CTC グレード 4）、発熱（CTC グレード 2）、息切れ（CTC グレード分類なし）及び胸部痛（CTC グレード分類なし）で再び入院した。重症の左腋窩リンパ節及び部位から離れた両足関節の腫脹が認められた。肝臓は 2 横指分肥大していた。CT 検査を実施した結果、活動性胞隔炎を示す顕著な乳白ガラス様陰影が認められた。血清学的検査はクラミジア性肺炎陽性を示した。肺炎が再発性なのか持続性なのかは確認できなかった。更に顕著な疾患進行が認められた。SAE は、重症度は重度であり、且つ、生命を脅かすものと定義されていた。当初、前述の事象は試験薬と「おそらく関連あり」と報告されたが、その後の報告書では「関連あるかもしれない」と記載された。

被験者は 同年* 6 月 20 日に病院で死亡した、主治医は、死因は腫瘍に関連していると判断した。添付資料 16.1.12、16.2.9.11 及び 16.2.9.12.を参照。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

1-3)　被験者番号27*（19■年生、男性、ベンダムスチン 80mg/m^2、第 1 サイクル）

5■歳被験者はベンダムスチンの初回投与 80mg/m^2 を■■■年 1 月 18 日に、第 1 サイクルにおける 2 回目で且つ最終投与 80mg/m^2 を 同年* 1 月 19 日に受けた。被験者は 同年* 2 月 8 日に発熱（39.4℃、CTC グレード 2）及び敗血症（CTC グレード分類なし）で入院し、同日、疾患進行を理由に本被験者は試験を中止した。当該 SAE の重症度は重度と報告されたが、試験治療と「関連あり」とは考えられていない。血液培養の結果はグラム陽性球菌陽性を示し、尿培養の結果はカンジダ・グラブラタ陽性だった。被験者は 同年* 2 月 19 日に退院した。

同年* 2 月 23 日に被験者は敗血症性ショックを起こし、それに伴い急性腎不全及び心不全（cardiovascular insufficiency）も起こした。被験者は呼吸困難、低血圧、悪寒及び発熱により集中治療室に入った。プレドニゾロン、アドレナリン、セフタジジム、ゲンタマイシン、アシクロビル、アムホテリシン B 及び酸素による治療が行われた。集中治療室では人工呼吸及び透析が行われた。気管支肺胞洗浄（BAL）の結果はサイトメガロウイルス及びアスペルギルス属陽性を示した。

被験者は真菌性敗血症による（アスペルギルス属）多臓器不全で 同年* 3 月 9 日に死亡した。添付資料 16.1.12、16.2.9.11 及び 16.2.9.12.を参照。

1-4)　被験者番号30*（19■年生、男性、ベンダムスチン 80 mg/m^2、第 1 サイクル）

6■歳被験者は、ベンダムスチンの初回投与 80 mg/m^2 を■■■年 4 月 11 日に、第 1 サイクルにおける 2 回目で且つ最終投与 80 mg/m^2 を 同年* 4 月 12 日に受けた。4 月 17 日に被験者は軽度の咳嗽（CTC グレード 1）及び軽度の歯肉出血（CTC グレード分類なし）を発症した。 同年* 4 月 23 日に発熱（39℃、CTC グレード分類なし）、寝汗（CTC グレード分類なし）及び咳嗽（CTC グレード分類なし）が発現した。4 月 24 日に体温は 40℃に上昇。 同年* 4 月 25 日に体温は 39℃になったが、下腹部から下肢までに及ぶ発疹が発現し、再び少量の口内出血及び悪寒も見られた。被験者は同じ日に入院した。当該 SAE は重症であり、試験治療と「関連あるかもしれない」と評価された。

4 月末に発熱及び感染症が確認されて被験者は再び入院した。肺浸潤を伴う継続的な呼吸機能低下が見られた。CT 検査の結果、ウイルス性肺炎と考えられた。5 月 8 日に被験者は腎不全を起こし（CTC グレード分類なし）、その後、水分貯留及び体重増加を伴う進行性腎不全が発現した。それにより被験者は集中治療室に移され、血液濾過が行われた。被験者は水疱性皮膚発疹を発症し、薬物反応の疑いがあった。心血管状態は悪化し、それに伴い顆粒球減少症も発現し、被験者は 同年* 5 月 13 日に死亡した。添付資料 16.1.12、16.2.9.11 及び 16.2.9.12 を参照。

2) 重篤な有害事象

2-1)　被験者番号67*（19■年生、男性、ベンダムスチン 100 mg/m^2、第 3 サイクル）

6■歳被験者はベンダムスチンの初回投与 100 mg/m^2 を■■■年 1 月 24 日に、第 3 サイクルにおける 6 回目で且つ最終投与 100 mg/m^2 を 同年* 3 月 8 日に受けた。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

第 3 サイクル中に可逆性の肺炎（CTC グレード 3）及び発熱（CTC グレード 3）を発現し、それにより 同年* 3 月 15 日に入院した。被験者には全身脱力及び胸郭痛が見られた。胸郭の X 線写真は浸潤を示していた。診断結果は連鎖球菌性肺炎だった。当該事象と試験治療との因果関係は「おそらく関連あり」と評価された。同年* 3 月 22 日までに当該 SAE は回復した。添付資料 16.1.12 及び 16.2.7.2.を参照。

2-2)　被験者番号68*（19■年生、男性、ベンダムスチン 90 mg/m²、第 2 サイクル）

6■歳被験者はベンダムスチンの初回投与 90 mg/m² を ■■■ 年 12 月 29 日に、第 6 サイクルにおける同用量の 8 回目で且つ最終投与を 翌年* 5 月 4 日に受けた。被験者は、第 1 サイクル中の 翌年* 1 月 12 から 16 日まで、並びに、第 2 サイクル中の 翌年* 2 月 2 日から 3 日までの 2 回、中等度の可逆性の発熱（CTC グレード 2）を発現し、入院の延長を必要とした。被験者は抗生物質の投与を受けた。同年* 1 月 17 日に好中球減少症を発現したが 2 日以内に回復した。当該事象と試験治療との因果関係は「おそらく関連あり」と評価された。添付資料 16.1.12 及び 16.2.7.2 を参照。

2-3)　被験者番号65*（19■年生、女性、ベンダムスチン 80 mg/m²、第 2 サイクル）

6■歳被験者はベンダムスチンの初回投与 80 mg/m² を ■■■ 年 1 月 23 日に、第 2 サイクルにおける 4 回目で且つ最終投与 80 mg/m² を 同年* 2 月 14 日に受けた。第 2 サイクル中に被験者は発熱（CTC グレード 3）、下痢（CTC グレード 4）、低血圧（CTC グレード 4）及び呼吸困難（CTC グレード 4）を発症した。 同年* 2 月 14 日に入院した。 同年* 2 月 15 日も被験者の低血圧状態は続いた。2 月 16 日に血清クレアチニンレベルの上昇を伴う重症の急性腎不全が発現し、抗生物質、アドレナリン作動薬及び透析による治療が行われた。血清クレアチニンレベルは翌月中に正常化し、他の症状も全て 同年* 2 月 22 日までに回復した。被験者の状態は生命を脅かすものであると判定され、発熱、筋緊張低下(hypotonia)及び腎不全の症状は試験治療と「おそらく関連あり」と評価された。下痢については（試験薬と）「関連あるかもしれない」と報告された。添付資料 16.1.12 及び 16.2.7.2.を参照。

