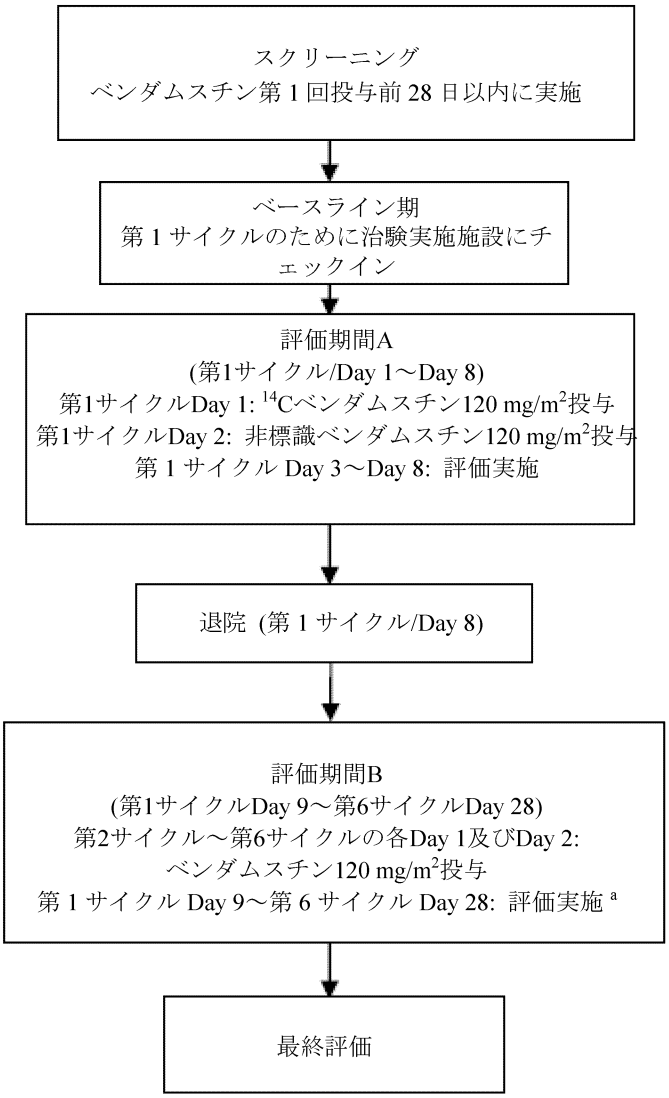
図 2.7.6.5-1 総体的な試験の流れ



a 第2～第6サイクルのDay 8及び第1～第6サイクルのそれぞれDay 15及びDay 22に評価した。
全患者に対する最終評価は、試験終了時又は早期中止時の28±7日以内に行なった。
いずれも退院手続き及び最終評価を全ての患者が確実に完了するようにあらゆる努力を行うものとした。

表 2.7.6.5-2 試験手順及び評価

手順及び評価	スクリーニング (ベンダムスチン初回投与前 28 日以内)	ベースライン (第 1 サイクルのために治験実施施設にチェックイン)	第 1 サイクル Day 1～Day 8	退院 (第 1 サイクル Day 8)[a]	第 2～第 6 サイクルの Day 1 及び Day 2	第 2～第 6 サイクルの Day 8 及び第 1～第 6 サイクルの Day 15 及び Day 22	最終評価[b]
同意書	X						
組み入れ及び除外基準	X	X					
過去の悪性腫瘍治療を含む既往歴	X						
前治療歴	X						
WHO P.S.	X	X		X		X	X
Cockroft-Gault 式による CL_{cr} の算出	X						
理学的検査	X	X[c]		X	X[c]		X
体重	X	X	X[d]	X	X[e]		X
バイタルサイン測定[f]	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 (血液学的、血液生化学的検査及び尿検査)[g]	X	X		X	X	X[h]	X
血清学的検査[i]	X						
女性では血清妊娠検査	X						
12 誘導心電図検査	X	X	X[d]	X			X
身長及び体表面積[j]		X					
併用薬物療法審査	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 (標識)			X[k]				
血漿中薬物濃度用血液試料[l]			X				
蓄尿[m]		X	X				
便収集[n]		X	X				
治験薬投与 (非標識)			X[o]		X		
有害事象評価[p]	X	X	X	X	X	X	X
疾患進行評価[q]					X	X	
患者状態の評価					X[r]	X	

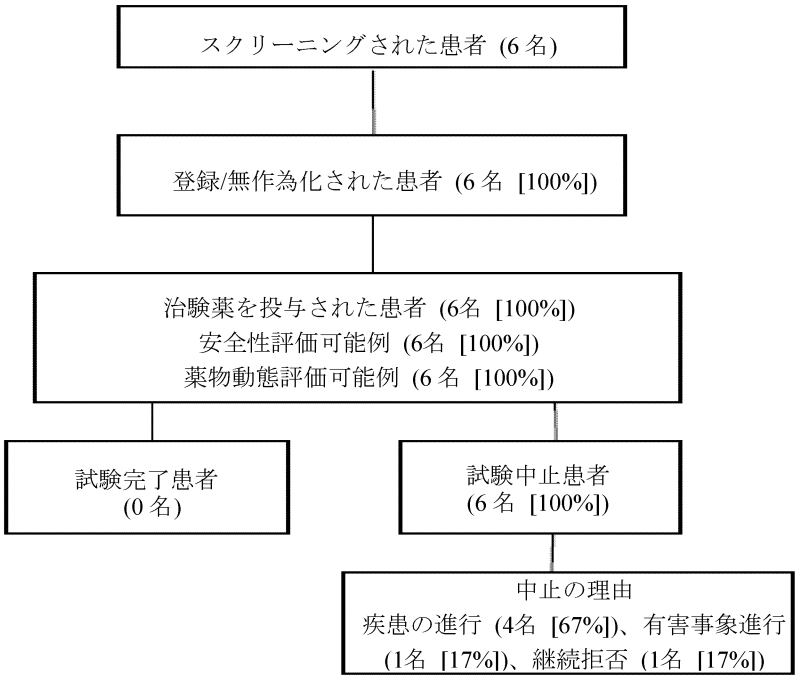
a 退院手続きは、第1サイクルDay 8に実行。評価期間Aの間の当該試験脱落患者全員に対し、Day 8まで試験実施施設に滞在するよう助言。滞在が不可能な場合には、患者は退院手続きのためDay 8までに治験実施施設に戻るものとした。
b 最終評価は、試験終了時又は早期中止時の28±7日以内に行なった。
c 評価期間Aの第1サイクルに関しては、理学的検査をベースライン時 (第1サイクルにおける治験実施施設へのチェックイン時) に行なった。理学的検査は、評価期間Bの第2～第6サイクルにおけるDay 1の治験薬投与前にも実施した。
d 評価期間AにおけるDay 1の治験薬投与前に実施 (第1サイクルのみ)。12誘導心電図測定は、第1サイクルDay 1のみ、治験薬投与前、静脈内投与の中間点及び終了直後、静脈内投与終了後15、30、60及び90分、2、4、6、8及び12時間に実施。
e 評価期間Bのみ、第2～第6サイクルDay 1の治験薬投与前に実施。
f 収縮期及び拡張期血圧、脈拍及び体温。第1サイクルのDay 1～Day 8に、バイタルサインは毎日測定。第1～第6サイクルのDay 1及びDay 2の治験薬投与前に測定。呼吸数は、治験責任医師の裁量又は臨床的に必要であれば測定した。
g 臨床検査 (血液学的、血液生化学的検査及び尿検査) を、スクリーニング時、ベースライン時 (第1サイクルでは、治験実施施設へのチェックイン時) 及び各連続サイクルのDay 1前3日以内に実施した。評価期間Aでは、血液学的検査は退院時 (第1サイクルDay 8) に行なった。注:スクリーニングを第1回投与の3日以内に実施した場合には、ベースライン時の臨床検査は繰り返さなかった。
h 血液学的検査を評価期間B第2～第6サイクルのDay 8及び第1～第6サイクルにおけるDay 15及びDay 22に実施。
i C型肝炎抗体及びB型肝炎表面抗原 (HBsAg) に対する血清学的検査。
j 体表面積は、ベースライン時に算出し、体重に10%以上の変動が確認された場合に次の来院時に再計算するものとした。

k 評価期間AのDay 1のみ。
l 血液試料 (各時点4 mL) の採取は、静脈穿刺又は留置カテーテルを用いて第1サイクルDay 1の静脈内投与開始前及び開始後15、30、45、65及び75分間及び1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144及び168時間に行なった。第1サイクルDay 1の静脈内投与終了時並びに静脈内投与開始後168時間に、1 mLの血液試料を追加採取し、血液/血漿比を算出した。残存放射能が認められる場合には、週に1回1 mLの血液試料を追加採取し、血液/血漿比が算出できるようにTRAを測定した。投与に対し規定され時点の各薬物動態試料を確保するため、最大限の努力をした。16時間目の薬物動態用試料のみ、試料採取に前後1時間の幅を許容した (すなわち、ベンダムスチン静脈内投与開始後15～17時間以内に当該試料を採取した)。
m 尿試料は治験実施計画書に従って採取し、処理した。
n 便試料は治験実施計画書に従って採取し、処理した。
p 有害事象の評価は試験期間中実施し、同意書用紙への署名を持って開始とした。
q 疾患進行の評価は、患者への治験薬投与が2サイクル以上3サイクル未満の時点で開始した。評価は、治験責任医師の判断及び治療基準に従って行なった。治験責任医師の意見として、ベネフィットが認められない又は予測されない場合には、治験を中止した。
r 各患者の状態の評価は、当初第2～第6サイクルの第2回投与終了後2～3日 (すなわち、Day 4あるいはDay 5) に、治験実施施設のスタッフが試験来院時又は電話により行なった。
注: 評価期間Aには、第1サイクルのDay 1～Day 8が含まれる。評価期間Bには、第1サイクルのDay 9～第6サイクルのDay 28までが含まれる。各第2～第6サイクルのDay 8及び第1～第6サイクルの各Day 15及びDay 22に処置/手続きを行った。
WHO P.S.=世界保健機関全身状態