2-4)　被験者番号66*（19■年生、女性、ベンダムスチン 70 mg/m²、第 1 サイクル）

6■歳被験者はベンダムスチンの初回投与 70 mg/m² を ■■■ 年 10 月 24 日に、第 1 サイクルにおける 2 回目で且つ最終投与 70 mg/m² を 同年* 10 月 25 日に受けた。第 1 サイクル中、潰瘍性肛門皮膚垂切除後の 同年* 11 月 12 日に肛門周囲膿瘍（CTC グレード 3）、 同年* 11 月 14 日に肺炎（CTC グレード 3）が発現した。抗生物質による治療が行われ、 同年* 12 月 6 日に本被験者は試験を中止した。肛門周囲膿瘍及び肺炎の重症度は中等度で、肛門周囲膿瘍と試験治療の因果関係は「関連が否定できない」、肺炎については「関連あるかもしれない」と判定された。肺炎は 同年* 12 月 21 日までに回復し、肛門周囲膿瘍は 同年* 12 月 12 日までに回復した。添付資料 16.1.12 及び 16.2.7.2.を参照。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

3) 用量制限毒性（DLT）

用量制限毒性（DLT）の定義は、第 1 治療サイクル中に発現した CTC グレード 3 又は 4 の非血液学的毒性又はグレード 4 の骨髄に起因しない血液学的毒性（non-BM involvement-induced）とした。顆粒球減少症は疾患関連と考えられるため DLT とは扱われなかった。

非血液学的な用量制限毒性

被験者 6 例について非血液学的な用量制限毒性が報告されたが、そのうち 5 例で被験者の組入れ／除外基準違反があった：

・被験者番号63*（ベンダムスチン、100 mg、2 サイクル）は第 1 サイクル中に浮腫（CTC グレード 3）及び高尿酸血症（CTC グレード 4）を発症した。本被験者はベースライン時に腎不全があったにもかかわらず本試験に組み入れられていた（プロトコル逸脱、10.2 項参照）。

・被験者番号68*（90 mg、6 サイクル）は第 1 サイクル中に感染症（CTC グレード 3）を発症したが、本被験者の場合、化学療法の最終サイクル後の化学療法中断期間はわずか 10 日間だった（プロトコル違反、10.2 項参照）。

・被験者番号24*（80 mg、 1 サイクル）は第 1 サイクル中に呼吸困難と肺炎（CTC グレード 3）を発症した。本被験者は前治療を 4 回以上受けていた（プロトコル違反、10.2 項参照）。

・被験者番号30*（80 mg、 1 サイクル）は第 1 サイクル中に感染症と発疹（CTC グレード 3－4）を発症した。本被験者はベースライン時に骨髄抑制の症状が見られたにもかかわらず治療を受け（下記「血液学的な用量制限毒性」に詳細な記述あり）、前治療を 4 回以上受けていた（プロトコル違反、10.2 項参照）。

・被験者番号25*（70 mg、6 サイクル）は第 1 回サイクル中に単純ヘルペス（グレード 3）を発症した。

・被験者番号66*（70 mg、1 サイクル）は第 1 回サイクル中に感染症（CTC グレード 3）を発症した。本被験者はベースライン時に顆粒球減少症（CTC グレード 4）が見られたにもかかわらず治療を受けていた。

血液学的な用量制限毒性

被験者 4 例について血液学的な用量制限毒性（CTC グレード 4）が報告されたが、そのうち 1 例で組入れ／除外基準違反があった：

・被験者番号64*（100 mg、1 サイクル）は本試験への参加後、第 1 回サイクル中に白血球減少症及びリンパ球減少症を発症した。

・被験者番号30*（80 mg、1 サイクル）はベースライン時に無顆粒球症が認められ、第 1 サイクルの 1 週目も依然として持続していたが、第 1 サイクルの 2 週目に回復した。ベースライン時にグレード 3 の血小板減少症が見られたが、第 1 サイクル中にグレード 4 に悪化した。本被験者は、ベースライン時に CTC グレード 4 の顆粒球減少症、グレード 3 の血小

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

板減少症、グレード 2 の貧血及び重症の抗体欠損症候群が見られたにもかかわらず試験に組み入れられていた。さらに本被験者は前治療も 4 回以上受けていた（プロトコル違反、10.2 項参照）。

・ 被験者番号69*（70 mg、6 サイクル）は白血球減少症の既往歴があり、ベースライン時の CTC グレード 3 から CTC グレード 4 に悪化していた。更に本被験者は第 1 サイクル中にリンパ球減少症も発症し、ベースライン時の CTC グレード 0 から悪化していた。

・ 被験者番号66*（70 mg、1 サイクル）は第 1 サイクル中に貧血を発症した（ベースライン時 CTC グレード 0）。

詳細については表 6 及び表 7、並びに、添付資料 16.2.5.1、16.2.7.1、 16.2.7.3、16.2.8.2 及び 16.2.9.11.を参照。

許容されないベースライン時の毒性、最後の化学療法サイクル後の化学療法中断期間が 4 週間未満、先行する化学療法による骨髄抑制、腎機能障害、並びに、先行化学療法が 4 回以上等のプロトコル違反により、用量制限毒性の評価は非常に困難だった。

上述の用量制限毒性はプロトコルに基づいて厳格に評価した。しかし、基礎疾患及び被験者のベースライン時の状態から判断し、下記 3 例は用量制限毒性として扱わないこととした。

被験者番号24*（80 mg）は可逆性異型肺炎を発症したが、これは CLL において最も頻繁に起こる事象の 1 つである。本被験者はフルダラビンによる前治療を 2 回受けており、CD4+（「T ヘルパー細胞」）分画の機能障害が想定されるにもかかわらず、予防的治療を受けていなかった。本被験者は更に本剤投与から 6 週間後に CTC グレード 4 の気管支肺炎も発症した。前治療を 4 回以上受けていたにもかかわらず、当該被験者は本試験に組み入れられていた（プロトコル逸脱、10.2 項を参照）。

被験者番号25*（70 mg）は単純ヘルペスに罹患していた。本被験者はフルダラビンによる前治療を受けていたが、CD4+細胞の機能障害に対する予防的治療は受けていなかった。最後の化学療法後の化学療法中断期間はわずか 20 日間で、本被験者は前治療を 4 回以上受けていた（プロトコル違反、10.2 項参照）。

被験者番号69*（70 mg）は白血球減少症（顆粒球減少症及びリンパ球減少症に起因する）を発症したが、ベースライン時の CTC グレード 3 から第 1 サイクルの完了後にグレード 4 に悪化した。Cheson らによる血液学的毒性の重症度判定（1996）に従って、白血球減少はベースラインを考慮して評価すべきである。よって、このグレード 4 の血液学的毒性は用量制限毒性とは考えられなかった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

いずれの被験者に生じた顆粒球減少症も CLL に関連すると考えられたため、用量制限毒性の評価からは除外した。

以上を合わせて、更に上述の用量制限毒性の定義を考慮して、用量制限毒性は 100 mg/m^2 で 3 例中 2 例において、90 mg/㎡で被験者 1 例において、80 m^2 で 5 例中 1 例において、更に 70 mg/ m^2 で 7 例中 1 例の、合計 5 例に認められた。

2.7.6.4　99CLL2E (BG)試験

2.7.6.4.1　試験方法の要約

99CLL2E (BG)試験は進行期又は難治性の B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩（本剤）を 3 週サイクルの 1 日目と 2 日目に 30 分間の点滴静注で投与した際の用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）及び耐容性を検討する単一施設第Ⅰ/Ⅱ相オープン試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1:　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	99CLL2E (BG)
治験課題名	治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とする二次治療としてのベンダムスチン塩酸塩単独投与の用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）、及び耐容性の検討を目的とした第 1/2 相臨床試験
開発の相	第Ⅰ/Ⅱ相
治験の目的	主要目的 先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C（進行期又は難治性）の症候性 B-CLL 患者に対する二次治療としての本剤単独投与の DLT、MTD、及び安全性／耐容性を検討する。1 回以上の先行化学療法にクロラムブシルを含むものとした。 副次目的 • Responder rate［完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、及び不変（NC [総合効果の判定基準の「SD」に該当])］を検討する。 • 奏効期間及び無増悪期間を検討する。
治験デザイン	単一施設オープン試験
治験の対象	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C（進行期又は難治性）の症候性 B-CLL 患者
組入れ基準	選択基準 既往歴及び理学的検査に基づき以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. 本治験の指示事項に従うことのできる 18 歳以上の患者。 2. 文書にて同意が得られた患者。 3. WHO の Performance Status が 0～2 の患者。 4. 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5. 前治療の影響から完全に回復している患者。 6. B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL、CD5/CD19 陽性）が確認されている患者。 7. 治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の患者。 8. 前治療が 3 回以下であり、そのうち 1 回以上はクロラムブシルを併用している患者。

項目	内容
	9. 以下の基準（Cheson et al, 1988）のいずれかに該当し、治療が必要であると判断された患者
組入れ基準（続き）	• 非溶血性のヘモグロビン減少（<10 g/dL）を伴う造血障害 • <100 × 10^9/L の血小板減少（Binet 分類による臨床病期 C と同等） • B 症状 • 病勢の進行が早い（自己免疫現象に起因しないリンパ腫の急速な増大、リンパ球数の急速な増加、ヘモグロビン又は血小板数の急速な減少など） 10. リンパ腫の増大による合併症の危険性がある（血管圧迫など） 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1. 最終前治療からの休薬期間が 4 週間未満である患者。 2. 本治験の登録前 4 週間以内又は治験期間中に他の臨床試験に参加した患者。 3. 精神障害、依存症又は治験実施計画書を遵守する上で問題となる可能性のある他の障害を有する患者。 4. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫溶血反応を有する患者。 5. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫性血小板減少症を有する患者。 6. Richter 症候群の患者。 7. 肝機能障害（ビリルビン>2.0 mg/dL 及び／又はトランスアミナーゼ>基準値上限の 3 倍）の患者。 8. 腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）の患者。 9. 以下のいずれかの合併症を有する患者。 • 顕性心不全 • 心筋症 • 6 ヵ月以内の心筋梗塞 • コントロール不良の重症糖尿病 • コントロール不良の重症高血圧 • コントロール不能の感染症 • 臨床的に明確な脳機能障害 10. HIV 陽性の患者。
被験者数	目標例数：20 例 登録例数：15 例 安全性評価対象例数：15 例 有効性評価対象例数：11 例
被験薬	本剤（1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩として 25 又は 100 mg、マンニトールをそ

項目	内容
	れぞれ 30 又は 120 mg 含有する凍結乾燥製剤）
被験薬（続き）	25 mg バイアル：390400、560401 100 mg バイアル：110699、330800、630901
対照薬	なし
用法・用量	本剤は 3 週を 1 サイクルとし、その 1 日目と 2 日目に 30 分間の点滴静注で投与した。初回用量は 100 mg/m^2 とし、以下の増量計画に従って 10 mg/m^2 ずつ増量することとした。DLT は第 1 サイクル中の共通毒性規準［Common Toxicity Criteria（CTC）］によるグレード 3 又は 4 の非血液毒性あるいは本剤との因果関係のないグレード 4 の血液毒性と定義した。また、第 1 サイクルの同一用量群で DLT の発現が 3～6 例中 1 例以下であった最大用量レベルを MTD と定義した。 増量計画 : 1 用量群 3 例以上の群間増量とし、被験者内及び／又は群内増量は禁止した。第 1 サイクルで，同一用量レベルの最初の被験者 3 例に DLT の発現が 1 例も認められなかった場合、次の 3 例には 1 段階上の用量レベルで投与することとした。最初の被験者 3 例中 1 例に DLT が認められた場合は当該用量レベルに 3 例追加することとし、先に追加された被験者に DLT が発現した場合、続いて追加される被験者には 1 段階下のレベルを投与することとした。DLT の発現が 6 例中 1 例のみであった場合、次の 3 例には 1 段階上の用量レベルを投与することとした。 初回用量レベルで DLT の発現が最大 6 例中 2 例以上であった場合、次の用量群では 90 mg/m^2 に減量して投与することとした。最大用量レベルで MTD に達しなかった場合、次の被験者では用量レベルを 10 mg/m^2 増量することとした。本剤の MTD が判明した時点で試験を終了することとした。 投与期間は治療反応性に応じて決定した。3 サイクル終了後の治験期間中に増悪（PD）が認められた被験者は、治験を中止することとした。PR 又は NC が認められた被験者は、最大 6 サイクルまで実施可能とした。CR が認められた被験者はさらに 2 サイクル実施可能とした。 6 サイクル終了（治療終了）後の投与は、担当医師が判断することとした。CR、PR、又は NC（SD）が認められた被験者は、最終来院後、原疾患の進行がみられるまで 3 ヵ月ごとに追跡調査を実施することとした。
併用禁止薬・ 併用禁止療法	治験期間中は、緊急時を除き、治験責任医師の事前の承認なしに他の薬物及び療法を併用することを禁止した。被験者が治験期間中に他の医療機関を受診する場合は担当医師に連絡をとり、薬物及び他の療法の処方前には当該医療機関の医師が治験責任医師へ連絡することとした。被験者が同意した場合には、かかりつけ医に治験への参加を知らせることとした。 併用療法は、被験者が治験登録時に受けており治験期間中に継続する療法、及び治験薬治療に加えて新たに処方される療法と定義した。すべての併用療法は、症例記録用紙に

項目	内容
	詳細に記録することとした。 治験期間中の併用療法は最小限とするが、治験責任医師が被験者の健康上必要であり治
併用禁止薬・ 併用禁止療法（続き）	験結果の評価に影響しないと判断した場合は許容することとした。 CLL に対する治験実施計画書に規定されない抗悪性腫瘍薬は禁止とした。増殖因子の投与は禁止とした。 非薬物療法は、被験者の通常の生活様式に影響を及ぼさないよう、治験期間中は量及び質を変更せずに継続することとした。有痛性又は症候性腫瘍に対する局部 X 線照射は、腫瘍反応性又は毒性評価に影響しない限り許容することとした。
評価項目	安全性： 主用評価項目 • DLT • MTD • 安全性／耐容性 • 第 2 相試験の推奨用量の推定 有害事象、理学的検査所見、臨床検査成績、及び毒性により安全性及び耐容性を評価した。有害事象の評価基準として CTC を用いた。 有効性： 副次評価項目 • NCI-WG 基準に基づく総合効果判定の Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は NC（SD）と判定された症例率） • 奏効期間（CR、nCR 又は PR と判定された日から再発／再燃するまでの期間） • 無増悪期間（投与開始日から PD、再発／再燃するまでの期間） なお、試験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に、総合効果の判定基準を表 2.7.6.4-3 に示す。
解析方法	有効性及び安全性の評価に記述統計学的手法を用いた。
治験責任医師	T. Lissitchkov ら 3 名
治験実施医療機関	National Centre of Hematology and Transfusiology（ブルガリア）
治験期間	2001/3/■（最初の被験者登録日）～2002/9/■（最終の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表文献	Phase I/II study to evaluate DLT, MTD and tolerability of bendamustine in pre-treated patients with advanced, relapsed or refractory B-CLL. G. Amaudov, T. Lissitchkov, D. Peytchev, Kh. Merkle, ASH 2003. Abstract no.: 5151