2.7.6.5.2. 患者の内訳

再発又は難治性悪性腫瘍 (血液学的又は非血液学的) が確認された合計6名の患者を試験に登録するためにスクリーニングした。スクリーニングを受けた6名の患者中5名が組み入れ基準に適合しが、1名の患者で臨床検査結果に関連した例外事項が認められた。しかし、6名の患者全員が試験に適合していると考え、全員を一つの治験実施施設に登録した。6名の登録患者はそれぞれ治験薬の投与を1回以上受け、当該試験における安全性の評価が実施された。6名の患者全員(100%) が評価期間Bの完了前に治験を中止した。4名の患者は疾患の進行により、1名の患者は有害事象のために、また1名の患者は試験への継続参加を拒否したため試験が中止された。患者の内訳を図 2.7.6.5-2に示した。

図 2.7.6.5-2 患者の内訳



2.7.6.5.3. 評価対象集団

本試験は、薬物動態評価対象集団及び安全性評価対象集団からなり、再発又は難治性悪性腫瘍 (血液学的又は非血液学的) が確認された合計 6 名の患者全員が両集団に属した。6 例中 1 例に組み入れ基準からの逸脱がみられた。当該患者では、ベースラインにおいてアルカリホスファターゼ増加を示し、その値は組み入れ基準 (i) で規定された制限を超えていた。この治験実施計画書違反にも拘わらず当該患者の本試験登録が許可された。治験実施計画書に定義された基準が意図した治験母集団を反映していないと評価されたこと及びこの基準を除外しても試験患者が過度のリスクが負わないと判断したことから、治験実施計画書を改訂しアルカリホスファターゼレベルに関連した組み入れ基準 (i) を削除した。薬物動態評価期間の脱落例はなかったが、その後の安全性評価期間では全員が脱落し、12 回の予定投与回数に対して、平均の総投与回数は4回 (治療の第2サイクルでそれぞれ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。

2.7.6.5.4. 人口統計学的特性

(1) 人口統計学的特性及び癌の既往歴

患者の人口統計学特性を表 2.7.6.5-3 に要約した。連続変数である患者年齢、体重、身長及び体表面積 (BSA) は記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数である患者の性別、人種及び民族は、各カテゴリーに対して記述統計量を用いて要約し、必要に応じて、欠足

カテゴリーを表示した。患者の平均年齢は 64.2 歳 (48～75 歳)、患者は全て白人で男女がそれぞれ 50%、平均体重は 72.7 kg であった。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性 (薬物動態及び安全性評価解析母集団)

人口学的特性、統計値	総数 (N=6)
年齢	
平均	64.2
SD	9.09
平均の SE	3.71
中央値	66.0
範囲	48.0～75.0
性別、n (%)	
男性	3 (50)
女性	3 (50)
人種、n (%)	
白人	6 (100)
民族、n (%)	
非ヒスパニック及び非ラテン系アメリカ人	6 (100)
体重、kg	
平均	72.7
SD	14.24
平均の SE	5.81
中央値	69.0
範囲	59.0～94.0
身長、cm	
平均	173.2
SD	9.91
平均の SE	4.04
中央値	176.0
範囲	155.0～181.0
BSA、m^2	
平均	1.9
SD	0.22
平均の SE	0.09
中央値	1.8
範囲	1.6～2.2

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 4、要約15.2、一覧表16.2.4.01
SD：標準偏差、SE：標準誤差、BSA：体表面積

(2) 患者の既往歴

患者の癌に関し、癌診断からの時間、疾患の原発部位、以前に実施した (前) 抗悪性腫瘍薬治療、前抗悪性腫瘍薬治療に対する最良のレスポンス、前抗悪性腫瘍放射線療法及び最良のレスポンス及び前抗悪性腫瘍手術について、記述統計量を用いて癌の既往歴を要約した (表 2.7.6.5-4)。WHO P.S.もまた記述統計量を用いて要約した。患者は全て悪性腫瘍薬物治療及び抗悪性腫瘍手術の履歴を有していた。4名の患者 (67%) は過去に放射線療を受けていた。初回癌診断からの平均年数は4.7年 (中央値：3.0年) で範囲は2.0～13.0年であった。癌の原発部位は、結腸直腸及びメラノーマが最も多く (各2名、33%)、乳癌及び腎癌がそれぞれ1名 (17%) であった。

表 2.7.6.5-4 ベースラインにおける癌の既往歴及び特性

ベースライン特性 統計値	総数 (N=6)
悪性腫瘍初回診断後経過年数	
平均	4.7
SD	4.13
平均の SE	1.69
中央値	3.0
範囲	2.0～13.0
原発部位、n (%)	
胸部	1 (17)
結腸直腸	2 (33)
腎	1 (17)
その他[a]	2 (33)
抗悪性腫瘍薬物治療歴、n (%)	
はい	6 (100)
抗悪性腫瘍放射線治療歴、n (%)	
はい	4 (67)
いいえ	2 (33)
抗悪性腫瘍手術前歴、n (%)	
はい	6 (100)
ベースライン WHO P.S.	
0	4 (67)
1	2 (33)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 5、要約15.4、15.5、一覧表16.2.4.04～16.2.4.07
a：メラノーマ (n=2)、SD：標準偏差、SE：標準誤差、WHO P.S.：世界保健機関全身状態

(3) 関連既往歴及び心電図検査及び理学的検査所見

6 名の患者全員に、異常既往症所見が認められた。既往症に関する各カテゴリーについて記述統計量を用いて異常の発現率を要約した。確認されている再発又は難治性悪性腫瘍以外で、最も高い頻度で報告のあった異常既往症は、筋骨格系、神経系及び尿生殖器系に関連していた (表 2.7.6.5-5)。

表 2.7.6.5-5 異常既往症（登録解析対象集団）

	患者数 (%)
既往歴	総数 (N=6)
全身	5 (83)
筋骨格系	5 (83)
胃腸/消化管	4 (67)
尿生殖器	4 (67)
神経学的	4 (67)
血液学的/リンパ系	3 (50)
呼吸	3 (50)
HEENT	3 (50)
内分泌	2 (33)
皮膚	2 (33)
代謝/栄養	2 (33)
心血管系	2 (33)
神経医学的	1(17)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 6、要約15.3、一覧表16.2.4.03
HEENT：頭部、眼、耳、鼻、喉

異常ECG (頻繁な心房性期外収縮) が、ベースライン時に1名の患者(17%) で報告された。異常理学的検査所見 (右大腿浮腫 n=1;左鼠径部に触診可能硬変 n=1;左肺呼吸音減弱、腹部、右腕及び脚部浮腫、胸部、腹部及び背部に数個の皮膚転移 n=1 ; 瘢痕 n=1) が4名の患者 (67%) で試験登録時に報告された。これらの所見は、患者の試験参加を除外する理由にはならないと考えられた。

(4) 前治療及び併用治療

6名の患者全員が認可された前治療及び併用薬物治療を受けていた。実施された薬物療法は、一般に患者の病状及び病歴を反映していた。

鎮痛薬は、試験前及び試験期間中最も頻繁に患者が使用した医薬品であった (5名の患者 [83%])。その他投与前に頻繁に使用された (50%以上の患者) 薬物は、酸関連疾患用医薬品、精神賦活薬、精神安定薬 (各3名 [50%]) であった。その他頻繁に使用された併用薬物は、緩下剤 (4名 [67]%) 及び制吐剤及び制吐薬、酸関連疾患用医薬品及び精神賦活薬 (各3名 [50%]) であった。