表 2.7.6.4-2:　試験スケジュール

	ベースライン[1]	毎週実施	サイクル						追跡調査[2]
			1	2	3	4	5	6	
同意取得	×								
選択・除外基準	×								
被験者背景	×								
既往歴	×		×	×	×	×	×	×	×
理学的検査	×		×	×	×	×	×	×	×
身長	×								
体重、体表面積	×		×	×	×	×	×	×	×[3]
血圧、脈拍、体温	×		×	×	×	×	×	×	×
WHO Performance Status	×		×	×	×	×	×	×	×
血液学的検査[4]	×[5]	×	×	×	×	×	×	×	×
クームス試験	×								
血液生化学的検査[6]	×[5]	×[7]	×[7]	×[7]	×[6]	×[7]	×[7]	×[6]	×[8]
免疫グロブリンアッセイ	×				×[9]			×	
尿検査[10]	×				×			×	
心電図	×							×	
腫瘍評価[11]	×				×			×	×
胸部 X 線検査	×				×			×	×
腹部超音波検査	×				×			×	×
骨髄生検（組織・細胞診）	×							×[12]	
血球数が正常化した場合の検査[13]			×	×	×	×	×	×	
ベースライン毒性／毒性評価（CTC）	×		×	×	×	×	×	×	
前治療及び併用療法	×		×	×	×	×	×	×	×[14]

1　治験登録 14 日以内とした。
2　第 6 サイクル又は治験終了後に CR、PR、又は NC の場合に、進行まで 3 ヵ月ごとに実施することとした。
3　体重のみとした。
4　ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数とした。
5　治験登録前 8 日以内とした。
6　K、クレアチニン、AP、LDH、GOT、GPT、γ-GT、総ビリルビン、グルコース、総蛋白、アルブミン、尿酸とした。
7　クレアチニン、LDH、GOT、GPT、ビリルビン、尿酸とした。
8　LDH のみとした。
9　任意とした。
10　グルコース、蛋白、血尿とした。
11　胸部 X 線検査、腹部超音波検査（サイクル 3 はベースラインの腹部超音波検査でリンパ節腫脹陽性の場合）、すべてのリンパ節の触診、脾臓サイズ、骨髄組織・細胞診（ベースライン、サイクル 6 で CR の場合、及び追跡調査）、免疫表現型検査（ベースライン及び追跡調査）、免疫グロブリンアッセイ（サイクル 3 は任意）とした。
12　CR の場合に実施することとした。
13　すべてのリンパ節の触診、脾臓サイズ、腹部超音波検査（ベースラインの腹部超音波検査でリンパ節腫脹陽性の場合）、骨髄生検（免疫表現型検査、骨髄組織診）、免疫グロブリンアッセイとした。
14　抗悪性腫瘍療法のみとした。

表 2.7.6.4-3:　総合効果の判定基準

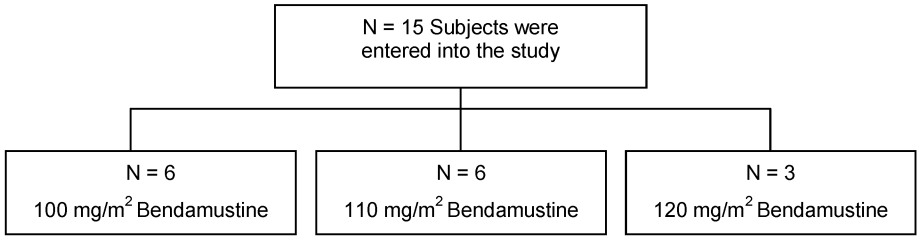
完全寛解（Complete Remission：CR） 以下のすべてを 2 ヵ月以上満たす。 • リンパ節腫脹がみられない（ベースラインで陽性だった場合は X 線又は超音波検査で確認） • 肝腫大又は脾腫大がみられない（ベースラインで陽性だった場合は超音波検査で確認） • すべての B 症状が消失 • 血中リンパ球数≤4 × 10^9/L • 好中球数≥1.5 × 10^9/L • 血小板数>100 × 10^9/L • ヘモグロビン>11 g/dL（輸血なし） • 骨髄リンパ球数<30% CR の基準をすべて満たすが、骨髄組織診で局所浸潤が認められる患者を **nodular CR（nCR）** とする。
部分寛解（Partial Remission：PR） 以下のすべてを 2 ヵ月以上満たす。 • 末梢リンパ球数の≥50%の減少 • リンパ節腫脹の≥50%の縮小。 及び／又は、 • 肝腫大及び／又は脾腫大の≥50%の縮小 かつ以下のいずれかを満たす。 • 好中球数≥1.5 × 10^9/L 又はベースラインと比較して 50%正常化。 • 血小板数>100 × 10^9/L 又はベースラインと比較して 50%正常化。 • ヘモグロビン>11 g/dL 又はベースラインと比較して 50%正常化。
増悪（Progressive Disease：PD） 2 週間以上の間隔で実施した連続 2 回の検査で以下のいずれかを満たす。 • リンパ節の≥50%の腫脹（腫大リンパ節の 1 つは径 2 cm 以上） 及び／又は • 新たな径 1 cm 以上のリンパ節腫脹。 • 超音波検査の測定で肝臓及び／又は脾臓サイズ（少なくとも長径）の≥50%の増大。それまで陰性であった肝腫大又は脾腫大の超音波検査による確定診断。 • 絶対リンパ球数の≥50%の増加（5 × 10^9/L 以上に到達）。 • 高悪性度非ホジキンリンパ腫（Richter 症候群）又は前リンパ球性白血病（血中前リンパ球数>55%）への転換
安定（Stable Disease：SD） CR、PR、PD のいずれも満たさない場合は安定（SD）とする。

2.7.6.4.2　被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

本治験には 15 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。第 1 サイクルでは、6 例が本剤 100 mg/m^2、6 例が 110 mg/m^2、3 例が 120 mg/m^2 を投与された。

被験者 7 例が治験を中止した。中止理由は毒性（被験者番号70*）、死亡（被験者番号1*）、被験者の判断（[redacted] 及び [redacted]）、原疾患の進行（被験者番号2* ）、及び追跡不能（被験者番号3* 及び [redacted]）であった。
被験者番号71、72*
被験者番号73*



CSR Figure 1

図 2.7.6.4-1:　　被験者の内訳

2.7.6.4.3　評価対象集団

本治験に登録され、治験薬を投与された全 15 例を安全性評価対象例とした。本剤を 3 サイクル以上投与された被験者 11 例を有効性評価対象例とした。

被験者の選択・除外基準からの逸脱は 2 例（被験者番号74、72*）認められた。いずれも選択基準 8「前治療 3 回以下（そのうち 1 回以上はクロラムブシルを併用）」からの逸脱で、前治療を 4 回以上受けていた。

本治験では治験実施計画書の規定から逸脱した増量が行われた。100 mg/m^2 群の被験者 3 例に DLT の発現が 1 例も認められなかったため、次の 3 例には 110 mg/m^2 が投与された。そのうち 1 例に DLT が発現したため、110 mg/m^2 群に 3 例が追加され、そのうち 1 例に DLT が発現した。このため、120 mg/m^2 への増量は実施されないはずであったが、次の 3 例に 120 mg/m^2 が投与され、全 3 例が DLT を発現した。その後、別の 3 例が 100 mg/m^2 群に追加された。

2.7.6.4.4　被験者の人口統計学的特性

本治験に登録された被験者 15 例はすべて白人で、女性は 3 例、男性は 12 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 61.1 ± 8.3 歳（範囲 : 47～72 歳）、身長は 171.1 ± 8.3 cm（範囲 : 158～187 cm）、体重は 74.9 ± 9.4 kg（範囲：55～90 kg）、体表面積は 1.9 ± 0.2 m^2（範囲：1.6～2.4 m^2）であった。

治験登録時の CLL の Binet 分類による臨床病期は、B が 11 例、C が 4 例、ベースラインの WHO Performance Status は 0 が 12 例、1 が 3 例であった。

進行中の合併症が報告された被験者は 1 例のみであった（被験者番号2* でグレード II の動脈性高血圧）。

2.7.6.4.5　有効性

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

治療終了時の奏効率を表 2.7.6.4-4 に示す。

有効性評価対象 11 例のうち、奏効例は 9 例（被験者番号75、76、71、74、79、80、81、73、82*）、非奏効例は 2 例（被験者番号83、2* ）であった。奏効例のうち、CR は 4 例（100 mg/m^2 群 1 例、110 mg/m^2 群 2 例、120 mg/m^2 群 1 例）、PR は 2 例（100 mg/m^2 群）であった。本報告書作成時点では、被験者 7 例が依然として寛解であった。

表 2.7.6.4-4:　　治療終了時の奏効率

	Responder based on remission criteria					
	Not evaluable*		Responder		Non-Responder	
Dose level (mg/m^2 bendamustine)	n	%	n	%	n	%
100	0	0	6	100	-	-
110	3	50.0	2	33.3	1	16.7
120	1	33.3	1	33.3	1	33.3
Total	4	33.3	9	53.3	2	13.2

*Not evaluable: 4 patients had less than three cycles

CSR Table 9

2.7.6.4.6　安全性

1)　曝露量

各被験者の用量レベル及び投与サイクル数を表 2.7.6.4-5 に示す。

6 サイクルの投与を完了した被験者は 8 例、4 サイクル及び 2 サイクルを完了した被験者は各 3 例、1 サイクルを完了した被験者は 1 例であった。

被験者 3 例で割り付けられた用量の減量が行われた。被験者番号80* では発熱（CTC グレード 2）の発現により 120 mg/m^2（第 1 及び 2 サイクル）から 60 mg/m^2（第 3～6 サイクル）に、被験者番号2*

ではヘモグロビン濃度低下の発現により 120 mg/m^2（第 1 サイクル）から 60 mg/m^2（第 3 サイクル以降）に、被験者番号82* ではヘモグロビン濃度低下の発現により 100 mg/m^2（第 1～3 サイクル）から 75 mg/m^2（第 4～6 サイクル）に減量された。

被験者の 63%はサイクル間隔が 24 日以上必要であり、サイクル間隔の平均値は 28.8 日であった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.4-5:　各被験者の用量レベル及び投与サイクル数

Patient	Dose (mg/m^2 bendamustine) on day 1+2	No. of cycles
#1	100	6
#2	100	6
#3	100	4
#4	110	6
#5	110	1
#6	110	2
#7	110	6
#8	110	6
#9	110	2
#10	120	2
#11	120 (cycle 1 – cycle 2) 60 (cycle 3 – cycle 6)	6
#12	120 (cycle 1 – cycle 2) 60 (cycle 3 – cycle 4)	4
#13	100	6
#14	100	4
#15	100 (cycle 1 – cycle 3) 75 (cycle 4 – cycle 6)	6

CSR Table 2

2)　用量制限毒性（DLT）

非血液毒性

被験者 5 例で非血液毒性の DLT が認められたが、そのうち 1 例は選択・除外基準からの逸脱例であった。

- 被験者番号74*（110 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中に総ビリルビン値上昇（CTC グレード 4、ベースラインでは CTC グレード 0）が認められた。選択基準 8 逸脱例。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

- 被験者番号3*（110 mg/m^2 群、投与サイクル数 2）で第 1 サイクル中に下痢（CTC グレード 3）が認められた。
- 被験者番号80*（120 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中に総ビリルビン値上昇（CTC グレード 3、ベースラインでは CTC グレード 0）が認められた。
- 被験者番号2*（120 mg/m^2 群、第 3 サイクル以降は 60 mg/m^2、投与サイクル数 4）で第 1 サイクル中に総ビリルビン値上昇（CTC グレード 3、ベースラインでは CTC グレード 0）が認められた。
- 被験者番号81*（100 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中に総ビリルビン値上昇（CTC グレード 3、ベースラインでは CTC グレード 0）が認められた。本 DLT は治験実施計画書に従って報告されなかった。

<u>血液毒性</u>

被験者 2 例で血液毒性（CTC グレード 4）の DLT が認められたが、そのうち 1 例は選択・除外基準からの逸脱例であった。

- 被験者番号70*（120 mg/m^2 群、投与サイクル数 2）で第 1 サイクル中に血小板減少症（CTC グレード 4）が認められた（ベースラインの CTC グレード 2 から悪化）。選択基準 8 逸脱例。
- 被験者番号82*（100 mg/m^2 群、第 4 サイクル以降は 75 mg/m^2、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中にヘモグロビン濃度低下（CTC grade 4）が認められた（ベースラインで CTC グレード 2）。本 DLT は治験実施計画書に従って報告されなかった。

3) 最大耐量（MTD）

治験実施計画書からの逸脱、原疾患、及び被験者のベースラインの状態を考慮して、DLT について以下のとおり判断した。

- 被験者番号74*及び70*は前治療 4 回以上であったが治験に組み入れられていたことから、用量設定を目的とした DLT から除外した。
- 被験者番号82* はヘモグロビン濃度低下を発現した。血液毒性の判定規準（Cheson et al, 1996）に従い、ベースラインの値を基準にすると、当該事象はベースラインからの 30%の減少であり、CTC グレード 2 に該当することから、DLT から除外すべきである。

以上により、本治験で認められた DLT は、120 mg/m^2 群 2/3 例、110 mg/m^2 群 1/6 例、100 mg/m^2 群 1/6 例であり、フルダラビン療法以外の既治療 B-CLL 被験者に対する本剤の MTD は 110 mg/m^2 と推定された。

4) 有害事象

治験期間中に認められた非血液毒性有害事象のうち、被験者ごとに最高グレードの事象を表 2.7.6.4-6 に示す。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）を表 2.7.6.4-7 に、CTC グレード 3 又は 4 の血液毒性有害事象を用量群別に表 2.7.6.4-8 に示す。

本治験では被験者 9 例に 29 件の有害事象が認められた。そのうち 2 例で認められた 2 件が重篤

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

であり、1 例（被験者番号1*）は治験期間中に死亡した。重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、死亡した 1 例の発熱を伴う肺炎では「関連性は考えにくい」、残りの 1 例（被験者番号2* 、肺炎）では「関連なし」と判定された。副作用は 5 例で 15 件認められた。そのうち CTC グレード 3 は 1 例 1 件（被験者番号3*、下痢）のみであり、CTC グレード 4 はみられなかった。7 例 11 件の有害事象で CTC コード及び CTC グレードが不明であったが、被験者番号1* の発熱を伴う肺炎（重篤）を除き、いずれも軽度または中程度であった。

有害事象と判定された臨床検査値異常が被験者 12 例に 70 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。そのうち 64 件は血液毒性であった。1 例でみられた 1 件（被験者番号1* 、貧血）は重篤であり、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

原疾患及び前治療が無効であったことを考慮すると、これらの有害事象及び死亡 1 例は既知であった。

なお、本治験では総ビリルビン値上昇の高発現率が認められたが、こうした所見は本剤の CLL 患者を対象とした過去の臨床試験では報告されていない。現在のところ本毒性に関する解釈は不明である。

表 2.7.6.4-6:　　治験期間中の非血液毒性有害事象（被験者ごとの最高グレードの事象）

	CTC-grade					
Symptom	**missing***	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Vomiting	-	-	3 (100mg)	-	-	3
Diarrhea	-	-	-	1 (110mg)	-	1
Pneumonia (non-infectious)	-	-	1 (120mg)	-	-	1
Epidermis	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Allergy	1 (100mg)	-	-	-	-	1
Appetite	1 (100mg)	1 (100mg)	-	-	-	2
Body temperature	1 (110mg)	-	1 (120mg)	-	-	2
Infections	-	-	1 (120mg)	-	-	1
Total	**3**	**2**	**6**	**1**	**-**	**12**