2.7.6.5.5. 薬物動態評価

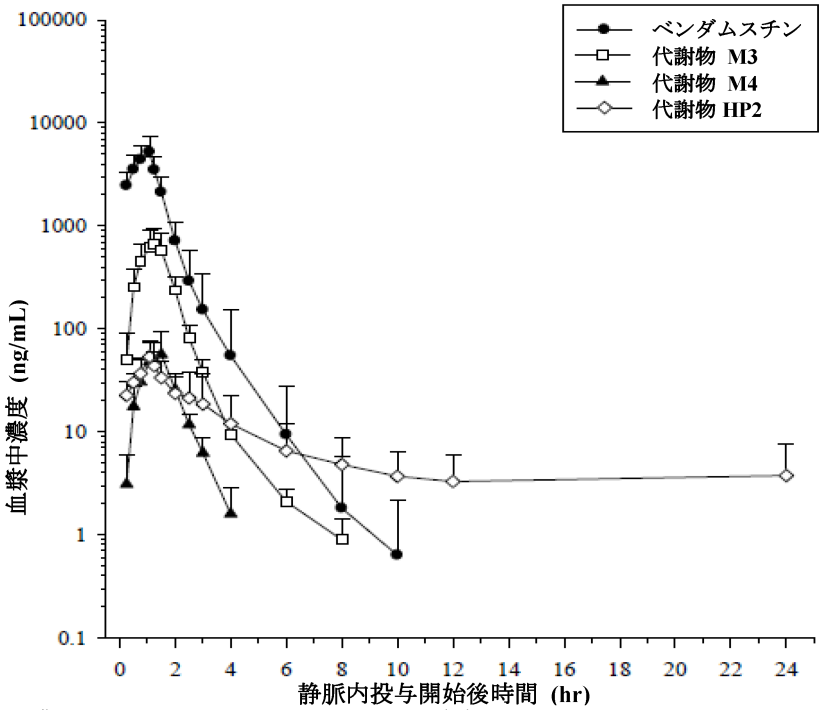
1) 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団の 6 名の悪性腫瘍患者に、第 1 サイクル Day 1 に ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 を 60 分かけて静脈内投与した。ベンダムスチンの薬物動態 (分布、代謝及び排泄) を評価するために、TRA 濃度、ベンダムスチン及び既知血中代謝物である M3、M4 及び HP2 の血漿中濃度を測定した。なお、採血は、評価期間 A の第 1 サイクル Day 1 の静脈内投与開始前及び開始後所定の時点 (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) に行なった。静脈内投与終了時並びに静脈内投与開始後 168 時間に、1 mL の血液試料を追加採取し、血液/血漿比率を算出するために LSC にて TRA を測定した。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、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-24}, λ_z、$t_{½}$、外挿率 (Percentage extrapolation)、見かけの総血漿クリアランス (CL)、V_z及び V_{ss}。M3、M4及びHP2に関しては、C_{max}、t_{max}、各AUC、λ_z及び$t_{½}$を算出した。

ベンダムスチン及び代謝物の静脈内投与後24時間までの経時変化を図 2.7.6.5-3に示した。

図 2.7.6.5-3 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後の悪性腫瘍患者 (N=6) のベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の血漿中濃度対時間プロファイル (平均値+標準偏差)



出典：Study C18083/1039/PK/NL Figure 3、報告書 DP-20[redacted]-092
HP2=水酸化生成物2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine

ベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の平均薬物動態パラメータを、表 2.7.6.5-6 に示した。

表 2.7.6.5-6 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後の悪性腫瘍患者のベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の平均 (標準偏差) 薬物動態パラメータ

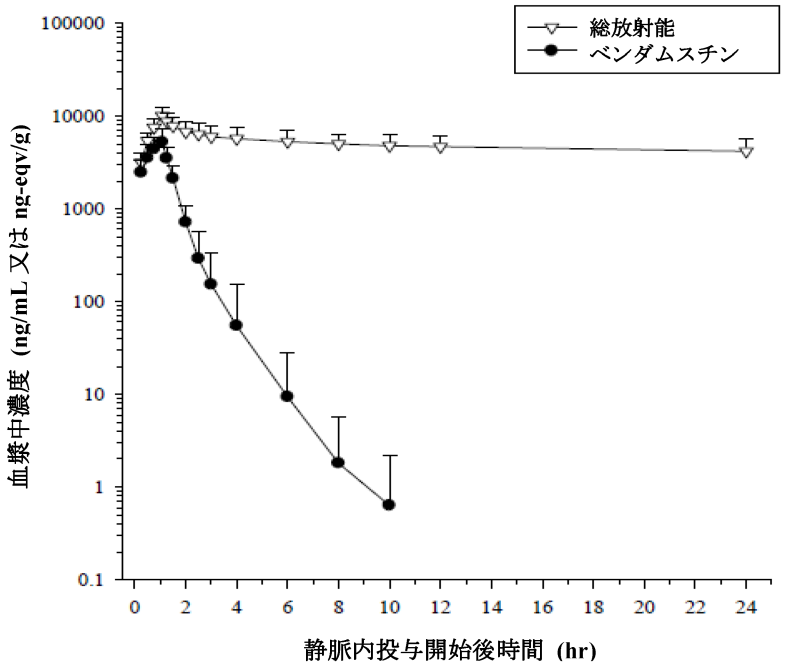
パラメータ (患者数)	ベンダムスチン (N=6)	M3 (N=6)	M4 (N=6)	HP2 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	5319.1 (2069.90)	685.2 (285.86)	58.7 (36.11)	54.5 (18.85)
t_{max} (hr)[a]	1.10 (1.08-1.23)	1.26 (1.10-1.50)	1.28 (1.10-1.50)	1.10 (1.08-1.23)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	6397.2 (2542.45)	922.2 (350.81)	82.5 (36.36)	190.2 (119.97)
AUC_{0-24} (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]
外挿率 (%)	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]
$V_{ss,用量補正}$ (L/m^2)	10.5 (2.86)	NA	NA	NA
V_{ss} (L)	20.1 (7.14)	NA	NA	NA
$CL_{用量補正}$ (mL/min/m^2)	312.3 (106.17)	NA	NA	NA
CL (mL/min)	598.3 (261.83)	NA	NA	NA

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 7、要約15.11、一覧表16.2.8.17、報告書 DP-20[redacted]-092.
a 中央値 (範囲)
b n=3；3名の患者の最終相λ_zの信頼性のある算出は不可能であった。
C_{max}=最高血漿中薬物濃度測定値；t_{max}=最高血漿中薬物濃度測定値到達時間；$AUC_{0-\infty}$=時点0から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC)；AUC_{0-t}=時点0から最終測定可能濃度時点までのAUC；AUC_{0-24}=時点0から24時間までのAUC；λ_z=見かけの血漿最終相消失速度定数；$t_{1/2}$=見かけの血漿最終消失相半減期；CL=見かけの総血漿クリアランス；V_{ss}=定常状態分布容積；NA=適用されない；HP2=水酸化生成物2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine

ベンダムスチンは、投与後約 1.1 時間に平均 C_{max} 5319.1 ng/mL に達し、その後、初期の急速な分布相、それに続く若干緩徐な中間相及び極めて緩徐な最終消失相が認められた。約 40 分の $t_{½}$は、薬理学的に関連性のある有効 $t_{½}$であると考えられた。定常状態における分布容積 (V_{ss}) は約 20 L と小さく、ベンダムスチンの組織への低い分布が示唆された。代謝物 M3 及び M4 の血漿中濃度は、いずれの時点においても母化合物であるベンダムスチンに比較して極めて低く、M4 は投与後 4 時間、M3 は投与後 8 時間までは検出されたが、その後は認められなかった。代謝物 HP2 の消失は遅く、他の代謝物より血漿中に長期間存在し、投与後 8 時間以降のその濃度は母化合物より高かった。しかし、HP2 の血漿中濃度は投与後 4 時間までは、母化合物より著しく低く、最高濃度 (平均 54.5 ng/mL) は M4 と同程度であった。代謝物 HP1 の血漿中濃度については、信頼性のある定量は不可能であり、定量は行わなかった。

TRA 及びベンダムスチンの投与後 24 時間までの血漿中濃度の経時変化を図 2.7.6.5-4 に、TRA 平均薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 に示した。なお、TRA 血漿中濃度はベンダムスチン等量 (ng-eq/mL) で示した。

図 2.7.6.5-4 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 24 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) における TRA 及びベンダムスチンの血漿中濃度対時間プロファイル (平均値+標準偏差)



出典：Study C18083/1039/PK/NL、Figure 4、報告書 DP-20[redacted]-092

表 2.7.6.5-7 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後の悪性腫瘍患者における TRA の平均 (標準偏差) 薬物動態パラメータ

パラメータ	総放射能 (N=6)
C_{max} (μg-eq/mL)	10.2 (2.29)
t_{max} (hr)[a]	1.10 (1.08-1.23)
AUC_{0-t} (μg-eq・hr/g)	551.7 (168.38)
AUC_{0-24} (μg-eq・hr/g)	119.2 (36.33)
$AUC_{0-\infty}$ (μg eq・hr/g)	1204.0 (351.18)
外挿率 (%)	53.4 (10.19)
λ_z (hr^{-1})	0.0038 (0.0013)
$t_{1/2}$ (hr)	196.8 (52.46)
CL (mL/min)	3.0 (1.00)
CL (mL/min/m^2)	1.6 (0.57)
V_{ss} (L)	49.5 (19.50)
V_{ss} (L/m^2)	26.3 (9.32)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 8、要約15.13、一覧表16.2.8.17、報告書 DP-20[redacted]-092
a 中央値 (範囲)。
C_{max}=最高血漿中薬物濃度測定値；t_{max}=最高血漿中薬物濃度測定値到達時間；$AUC_{0-\infty}$=時点0から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC)；AUC_{0-t}=時点0から最終測定可能濃度時点までのAUC；AUC_{0-24}=時点0から24時間までのAUC；λ_z=見かけの血漿最終相消失速度定数；$t_{1/2}$=見かけの血漿最終消失相半減期；CL=見かけのトータル血漿クリアランス；
V_{ss}=定常状態分布容積