* no CTC-code assigned by investigator

CSR Table 4

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.4-7: 治験期間中に発現した副作用

Patient	Symptom	CTC-grade	Relation
1	Vomiting	2	definite
	Vomiting	2	definite
2	Weakness	1	definite
	Vomiting	2	definite
	Vomiting	2	definite
	Loss of appetite	-	definite
3	Vomiting	2	definite
	Vomiting	2	definite
	Vomiting	2	definite
	Vomiting	2	definite
9	Pneumonia	-	possible
	Diarrhea	3	definite
11	Body temperature	2	definite
	Body temperature	2	definite
	Body temperature	2	possible

CSR Table 5

表 2.7.6.4-8:　CTC グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m^2					
	100 mg (n=6)		110 mg (n=6)		120 mg (n=3)	
Grade	**3**	**4**	**3**	**4**	**3**	**4**
Haemoglobin	-	1 (C1W3)	1 (C1W1)	-	1 (C1W2)	1 (C2W2)
White blood count	2 (C1W2, C2W1)	-	-	-	-	1 (C2W2)
Granulocytes	3 (C1W1, C1W2, C3W1)	2 (C1W2, C4W1)	-	1 (C1W1)	2 (C2W1, C5W1)	1 (C1W1)
Platelets	2 (C2W1, F1)	-	-	1 (bsl)	-	1 (C1W1)
Lymphocytes	4 (C2W1, C2W1, C2W3, C3W1)	-	1 (C2W2)	-	1 (C4W2)	1 (C2W2)
Bilirubin	2 (C1W1, C2W2)	-	-	2 (C1W3, C2W2)	2 (C1W1, C1W1)	-
Total	**13**	**3**	**2**	**4**	**6**	**5**

bsl: baseline, C = cycle, W = week, F1 = follow up 1

CSR Table 6

5)　臨床検査値

治験責任医師によって有害事象と判定された CTC グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常を表 2.7.6.4-8 に示した。

6)　バイタルサイン、心電図、身体的所見及びその他の安全性に関連する観察項目

12 誘導心電図で病理所見が認められた被験者はなかった。

2.7.6.4.7　結論

本治験では、治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 及び C の B-CLL 患者に対する二次治療としての本剤の DLT、MTD、及び耐容性を検討した。本剤はブルガリアの単一施設にて被験者 15 例に点滴静注された。

本剤の MTD は 110 mg/m^2 と推定された。フルダラビン療法以外の既治療 B-CLL 患者に対する

本剤 100 mg/m^2 の安全性が示されたことから、未治療患者においても同等以上の安全性を有すると考えられた。3 週間と規定されていたサイクル間隔は、ほとんどの被験者で 4 週間に延長した。

以上により、化学療法未治療の B-CLL 患者に対しては、4 週サイクルの 1 日目及び 2 日目に本剤を 100 mg/m^2 投与することが推奨される。

臨床的有効性は、副次評価項目として奏効率により評価した。奏効例は 9 例、非奏効例は 2 例であった。4 例は本剤の投与が 2 サイクル以内であったため、治療反応性を評価できなかった。本報告書作成時点で、奏効例 9 例のうち 7 例が依然として寛解であった。本治験では奏効率が高く、寛解の期間が長かった。

報告書作成日：20■ 年■月 ■ 日

2.7.6.4　付録

1) 死亡

被験者番号1*（19[redacted]年生、男性、ベンダムスチン 110 mg/㎡、第 2 サイクル）

被験者番号1*は[redacted]年 6 月 18 日に中等度の貧血及び重症の発熱性肺炎を発症した。主治医は、貧血と試験治療は「おそらく関連あり」、発熱性肺炎と試験治療は「関連が否定できない」と評価した。被験者は 同年* 6 月 22 日に死亡した。気管支肺炎及び貧血は CLL に関連する合併症であるため、被験者番号1*の死亡はベンダムスチンの投与に関連するとは考えられなかった。

2) 重篤な有害事象

被験者番号2*（19[redacted]年生、男性、ベンダムスチン 60 mg/㎡、第 4 サイクル）（セクション 16.2.5.2 項参照）

被験者番号2*は[redacted]年 1 月 14 日に一部可逆性の肺炎を発症したため入院した。肺炎の重症度は中等度で、試験治療と「関連なし」だった。被験者は肺炎治療のためセフトリアキソン及びアミカシンの静脈内投与を受けた。

3) 用量制限毒性（DLT）

用量制限毒性（DLT）の定義は、第 1 サイクル中に発現した CTC グレード 3 又は 4 の非血液学的毒性又はグレード 4 の骨髄に起因しない血液学的毒性（non-BM involvement-induced grade 4 hematologic toxicity）とした。顆粒球減少症は疾患に関連すると考えられたため DLT と扱われなかった。

以下には、報告された全ての DLT を掲載した。但し、プロトコルに定めたように、全てが DLT として評価及び報告されたわけではない。

非血液学的な用量制限毒性

被験者 5 例に非血液学的な用量制限毒性が発現したが、そのうちの 1 例で組み入れ基準の違反があった。

・被験者番号74*（6 サイクル、ベンダムスチン 110 mg/㎡）は第 1 サイクル中にビリルビン増加を起こした（CTC グレード 4、ベースライン時グレード 0）。しかし、本被験者は 4 回以上の前治療を受けていたにもかかわらず本試験に組み入れられていた（プロトコル逸脱、10.2 項及び表 1 を参照）。

・被験者番号3*（2 サイクル、110 mg）は第 1 サイクル中に下痢を発現した（CTC グレード 3）。

・被験者番号80*（6 サイクル、120 mg）は第 1 サイクル中にビリルビン増加を発現した（CTC グレード 3、ベースライン時グレード 0）。

・被験者番号2*（4 サイクル、120 mg、第 2 サイクル後 60 mg に減量）は第 1 サイクル中にビリルビン増加を発現した（CTC グレード 3、ベースライン時グレード 0）。

・被験者番号81*（6 サイクル、100 m）は第 1 サイクル中にビリルビン増加を発現した（CTC

グレード 3、ベースライン時グレード 0)。プロトコルに従い、この用量制限毒性は報告されなかった。

血液学的な用量制限毒性

被験者 2 例が血液学的な用量制限毒性を示したが（CTC グレード 4)、そのうちの 1 例で組み入れ基準の違反があった。

・被験者番号70*（2 サイクル、120 mg）は血小板減少症を発現していたが、第 1 サイクル中にベースライン時の CTC グレード 2 から CTC グレード 4 に悪化した。しかし、本被験者は 4 回以上の前治療を受けていたにもかかわらず本試験に組み入れられたものである（プロトコル逸脱、10.2 項及び表 1 参照)。

・被験者番号82*（6 サイクル、100 mg、第 3 サイクル後に 75 mg に減量）は第 1 サイクル中にヘモグロビン減少（CTC グレード 4）を発現したが、ベースライン時には既に減少を示していた（CTC グレード 2)。ベースラインから第 1 サイクルまでにヘモグロビンが約 30%減少したこと、並びに、被験者のベースライン時の状態（グレード 1 の血小板減少症、グレード 2 のヘモグロビン減少、グレード 3 の顆粒球減少症）を理由に用量制限毒性と扱われなかった。用量制限毒性はプロトコルに従って報告されなかった。

詳細については 11.5.3 項、表 6、並びに、添付資料 16.2.5.1、16.2.7.1、16.2.7.3 及び 16.2.8 を参照。

ベースライン時の毒性が多様であり、更に、被験者 4 例が 3 回以上の先行化学療法を受けていたため、用量制限毒性の同定は困難だった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

用語の略語及び定義に関する一覧表

λ_z	apparent terminal elimination rate constant、見かけの最終相消失速度定数
ALC	absolute lymphocyte count、絶対リンパ球数
ALT	alanine aminotransferase、アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count、絶対好中球数
AST	aspartate aminotransferase、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma drug concentration versus time curve、血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to the time of the last measurable concentration、時点 0 から最終測定可能濃度時点までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to infinity、時点 0 から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to 24 hr after administration、時点 0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BSA	body surface area、体表面積
BUN	blood urea nitrogen、血液尿素窒素
CL	apparent total plasma clearance、見かけの総血漿クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance、クレアチニンクリアランス
CLL	chronic lymphocyte leukemia、慢性リンパ性白血病
CL_{NR}	nonrenal clearance、腎外クリアランス
CL_R	renal clearance、腎クリアランス
CL_R/CL	ratio of renal clearance to systemic clearance、全身クリアランスに対する腎クリアランスの比
C_{max}	observed maximum plasma concentration、測定最高血漿中薬物濃度
CRF	case report form、症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events、有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450、チトクローム P450
ECG	electrocardiogram、心電図、electrocardiography、心電計
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBsAg	hepatitis B surface antigen、B 型肝炎表面抗原
HEENT	head、eyes、ears、nose、throat、頭部、眼、耳、鼻、喉
HIV	human immunodeficiency virus、ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem-mass spectrometry、液体クロマトグラフ-タンデム質量分析
HP1	monohydroxy bendamustine、水酸化生成物 1
HP2	2 dihydroxy-bendamustine、水酸化生成物
IUD	intrauterine device、子宮内 (避妊)、 器具、避妊リング
LDH	lactate dehydrogenase、乳酸デヒドロゲナーゼ
LSC	liquid scintillation counting、液体シンチレーションカウンター測定
M3	γ-hydroxy-bendamustine
M4	N-desmethyl-bendamustine

MedDRA/J	The Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version、国際医薬用語集日本語版
NA	not applicable、適用外
NHL	non-Hodgkin's lymphoma、非ホジキンリンパ腫
RBC	red blood cell、赤血球
SD	standard deviation、標準偏差
SE	standard error、標準誤差
$t_{½}$	apparent plasma terminal elimination half-life、見かけの血漿最終消失相半減期
t_{max}	time to attain maximum observed plasma drug concentration、最高血漿中薬物濃度到達時間
TRA	total radioactivity、総放射能
μCi	microcurie、マイクロキュリー
ULN	upper limit of normal range、正常範囲の上限
V_{ss}	volume of distribution at steady state、定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution、分布容積
WBC	white blood cell、白血球
WHO	World Health Organization、世界保健機関
WHO P.S.	WHO performance status、世界保健機関全身状態

2.7.6. 個々の試験のまとめ

2.7.6.5. C18083/1039/PK/NL 試験

2.7.6.5.1. 試験方法の要約

C18083/1039/PK/NL 試験は、米国 FDA から要請のあった承認販売後に実施した第 I 相、非盲検、単一施設、非無作為化試験である。主要目的は、再発又は難治性悪性腫瘍が確認された患者に ^{14}C-ベンダムスチンを単回静脈内投与し、当該放射性薬物及び代謝物の薬物動態 (分布、代謝、排泄) を定量的に検討することであった。副次目的は、上記患者にさらに非標識ベンダムスチンを 6 サイクル (1 サイクル 28 日間) からなる各サイクルの Day 1 及び Day 2 (但し第 1 サイクルは、Day 2 のみ) に静脈内投与し、安全性プロファイルを検討することであった。試験方法の要約を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	C18083/1039/PK/NL
治験課題名	再発又は難治性悪性腫瘍患者 (血液学的又は非血液学的) に ^{14}C-ベンダムスチン塩酸塩を静脈内投与し、ベンダムスチン塩酸塩の薬物動態 (分布、代謝及び排泄) 及び安全性の検討を目的とした非盲検試験
臨床試験の相	第 I 相
目的	主要目的： 再発又は難治性悪性腫瘍患者に ^{14}C-ベンダムスチンを静脈内投与し、総放射能 (TRA)、当該放射性薬物及び代謝物の薬物動態 (分布、代謝、排泄) を定量的に検討すること。 副次目的： 以下の項目につきベンダムスチンの安全性を確認すること。 ・ 有害事象の発現 ・ 臨床検査 (血液学的、血液化学的及び尿検査) 値 ・ バイタルサイン (拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、体温) ・ 12 誘導心電図 (ECG) ・ 理学的検査所見 ・ 体重 ・ 併用薬
治験デザイン	単一施設、非盲検、非無作為化第 I 相試験 試験の流れを図 2.7.6.5-1 に示した。
治験の対象	年齢 18 歳以上、再発又は難治性悪性腫瘍が確認された患者
組み入れ基準	＜選択基準＞

項目	内容
	以下の基準を全て満たしている患者を試験に組み入れた。 1. 同意取得前 6 カ月以内に実施した組織学的及び細胞学的検査において、ぶどう膜メラノーマ、肉腫又は原発性脳腫瘍を除く再発又は難治性悪性腫瘍(血液学的又は非血液学的) が確認された患者。さらに、当該悪性腫瘍は、承認済治療モダリティに対して不応又は反応が低いと考えられるものとした。 2. 世界保健機関全身状態 (WHO P.S.) が 0～2 の患者 3. 推定平均余命が 3 カ月以上の患者 4. 同意書を文書として取得可能な患者 5. 同意書の取得時年齢が 18 歳以上の患者 6. 女性の場合には、外科的避妊手術を受けた患者あるいは閉経後 2 年を経過した患者。妊娠の可能性がある女性の場合には、医療上承認された避妊法を使用し、当該試験持続期間及び治験薬投与中止後 90 日間当該避妊法を継続することに同意した患者。容認可能な避妊法には、禁欲又は年間の失敗率が 1%未満である IUD が含まれる。 7. 男性の場合には、外科的避妊手術を受けた患者、あるいは妊娠させることが可能な場合には、承認された避妊法を現在使用しており、試験持続期間(及び精子形成に対し効果を有する可能性があるため治験薬最終投与後 90 日間) その方法を継続することに同意した患者。容認可能な避妊法には、禁欲、外科的避妊手術、女性パートナーのバリア法とステロイド性避妊薬の併用、女性パートナーの IUD (年間の失敗率が 1%未満) の使用又は外科的避妊手術後 2 年以上の経過あるいは閉経後 2 年の経過が含まれる。さらに、男性の場合には試験持続期間 (及び治験薬最終投与後 90 日間) は精子を提供してはならない。 8. 絶対好中球数 (ANC) ≥1000 個/mm^3、血小板数≥100000 個/mm^3、ヘモグロビン≥9 g/dL の患者。 9. 十分な肝機能を有する患者。肝転移が認められない患者では、十分な肝機能とはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) に関しては≤2.5×正常範囲上限 (ULN)、総ビリルビンに関しては≤1.5×ULN と定義される。肝転移が認められる患者の場合には、十分な肝機能は AST 及び ALT に関しては≤ 5×ULN、総ビリルビンに関しては≤1.5×ULN と定義される。ジルベール病が認められるかあるいはその疑いのために非臨床的にビリルビンの重大な上昇を示す患者は組み入れ適格者とみなされるが、CRF の既往症のページにその旨を記載するものとする。