ベンダムスチン血漿中濃度に比較して血漿中 TRA 濃度には持続性が認められ、ベンダムスチンと TRA の平均 AUC_{0-24} の比から算出したベンダムスチンの血漿中における存在率は 5.37%であった。このことは、ベンダムスチンの急速なクリアランスとは対照的に、長寿命の複数の ^{14}C ベンダムスチン由来放射性化合物が血漿中に存在していることを示唆している。ベンダムスチンの V_{ss} は平均で 20.1 L と小さく、TRA の定常状態における V_{ss} はそれよりも大きかったがおよそ 50 L であった。これらの結果からベンダムスチン及び TRA のいずれも組織に広範囲に分布する可能性がないことが明らかとなった。TRA の血漿/血液比は約 1 であり、この結果も分布容積が限定的であることと符合しており、血液の細胞成分とベンダムスチン由来化合物の間に選択的結合はないものと考えられる。

2) 排泄

第1サイクルDay 1の治験薬静脈内投与開始後所定の時点に、尿及び便試料を採取し、便についてはTRA濃度を、尿についてはTRA、^{14}Cベンダムスチン及び代謝物(M3、M4及びHP2) 濃度を測定し,尿中排泄率 (腎排泄率)、CL_R、CL_R/CL、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回収率を算出するとともに、放射能濃度の尿対便及び血漿対血液比を算出した。

第1サイクルDay 1における^{14}Cベンダムスチン塩酸塩120 mg/m^2初回静脈内投与後24時間におけるベンダムスチン、M3、M4及びHP2の平均尿回収率 (平均± SD) を表 2.7.6.5-8に示し、対応するプロットを図 2.7.6.5-5に示した。これらの患者におけるTRA及びベンダムスチン及び代謝物の総和 (ベンダムスチン ＋M3＋M4＋HP2) の投与後24時間までの尿中回収率 (平均± SD) を表 2.7.6.5-9に、対応するプロットを図 2.7.6.5-6に表示した。さらに、これらの患者におけるTRAの投与後168時間までの尿及び糞中回収率 (平均± SD) を表 2.7.6.5-10に、同期間における累積尿及び糞中回収率に対応するプロットを図 2.7.6.5-7に示した。

投与された^{14}Cベンダムスチンのうち、約1/2 (45.46%) が尿中に回収され、約1/4 (25.18%) が糞中に回収された。尿中排泄は、ベンダムスチンの消失経路としては比較的マイナーであり、ベンダムスチンとしての尿中回収率は投与量の約3.3%であった。投与量の<1%が尿中からM3及びM4として回収され、HP2としての尿からの回収率は投与量の<5%であった。*In vitro* 試験においてベンダムスチンは主として加水分解により代謝されることが示されている。本試験における尿中代謝物プロファイリング及び最も顕著な25種類の代謝物の同定研究結果から、ベンダムスチンが加水分解、酸化及び抱合体生成経路により広く代謝されることが明らかとなっており、Chovanら (2007)[a] によるラット尿及び/又は胆汁における代謝プロファイリングと一致している。

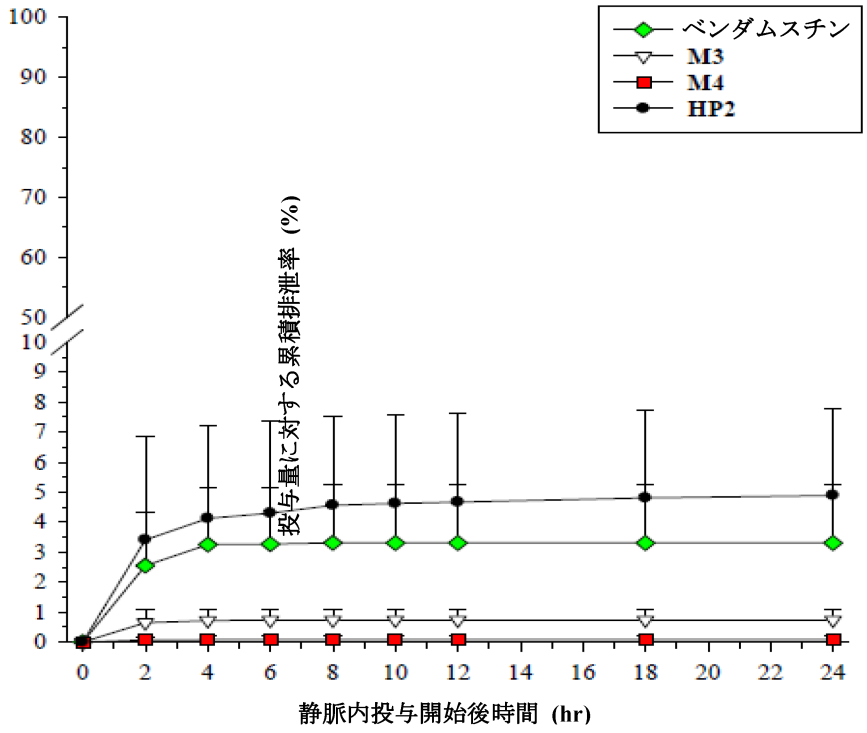
a Chovan JP、Li F、Yu E、Ring SC. Metabolic profile of [14C]bendamustine in rat urine and bile: preliminary structural identification of metabolites. Drug Metab Dispos 2007；35(10) 1744-53

表 2.7.6.5-8 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 24 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) におけるベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の尿中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均及び標準偏差)

	投与量に対する排泄率 (%)							
	ベンダムスチン		M3		M4		HP2	
時間間隔	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率
0-2 hr	2.55±1.78	2.55±1.78	0.64±0.43	0.64±0.43	0.06±0.11	0.06±0.11	3.41±3.44	3.41±3.44
2-4 hr	0.71±1.44	3.25±1.90	0.07±0.10	0.72±0.37	0.02±0.04	0.08±0.11	0.72±0.72	4.12±3.08
4-6 hr	0.01±0.02	3.27±1.91	0.01±0.02	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.18±0.24	4.30±3.07
6-8 hr	0.04±0.10	3.31±1.95	0.00±0.01	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.27±0.42	4.56±2.94
8-10 hr	0.00±0.00	3.31±1.95	0.00±0.00	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.06±0.05	4.62±2.92
10-12 hr	0.00±0.00	3.31±1.95	0.00±0.00	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.05±0.04	4.67±2.93
12-18 hr	0.00±0.00	3.31±1.95	0.00±0.00	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.14±0.12	4.81±2.91
18-24 hr	0.00±0.00	3.31±1.95	0.00±0.00	0.73±0.37	0.00±0.00	0.08±0.11	0.08±0.03	4.89±2.91

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 9, 要約15.14、一覧表16.2.8.17、報告書 DP-20[redacted]-092
注：ベンダムスチン遊離塩基等価として表示した各化合物の排出量に基づき、M3、M4及びHP2の%回収率を算出した。
HP2=水酸化生成物2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine

図 2.7.6.5-5 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 24 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) におけるベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 の累積尿中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均値+標準偏差)



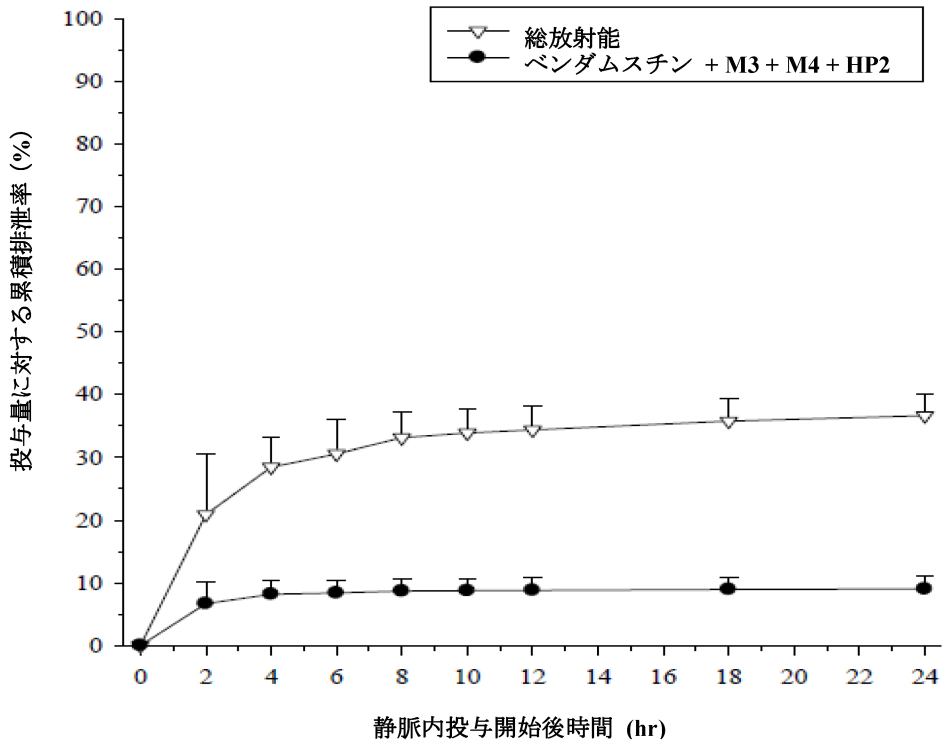
出典：Study C18083/1039/PK/NL、Figure 5, 報告書 DP-20[redacted]-092
HP2=水酸化生成物2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine.
注：ベンダムスチン遊離塩基等価として表示した各化合物の排出量に基づき、M3、M4及びHP2の%回収率を算出した。