項目	内容
	10. Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス (CLcr) が>30 mL/分である患者。 ＜除外基準＞ 以下のいずれかの基準に抵触する患者を除外した。 1. 治験薬初回投与前 28 日以内に化学療法、放射線療法、放射免疫療法又は免疫療法を受けたことのある患者、又は以前に投与された薬物による有害事象から回復していない患者。マイトマイシン C による治療を受けた後 42 日を経過していない患者。 2. 脳への転移が認められた患者。 3. 血液学的/非血液学的悪性腫瘍に対してベンダムスチン以外の治療を受けた患者。 4. ベンダムスチンによる前治療を受けた患者。 5. 試験開始 14 日以内に造血成長因子による治療を受けた患者 (慢性赤血球新生刺激剤による長期治療患者は受け入れ可能)。 6. 妊娠又は授乳中の患者。 7. 重篤な感染、病状又は精神状態を示し、治験責任医師が本試験への参加を見合わせるべきと判断した患者。 8. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して陽性の検査結果を示す患者又は HIV 疾患の既往を有する患者。 9. 炎症性大腸炎、消化管閉塞、顕著な便秘又は臨床的に重大な尿路閉塞に至る全ての病状。 10. 第 1 サイクルの Day 1 から Day 8 までに CYP1A2 誘導剤又は阻害剤による治療を必要とした、治験薬初回投与前 14 日以内に CYP1A2 阻害剤を使用、又は治験薬初回投与前 30 日以内に CYP1A2 誘導剤を使用した患者。 11. ベンダムスチン又は製剤成分 (すなわちマンニトール) に対して既知の過敏症を示した患者。 12. 患者が喫煙者又は禁煙開始が治験薬初回投与前 3 カ月未満の元喫煙者の場合、又は治験薬初回投与前 3 カ月以内に局所又は経口投与ニコチン製剤を使用中又は使用した場合。
被験者数	登録例数：　6 例 薬物動態解析対象例数：　6 例 安全性解析対象例数：　6 例
被験薬	1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 (あるいは ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩) 100 mg を含有する凍結乾燥粉末

項目	内容
	ロット番号：07P002A505 (非標識ベンダムスチン) 08P001A503 (^{14}C ベンダムスチン)
対照薬	なし
用法・用量	各投与サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの Day 1 に ^{14}C ベンダムスチンを、Day 2 に非標識ベンダムスチン (以下本剤) を、第 2～第 6 サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤を投与することとした。なお、投与量は 120 mg/m^2/日とし 60 分間かけて滴静注した。
前治療・併用治療	試験期間中ベンダムスチン以外の悪性腫瘍に対する併用治療は禁止した。試験期間中、悪性腫瘍に対する併用治療を必要とする患者は、本試験を中止した後悪性腫瘍に対する治療を開始した。 治験薬投与前28日以内に患者に実施されたその他の前治療、併用治療又は薬物療法は全て、投与量及び一般名又は商品名とともにCRFに記載した。 当該試験期間中、以下の薬物療法は禁止した。 ・ベンダムスチン以外の治験薬の使用 ・CYP1A2阻害剤による治療 (第1サイクルのDay 1前14日間及びDay 8まで禁止) ・CYP1A2 誘導剤による治療 (第 1 サイクルの Day 1 前 30 日間及び Day 8 まで禁止) 当該治験実施施設における標準治療に基づいた支持療法の提供は可とした。サイトカインによる治療以外、予防薬による支持療法は許容範囲とした。疼痛コントロールのための放射線療法は、評価期間 A の完了後は可とした。支持療法の開始時期及び持続期間は CRF に記録した。
評価項目	＜薬物濃度・薬物動態＞ ベンダムスチンの薬物動態 (分布、代謝及び排泄) の評価 評価期間 A の第 1 サイクル Day 1 に ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/mm^2 (約 90～95 μCi) を静脈内投与し、投与後所定の時点に採取した 6 名の患者の血漿 (投与開始前及び開始後 15、30、45、65 及び 75 分及び 1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間) 及び尿を用いて、ベンダムスチン及び 3 種類の全身性循環型代謝物、γ-hydroxy-bendamustine (M-3)、N-desmethyl-bendamustine (M-4)、dihydroxy-bendamustine (HP2) 濃度を、バリデートされたタンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) により測定した。血漿、血液、尿及び便中の総放射能 (TRA) レベルは、液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定した。 測定値より以下の薬物動態パラメータを求めた。 血漿中ベンダムスチンに関しては、最高血漿薬物濃度測定値 (C_{max})、最高血漿

項目	内容
	薬物濃度到達時間 (t_{max})、血漿薬物濃度対時間曲線下面積 (AUC) の時点0から無限大までの値 ($AUC_{0-\infty}$)、時点0から最終測定可能時点までのAUC (AUC_{0-t})、時点0から24時間までのAUC (AUC_{0-24})、見かけの血漿最終相消失速度定数 (λ_z)、見かけの血漿最終消失相半減期 ($t_{½}$)、外挿率 (Percentage extrapolation)、見かけの総血漿クリアランス (CL)、分布容積 (V_z) 及び定常状態分布容積 (V_{ss})。M3、M4及びHP2に関しては、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、λ_z及び$t_{½}$を算出した。尿に関しては、最高尿中排泄速度、腎クリアランス (CL_R)、腎クリアランス対全身性クリアランスの比 (CL_R/CL)、非腎クリアランス (CL_{NR})、ベンダムスチン投与量に対する未変化体、M3、M4及びHP2の腎排泄率を算出した。さらに、血漿中TRAの経時変化及び尿、便及び総排泄物中のTRA回収率を算出した。 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査結果[a]、バイタルサイン測定値、12 誘導 ECG 所見、理学的検査所見、体重、WHO P.S.の結果及び併用薬/併用治療の使用を表 2.7.6.5-2 に従って確認した。臨床検査結果の異常については、有害事象共通用語規準 (CTCAE) に従って grade 評価 (grade 1～grade 4) を行った。 a: Na、K、塩素、グルコース、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cockroft-Gault 式による CL_{CR}、スクリーニング時のみ)、ALT、AST、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清カルシウム、 尿酸、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、Mg (以上血液化学的検査)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ANC、赤血球 (RBC) 数、血小板数、白血球 (WBC) 数及び白血球百分率 (多形核白血球 [好中球]、リンパ球、好酸球、単球、好塩基球) (以上血液学的検査)、タンパク質、グルコース、ケトン体、血液 (ヘモグロビン)、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ、ウロビリノーゲン、pH、比重、臨床上必要であれば顕微鏡検査 (細菌、RBCs、WBCs、円柱、結晶) (以上尿検査)
解析方法	薬物動態 薬物動態解析対象集団には、治験に登録され、^{14}Cベンダムスチンの投与を受けた6名の患者を含めた。これらの患者は、安全性解析対象集団にも含まれ、ベンダムスチンの薬物動態を適切に記述するための十分なデータが得られた患者である。C_{max}及びt_{max}については実測値を用い、その他の薬物動態パラメータの算出には、version 4.1.a WinNnonlin®ソフトウエアを用いた。結果は平均及び標準偏差 (SD) にて表示した。 安全性 安全性解析対象集団には治験に登録され治験薬120 mg/mm^{2}の投与を1回以上受けた患者を含めた。いずれの患者も試験を完了することなく中止した。したがって、本剤への曝露については、平均の総投与回数は4回 (治療の第2サイクル

項目	内容
	でそれぞれ2回) であり、総投与回数の範囲は2～6回 (中央値：4回) であった。有害事象名は、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語を用いてまとめ、CTCAEによるgrade評価を行った。有害事象発現頻度は、器官別大分類別及び重症度別に集計するとともに、治験関連有害事象については器官別大分類別に集計した。 有害事象の因果関係の判断基準は、関連なし (Not Related)、たぶん関連なし (Unlikely)、関連なしともいえない (Possible)、たぶん関連あり (Probable)、関連あり (Definite) の5段階で評価し、関連なしともいえない、たぶん関連あり、関連ありと判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。バイタルサイン (脈拍、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数及び体温) 及び臨床検査値を、スクリーニング時、ベースライン時、評価期間A、評価期間Bの所定の時点に測定した (表 2.7.6.5-2)。
治験責任医師	Jan H.M. Schellens
治験実施施設	Antoni van Leeuwenhoek Hospital、オランダ、アムステルダム
公表文献	Dubbelman A-C、Roseng H、Darwish M、D'Andrea D、Bond M、Heilriegel et al. Pharmacokinetics and Excretion of ^{14}C-Bendamusine in Patients with Relapsed or Refractory Malignancy；Drug R D 2013；13
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験進行状況	完了