表 2.7.6.5-9 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 24 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) における総放射能及びベンダムスチン等価で表示したベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 総計の累積尿中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均及び標準偏差)

	投与量に対する排泄率 (%)			
	総放射能		ベンダムスチン ＋M3＋M4＋HP2[a]	
時間間隔	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率
0-2 hr	20.89±9.72	20.89±9.72	6.66±3.44	6.66±3.44
2-4 hr	7.55±5.54	28.44±4.83	1.51±2.23	8.17±2.16
4-6 hr	2.10±1.57	30.54±5.38	0.20±0.23	8.37±2.05
6-8 hr	2.55±2.70	33.09±4.03	0.31±0.52	8.68±1.99
8-10 hr	0.76±0.40	33.84±3.91	0.06±0.05	8.74±1.98
10-12 hr	0.49±0.31	34.33±3.93	0.05±0.04	8.79±1.97
12-18 hr	1.43±1.02	35.76±3.50	0.14±0.12	8.92±1.98
18-24 hr	0.86±0.19	36.61±3.47	0.08±0.03	9.01±1.99

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 10, 要約15.15、要約15.19、要約15.20、一覧表16.2.8.17、報告書 DP-20[redacted]-092.
a 数値は4種類の分子種の%総計を示す。
HP2=水酸化生成物 2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine

図 2.7.6.5-6 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 24 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) における総放射能及びベンダムスチン等価で表示したベンダムスチン、M3、M4 及び HP2 総計の累積尿中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均値+標準偏差)



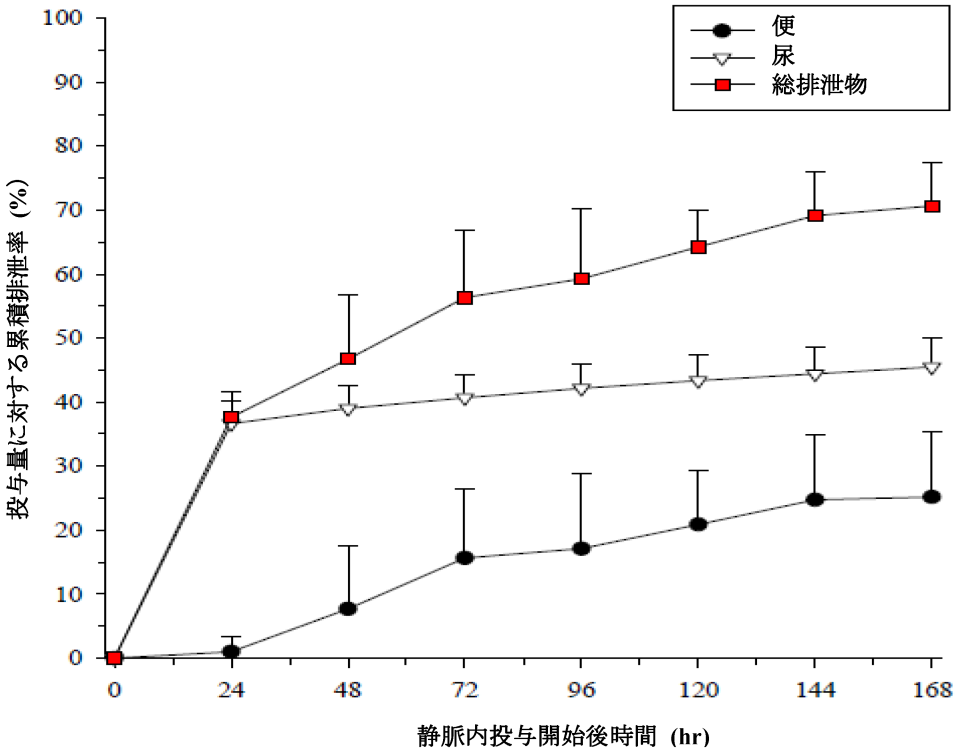
出典：Study C18083/1039/PK/NL、Figure 6、報告書 DP-20[redacted]-092
HP2=水酸化生成物2 (dihydroxy-bendamustine)；M3=γ-hydroxy-bendamustine；M4=N-des-methyl-bendamustine

表 2.7.6.5-10 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 168 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) における総放射能の日別尿及び便中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均値 ± 標準偏差)

	投与量に対する排泄率 (%)					
	尿		便		総量 (尿 + 便)	
時間間隔	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率	回収率/時間間隔	累積回収率
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
総排泄率 [a]	–	49.00±5.75	–	26.98±10.67	–	75.98±6.86

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 11、報告書 DP-20[redacted]-092
a 数値は、試料採取最終時点までの放射能の総回収率を示し、6 名中 5 名の患者では静脈内投与開始後 168 時間以降も採取を継続した。

図 2.7.6.5-7 第 1 サイクル Day 1 における ^{14}C ベンダムスチン塩酸塩 120 mg/m^2 初回静脈内投与後 168 時間までの悪性腫瘍患者 (N=6) における総放射能の日別累積尿及び便中排泄率 (ベンダムスチン投与量に対するパーセントの平均値+標準偏差)



出典：Study C18083/1039/PK/NL、Figure 7、報告書 DP-20[redacted]-092

静脈内投与開始後 24 時間までの TRA の最高尿中排泄速度、CL_R、CL_R/CL、CL_{NR} の平均値±標準偏差はそれぞれ、2883.7±1546.1 μg/hr (範囲 : 1447.0～5305.0 μg/hr)、17.7±9.46 mL/min (範囲 : 6.6～29.9 mL/min)、0.0±0.02 (範囲 : 0.0～0.1) 及び 580.7±260.14 mL/min (範囲 : 297.0～963.0 mL/min) であり、腎クリアランスが低いことが示された。

2.7.6.5.6. 安全性

1) 曝露量

6 例の患者が治験に登録され、ベンダムスチン 120 mg/mm^2 の投与を 1 回以上受けた。第 1 サイクルの投与は全員 (100%) が受けたが、いずれの患者も評価期間 B の完了前に治験を中止したため、本剤への曝露については、平均の総投与回数は 4 回、総投与回数の範囲は 2～6 回であった。計画投与量に対する割合は、平均で 33.3% (範囲 : 16.7%～50.0%) であった。

2) 有害事象

(1) 有害事象のまとめ

6例全て (100%) に1件以上の有害事象が認められ、このうち本剤の投与との因果関係が否定できない (治験薬に対して関連あり、多分関連あり、又は関連があるかもしれない) と評価された有害事象が発現した患者は6例であった。

本試験では、死亡の報告はなかった。1 名の患者が重篤な有害事象を示し、さらに、有害事象のために他の患者 1 名が試験を中止した (表 2.7.6.5-11)。

表 2.7.6.5-11 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	患者数(%)
有害事象カテゴリー	**総数 (N=6)**
全有害事象 [a]	6 (100)
Grade 3 有害事象	4 (67)
Grade 4 有害事象	0
治療に関連した有害事象	6 (100)
死亡	0
その他の重篤な有害事象	1 (17)
有害事象による試験中止	1 (17)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 12、要約15.22、15.24、15.26、15.27、15.28及び一覧表16.2.7.01
a 有害事象は、治験薬投与後に発現したあるいは悪化した有害事象

(2) 有害事象の発現頻度

最も高い頻度で発生した有害事象は、疲労感 (5 名の患者 [83%]) であり、その他頻繁に発生した有害事象 (3 名以上の患者で発生) は便秘、悪心及び発熱 (4 名の患者 [67%]) 及び嘔吐及び浮動性めまい (3 名の患者 [50%]) であった (表 2.7.6.5-12)。

表 2.7.6.5-12 複数の患者で発現した器官別大分類及び基本語別有害事象

器官別大分類基本語	患者数(%) [a]
	総数（N=6）
1 件以上の有害事象を発現した患者数	**6 (100)**
胃腸障害	
腹痛	2 (33)
便秘	4 (67)
下痢	2 (33)
口腔乾燥	2 (33)
悪心	4 (67)
嘔吐	3 (50)
一般障害及び与部位状態	
悪寒	2 (33)
疲労感	5 (83)
発熱	4 (67)
代謝及び栄養障害	
食欲減退	2 (33)
筋骨格系及び結合組織障害	
背痛	2 (33)
神経系障害	
浮動性めまい	3 (50)
頭痛	2 (33)
呼吸、胸部及び縦隔障害	
呼吸困難	2 (33)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 13、要約15.22、一覧表16.2.7.01.
a 患者は、1 件を超える有害事象が報告されている可能性がある。

(3) 有害事象の重症度

ほとんどの有害事象が grade 1 の重症度であった (CTCAE 第 3 版)。3 件の grade 3 の有害事象 (下痢、疲労感及び腎臓痛) 及び grade の付かない有害事象が 4 件報告された (表 2.7.6.5-13)。複数の患者で発現した有害事象のみ表 2.7.6.5-13 に示した。

表 2.7.6.5-13 複数の患者で発現した器官別大分類、基本語及び grade 別有害事象

	患者数 (%)[a]		
器官別大分類基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3
1 件以上の有害事象を発現した患者数	**0**	**2 (33)**	**4 (67)**
胃腸障害			
腹痛	1 (17)	1 (17)	0
便秘	1 (17)	3 (50)	0
下痢	1 (17)	0	1 (17)
口腔乾燥	2 (33)	0	0
悪心	3 (50)	1 (17)	0
嘔吐	1 (17)	2 (33)	0
一般障害及び投与部位状態			
悪寒	2 (33)	0	0
疲労感	1 (17)	2 (33)	2 (33)
発熱	3 (50)	1 (17)	0
代謝及び栄養障害			
食欲減退	2 (33)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害			
背痛	1 (17)	1 (17)	0
神経系障害			
浮動性めまい	3 (50)	0	0
頭痛	2 (33)	0	0
呼吸、胸部及び縦隔障害			
呼吸困難	1 (17)	1 (17)	0

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 14、要約15.23、一覧表16.2.7.01.
a 患者は、1件を超える有害事象が報告されている可能性がある。
注: 患者で複数の有害事象が報告された場合には、当該有害事象における最も高い grade を示した。患者は、各基本語カテゴリー及び各器官別大分類カテゴリーでは、それぞれの最高 grade において 1 回のみ数に入れた。

(4) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療に関連した (関連があるかもしれない、多分関連あり、又は明らかに関連あり) 有害事象が、6 名の患者全員 (100%) で報告された (表 2.7.6.5-14)。最も高い頻度で発現した治療に関連した有害事象は、疲労感及び嘔吐 (それぞれ 3 名の患者 [50%]) であった。

表 2.7.6.5-14 器官別大分類及び基本語別の治療に関連した有害事象

器官別大分類 基本語	患者数 (%)[a] 総数 (N=6)
1 件以上の治療に関連した有害事象を発現した患者数 [b]	**6 (100)**
胃腸障害	**5 (83)**
腹痛	1 (17)
便秘	1 (17)
下痢	1 (17)
口腔乾燥	2 (33)
悪心	2 (33)
流涎過多	1 (17)
嘔吐	3 (50)
一般障害及び投与部位状態	**4 (67)**
悪寒	1 (17)
疲労感	3 (50)
末梢冷感	1 (17)
発熱	2 (33)
代謝及び栄養障害	**1 (17)**
食欲減退	1 (17)
筋骨格系及び結合組織障害	**1 (17)**
側腹部痛	1(17)
神経系障害	**3 (50)**
味覚異常	1 (17)
頭痛	1 (17)
偏頭痛	1 (17)
末梢感覚神経障害	1 (17)

出典：Study C18083/1039/PK/NL、Table 15、要約15.24、一覧表16.2.7.01.
a 患者は、1件を超える有害事象が報告されている可能性がある。
b 治療に関連したには、関連があるかもしれない、多分関連あり、又は明らかに関連ありが含まれる。

3) 死亡

本試験期間中に死亡例はなかった。

4) その他の重篤な有害事象

1名の患者が重篤な有害事象を示し、有害事象のために患者1名が試験を中止した。医療モニターにより重大であると判断されたその他の有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象 (便秘) を発現した患者は腎臓癌を患い、便秘の既往があった。入院期間中の便秘の治療に関して、腸閉塞は除外された。症状は緩解し、後遺症は認められなかった。当該事象は治験薬との関連性はたぶんないと考えられた。疾患の進行によりその後、間もなく患者は試験を中止した。この患者に関する詳細をナラティブに記載した。

5) 有害事象による中止を含むその他の重大な有害事象

(1) 有害事象による中止

メラノーマ既往があり、左肺における呼吸音減弱を有する1名の患者が有害事象 (呼吸困難) により試験を中止した。当該事象は、Day 20の発現ではgrade 1であったが、Day 30にはgrade 2に進行した。この事象と治験薬との関連性はほとんどないものと考えられた。当該患者に関する詳細をナラティブに記載した。

6) 臨床検査値異常変動

(1) 血液生化学的検査

いずれの血液生化学検査変数に関してもベースラインからの平均変化に何らかの傾向は認められなかった。grade 4の血液生化学検査所見を示した患者は試験中認められなかった。

(2) 血液学的検査

試験期間中、絶対リンパ球数 (ALC) の著しい減少が 4 名の患者 (67%) に認められた。ベースラインにおいて grade 3 又は 4 を示した患者はいなかったが、6 名の患者 (100%) が試験期間中のある時点で grade 3 又は 4 の ALC を示し、患者 5 名 (83%) で試験終了時に grade 3 又は 4 の ALC が認められた。ALC におけるこのような減少は,リツキシマブ処置に対して治療不応性である無痛性 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 又は慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者に対するベンダムスチン治療において報告されている重篤なリンパ球減少と類似していた。

(3) 尿検査

6 名の患者全員において、臨床的に意味のある異常は、尿検査では認められなかった。いずれの時点又は終了時においても、ベースラインからの変化に何らかの傾向は認められなかった。

7) バイタルサイン、ECG 検査、理学的検査所見及び安全性に関連するその他観察事項

(1) バイタルサイン

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) を、スクリーニング時、ベースライン時 (第 1 サイクルの治験実施施設チェックイン時)、評価期間 A では連日及び退院時、評価期間 B 第 2～第 6 サイクルの Day 1、Day 2 及び Day 8、第 1～第 6 サイクルの Day 15、Day 22 並びに最終評価時点に測定した。バイタルサイン値に何らかの傾向を有する変化は認められなかった。

(2) 心電図

12 誘導 ECG を、スクリーニング時、ベースライン時 (第 1 サイクルの治験実施施設チェックイン時)、治験薬投与前、静脈内投与中間時点、静脈内投与直後、第 1 サイクル Day 1 の所定の時点、評価期間 A の退院時及び最終評価時点に測定した。いずれの ECG 変数に関し

ても臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(3) 理学的検査所見
理学的検査所見において 1 名の患者で正常値から異常値への変化が認められた。当該患者はベースラインの検査では正常であったが、試験中の 2 時点 (Day 29 及び Day 36) で腹部に浮腫が認められた。この所見に関連した有害事象はなかった。

(4) 安全性に関連したその他の観察事項：WHO P.S.
WHO P.S.が、4 名 (66.7%) の患者で終了時点においてベースラインに比較して悪化し、5 名 (83.3%) の患者では試験中のいずれかの時点でベースラインより悪化していた。

2.7.6.5.7. 結論
再発又は難治性悪性腫瘍 (血液学的または非血液学的) が確認された患者に、120 mg/m^{2}のベンダムスチンを静脈内投与した結果、薬物動態プロファイルは、既知のベンダムスチン薬物動態プロファイルと一致した結果が得られた。これらのデータから、ベンダムスチンの体内動態には複数の代謝経路及び消失経路が関与していることが明らかとなった。さらに、ベンダムスチンの投与スケジュール及びベンダムスチンの短い中間半減期から、腎障害又は肝障害患者においても顕著な蓄積はないものと考えられる。結果として、腎又は肝障害患者又はCYP1A2の阻害剤又は誘導剤を投与されている患者を対象とした追加の臨床試験は不要であり、表示の改訂も不要と考えられる。再発又は難治性悪性腫瘍 (血液学的または非血液学的) が確認された患者では、第2～第3サイクルまでの投与量120 mg/m^{2}のベンダムスチンによる治療では、耐容性が認められ、毒性のレベルも容認できるものであった。すなわち、死亡又は治療に関連した重篤な有害事象は、当該試験では発現しなかった。治療との関連性はないと考えられる1件の重篤な有害事象 (便秘) が報告された。1名の患者が呼吸困難の有害事象により試験を中止したが、ベンダムスチン塩酸塩による治療との関連性は低いと考えられた。いずれの事象も基礎疾患又は原因となっている悪性腫瘍癌の兆候と思われる。全体として、疲労感が嘔吐とともに最も高い頻度で報告された有害事象であった。ほとんどの有害事象でその程度はgrade 1であったが、grade 3の有害事象が3件報告された (下痢、疲労感及び腎臓痛)。grade 4の有害事象の報告はなかった。バイタルサイン測定、ECG所見又は理学的検査所見において、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は本試験では認められなかった。

2.7.6.6　臨床薬理試験（海外、QT 間隔に対する影響）（Study C18083／3070）

2.7.6.6.1　試験の概略

C18083／3070 試験は、進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象として、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ併用投与（BR 療法）時の QT 間隔、両剤の薬物動態並びに有効性・安全性を評価した第Ⅲ相試験である。なお、本試験は 20■年■月までの間は、C18083/3064/NL/MN の付随試験として実施されていたため、3064 試験の登録症例と一部重複する。試験方法の概略を表 2.7.6.6-1～3 に示した。

表 2.7.6.6.1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	C18083／3070
治験課題名	進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象としたベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ併用治療が QT 間隔に及ぼす影響を評価する試験
臨床試験の相	第 III 相
目的	主要目的： ベンダムスチン塩酸塩（以下、本剤）を用いた治療において、本剤の心室再分極に対する影響を本剤投与後の安静時 12 誘導心電図 [ECG] の QTcF を指標として検討することを主要目的とした。 副次目的： 以下の 3 点を副次目的とした。 ・ ベンダムスチン血漿中濃度に対するリツキシマブの影響について検討する。 ・ リツキシマブ血清中濃度に対するベンダムスチンの影響について検討する。 ・ 未治療の進行期低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者におけるリツキシマブ併用時の本剤の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、第 III 相試験 治験薬投与開始前 30 日以内に実施したスクリーニングでは、既往歴、前治療歴の聴取、身長及び体重を含む身体検査、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、12 誘導 ECG 測定、予後指標の評価及び病期の判定、バイタルサイン測定、米国東部臨床腫瘍研究グループ（ECOG）の全身状態（PS）評価、腫瘍生検、及び腫瘍評価（治験薬投与開始前 6 週間以内のコンピュータ断層撮影 [CT] 又は磁気共鳴画像 [MRI]、及び治験薬投与開始前 60 日以内の骨髄生検／骨髄穿刺及びフローサイトメトリー）を行った。投与サイクルを 28 日間として、各投与サイクルの Day 1 と Day 2 に、本剤 90 mg／m^2／日を 30 分間かけて点滴静注した。各投与サイクルの Day 1 に、本剤投与前に

項目	内容
	リツキシマブ 375 mg／m^2 を静脈内投与した。第 1 サイクル Day 1 の治験薬投与前に、ECG の 2 回目のスクリーニングを行った。QTcF 間隔が 450 ms を越えた場合は、ECG 測定を再度実施し、2 回とも QTcF 間隔が 450 ms を越えた場合は、eReserch Technology, Inc.が 24 時間以内に再確認を行い、組み入れの可否について最終決定を行った。 治療開始後の ECG 測定は、第 1 サイクル Day 2 の本剤投与 15 分前（ベースライン）、投与直後（最高血漿中濃度、C_{max}）及び投与 1 時間後に、各時点 3 回実施した。 薬物濃度測定用血液検体の採取は、第 1 サイクルでは所定の時点に、第 2 サイクルでは Day 1 のリツキシマブ点滴静注開始前に行った。初版の治験実施計画書に基づいて、ベンダムスチンの血漿中薬物動態検討のために第 1 サイクル Day 2 に ECG 測定と同時点（点滴静注開始前、点滴静注終了直後、点滴静注終了 1 時間後）に血液採取を実施した。採血は ECG 測定前に行った。治験実施計画書改訂後は、第 1 サイクル Day 1 の本剤点滴静注開始前、点滴静注終了時、点滴静注終了後 0.25 時間及び 0.5 時間、第 1 サイクル Day 2 の本剤点滴静注開始前、点滴静注終了時、点滴静注終了後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、3 時間及び 5 時間に行った。リツキシマブの血清中薬物濃度検討のための採血は、治験実施計画書の改訂前の 30 例では測定は行わなかったが、治験実施計画書改訂後の 21 例では、第 1 サイクル Day 1 のリツキシマブ点滴静注開始前、点滴終了時、Day2 の本剤点滴静注開始前、Day 7 及び Day 14 の任意の時点及び Day 28（第 2 サイクル Day 1）のリツキシマブ点滴静注開始前に行った。
治験の対象	年齢 18 歳以上、未治療の進行期低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者
組み入れ基準	＜主な選択基準＞ 以下の選択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検査において、以下に示す CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のいずれかであることが確認された未治療の患者 ・ Grade1 又は 2 の濾胞性リンパ腫 ・ 免疫形質細胞腫／免疫細胞腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症） ・ 脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ・ 粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）型の節外性辺縁帯リンパ腫 ・ 節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ・ マントル細胞リンパ腫 2. 以下に挙げたいずれかの症状を有し、要治療基準に該当する患者（ただし、治療を常時必要とするマントル細胞リンパ腫患者を除く） ・ B 症状としての 38℃ を超える原因不明の発熱、盗汗又は過去 6 カ月以内に 10%を超える体重減少のいずれかの症状を一つ以上有する

項目	内容
	・ 直径 3 cm を超えるリンパ腫が 3 箇所以上又は直径 7 cm を超えるリンパ腫が 1 個認められることを特徴とする巨大腫瘍塊（巨大病変）が認められる ・ 尿管又は胆管の狭窄、生命の維持に必要不可欠な重要臓器の腫瘍による圧迫、リンパ腫による疼痛、リンパ腫や白血病に起因する血球減少症、脾腫、胸水、腹水等のリンパ腫に起因する合併症を有する ・ 単クローン性免疫グロブリン血症による過粘稠度症候群を有する 3. リンパ節生検又は他のリンパ腫病理標本において CD20 陽性 B 細胞が認められる患者 4. 治験薬投与開始前 30 日以内の検査において、十分な血液学的機能（ヘモグロビン値が 10.0 g／dL 以上、絶対好中球数が 1.5×10^9／L 以上、血小板数が 100×10^9／L 以上）を保持している患者（ただし、骨髄のリンパ腫浸潤又はリンパ腫による脾機能亢進症に関連した異常を有する場合はこの限りでない） 5. 二方向で計測可能な長径が 2.0 cm 以上の病変部を 1 個以上有し、当該病変部への放射線照射が行われていない患者 6. 同意取得時点で 18 歳以上、文書による同意書を提出する能力を有し、ECOG P.S. スコアが 2 以下、かつ、6 カ月以上の余命が期待できる患者 7. 血清クレアチニンが 2.0 mg／dL 以下、もしくは Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿から算出したクレアチニンクリアランスが 50 mL／min 以上の患者 8. 十分な肝機能（アラニンアミノ基転移酵素及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素が正常値上限の 2.5 倍以下、総ビリルビンが正常値の範囲内）を有する患者 ＜主な除外基準＞ 以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。 1. 先天性の QT 延長症候群の既往を有する患者 2. 著しい QT 延長を示す可能性のある心疾患の既往を有する患者 3. 第 1 サイクルの Day 1 に実施するスクリーニング ECG 測定において QTcF 間隔が 450 ms よりも長く、追加の ECG 測定においても同様に診断された患者 4. 血清カリウム及び血清マグネシウム濃度が正常値よりも低い患者 5. 慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、Grade3 の濾胞性リンパ腫患者 6. 形質転換疾患患者。中枢神経浸潤又は軟膜リンパ腫を有する又は既往のある患者 7. 非ホジキンリンパ腫に対する治療歴を有する患者（1 コースの局所放射線療法を除く） 8. 過去 3 年以内に非ホジキンリンパ腫以外の活動性の悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし、ホルモン療法を受けた限局性前立腺がん、子宮頸上皮内がん、乳房の上皮内がん及び根治的治療を受けた非メラノーマ皮膚がんを除く）

項目	内容
	9. 過去 6 カ月以内に NYHA クラス III 又は IV に相当する心機能障害、不整脈又は不安定狭心症、心電図で確認される虚血又は伝導系の異常、心筋梗塞を発症した患者。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者、活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルス感染患者 10. ベンダムスチン、マンニトール、又は他の治験に関連した薬物に対して過敏症を有する患者 11. 妊娠中、授乳中の患者 12. 治験登録前 28 日以内にリンパ腫の治療で副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者
被験者数	登録例数：　54 例 有効性解析対象例数：　51 例 安全性解析対象例数：　53 例
被験薬	1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg 及びマンニトールを含有する凍結乾燥粉末
対照薬	なし
用法・用量	1 サイクルを 28 日間として、各投与サイクルの Day 1 と Day 2 に、本剤 90 mg／m^2／日を 30 分間点滴静注した。各投与サイクルの Day 1 に、本剤投与前にリツキシマブ 375 mg／m^2 を静脈内投与した。 投与期間は 6 サイクルとした。ただし、必要に応じて、治験依頼者と協議の上、治験責任医師の判断で最大 8 サイクルまでの投与延長を可能とした。
併用禁止薬・併用禁止療法	治験期間中は以下の治療は禁止とした。 ・ 治験で規定された以外の抗癌剤の使用 ・ 緩和的放射線治療 緩和的放射線治療が必要とされる場合には、当該被験者を疾患増悪による治験の中止として取り扱った ・ 治験実施計画書で規定した以外の副腎皮質ステロイドによる治療（制吐剤としての使用及びリツキシマブ投与の前処置としての使用を含む） CYP1A2 阻害剤又は誘導剤による併用治療を必要とする場合には、使用に当たり十分注意すること、又は代替薬による治療が望ましい。
評価項目	＜有効性＞ 抗腫瘍効果の判定は、Revised response criteria for malignant lymphoma defined by the International Working Group（2007）被験者に準じ、施設外効果判定委員会による評価を採用した。 主要評価項目：完全寛解率（以下、CR 率）

項目	内容
	副次的評価項目：奏効率（ORR) ＜安全性＞ QTc 延長、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、体重を含む身体検査、ECOG P.S.、及び併用薬／併用治療の使用 有害事象の因果関係の判断基準：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。 ＜薬物濃度＞ 薬物動態（ベンダムスチン及びリツキシマブ） 薬物動態／薬力学解析
解析方法	＜解析対象集団＞ 安全性解析対象集団：　治験に登録され、いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団。 最大の解析対象集団：　治験に登録され、本剤及びリツキシマブの投与を 1 回以上受け、ベースライン後の治療効果判定を 1 回以上受けた被験者集団。 薬物動態解析対象集団：治験に登録され、本剤及びリツキシマブの投与を 1 回以上受け、ベースライン後の薬物濃度測定が 1 回以上実施された被験者集団。 ＜有効性の解析＞ 有効性の解析は、最大の解析対象集団に対して実施した。 有効性の主要評価項目（CR 率）に関しては、最大の解析対象集団における被験者のうち完全寛解（CR）を最良効果とする被験者数を算出した。奏効率（ORR）に関しては、最大の解析対象集団における被験者のうち、完全寛解（CR）及び部分寛解（PR）を最良効果とする被験者数から算出した。また、CR 率と ORR については、二項分布に基づく両側 95%信頼区間を算出した。 ＜薬物動態＞ 本剤とリツキシマブの薬物相互作用は、併用療法である本治験（Study C18083/3070）における薬物動態データと、本剤及びリツキシマブの単剤療法で得られている既存のデータ、あるいは母集団薬物動態モデルのパラメータと比較することにより検討した。 ＜安全性の解析＞ 安全性に関しては、QTc 延長、ECG、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重を含む身体検査、ECOG PS、及び併用薬／併用治療の使用について評価した。QTc 延長

項目	内容
	については、ベンダムスチン又は代謝物（M3 及び M4）の血漿中濃度と補正 QTc 間隔のベースラインからの変化の関連性を明らかにするため、線形混合効果モデルを用い解析した。
治験責任医師	Ian Flinn ら 17 名
治験実施医療機関	米国（16 医療機関）
公表文献	なし
治験期間	2010 年 2 月 ■ 日～2012 年 6 月 ■日
治験進行状況	完了

表 2.7.6.6.2　試験スケジュール

	登録検査時 [a]	治療期間 (サイクル 28 日)								投与終了時評価 [d]
		予定サイクル						オプション		
		1 [b]	2	3	4	5	6	7	8	
同意取得	X									
選択・除外基準	X	X [e]								
既往歴	X									
前治療歴 [f]	X									
人口統計学特性	X									
妊娠検査	X									
Hepatitis B 表面抗原	X									
Ann Arbor 分類	X									
リンパ節／リンパ節外転移	X									
尿検査	X									
腫瘍生検	X [g]									
IPI	X									
FLIPI	X									
12 誘導心電図 1 回測定法	X	X [h]								
12 誘導心電図 3 回測定法		次表参照								
薬物動態検討用血液検体採取		次表参照								
全身検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重、身長 [i] 及び体表面積 [j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査 [k]	X	毎	毎	毎	毎	毎	毎	毎	毎	X
血液生化学検査 [l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

有害事象確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬剤		X	X	X	X	X	X	X	X	X
腫瘍の評価										
B 症状 [m]	X			X[n]			X[n]		X[n]	X
CT もしくは MRI ± FDG PET	X[o]			X[n]			X[n]		X[n]	X
骨髄穿刺及び生検	X[p]			X[q]			X[q]		X[q]	X
フローサイトメトリー (リンパ	X[p]			X[q]			X[q]		X[q]	X
身体検査による腫瘍評価	X			X[n]			X[n]		X[n]	X
LDH	X			X[n]			X[n]		X[n]	X
β2-マクログロブリン	X			X[n]			X[n]		X[n]	X
治験薬投与 [r]		X	X	X	X	X	X	X	X	

a　治験薬投与前30日以内に実施することとした。
b　第1サイクルDay 1 はベースラインでもあるため、検査は治験薬投与前に行うこととした。
c　第7サイクル及び第8サイクルは、治験依頼者あるいは治験依頼者により指定された者と協議の上、治験責任医師の判断での投与とした。
d　第3、第6又は第8サイクル以外で投与が完了した被験者は、最終投与終了時に評価を実施することとした。第3、第6又は第8サイクルで投与が完了し、かつ、そのサイクルでの評価が終了した被験者は、最終投与終了時の評価は不要とした。
e　選択・除外基準を満たしているかどうかの確認。
f　スクリーニング時又は治験薬投与前30日以内の治療。
g　治験薬投与前6カ月以内。
h　治験薬投与前に、ECGの2回目のスクリーニングを行うこととした。QTcF間隔が450 msを越えた場合は、ECG測定を再度実施し、2回ともQTcF間隔が450 msを越えた場合は、eReserch Technology, Inc.が24時間以内に再確認を行い、組み入れの可否について最終決定を行うこととした。
i　身長はスクリーニング時のみ測定することとした。
j　体表面積は、10%以上の体重変化がみられた場合には再計算することとした。
k　血液学的検査は、治療期間中毎週実施することとした。検査項目は、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、好中球絶対数、白血球数、好中球、リンパ球、異型リンパ球、好酸球、単球及び好塩基球とした。
l　血液生化学検査は、治療期間中各サイクルのDay1に行うこととした。検査項目は、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸もしくは二酸化炭素、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス（スクリーニング時のみ）、グルコース、血液尿素窒素、マグネシウム、尿酸、ALT、AST、GGT、アルカリホスファターゼ、総タンパク質、アルブミン及び総ビリルビンとした。
m　B症状は、38℃を超える原因不明の発熱、盗汗又は過去6カ月以内に10%を超える体重減少とした。
n　所定サイクルの最終週に評価することとした。
o　治験薬投与前6週以内に実施することとした。
p　骨髄穿刺及び／あるいは生検、及びフローサイトメトリーは、治験薬投与前60日以内に実施しても構わないとした。結果を基に、細胞遺伝学効果の判定を試みることとした。
q　ベースラインにおいて陽性あるいは不完全な骨髄、あるいはベースラインの骨髄が得られていない被験者について、完全寛解の再確認を必要に応じて実施することとした。
r　投与サイクルを28日間として、本剤を各投与サイクルのDay 1とDay 2に投与し、リツキシマブを各投与サイクルのDay 1に投与することとした。リツキシマブは、各投与サイクルのDay 1の本剤投与前に投与し、リツキシマブ投与に関連する症状は処置されていることとした。

IPI=International Prognostic Index; FLIPI=Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH=lactate dehydrogenase; ECOG=Eastern Cooperative Cancer Group; CT=computed tomography; MRI=magnetic resonance imaging; FDG PET=positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose; ECG=electrocardiogram.

総括報告書 Table 1 より引用

表 2.7.6.6.3　心電図及び薬剤濃度測定用血液検体採取スケジュール

	第 1 サイクル				第 2 サイクル
	Day 1	Day 2	Day 7	Day 14	Day 1
12 誘導心電図 3 回測定法					
ベンダムスチン塩酸塩　点滴静脈内投与 15 分前		X[a]			
点滴静脈内投与終了時		X[b]			
点滴静脈内投与終了後 1 時間		X[b]			
血漿中ベンダムスチン濃度測定用血液採取					
ベンダムスチン塩酸塩　点滴静脈内投与前	X[c]				
ベンダムスチン塩酸塩　点滴静脈内投与 15 分前		X[d,e]			
点滴静脈内投与終了時	X	X[d]			
点滴静脈内投与終了後 15 分	X	X			
30 分	X	X			
1 時間		X[d]			
3 時間		X			
5 時間		X			
血清中リツキシマブ濃度測定用血液採取					
リツキシマブ　点滴静脈内投与前	X				X
点滴静脈内投与終了時	X[c]				
ベンダムスチン塩酸塩　点滴静脈内投与 15 分前		X[e]			
来院日の任意の時点			X	X	

a　ベースラインの心電図は、Day 2 の本剤投与 15 分前に、約 5 分間隔で 3 回測定を行うこととした。
b　本剤投与後の心電図は、Day 2 の本剤の 30 分間の点滴静脈内投与終了時及び投与終了後 1 時間に、約 1 分間隔で 3 回測定を行うこととした。
c　Day 1 のベンダムスチン血漿中濃度測定用の本剤点滴静脈内投与前の採血と、Day 1 のリツキシマブ血清中濃度測定用のリツキシマブ点滴静脈内投与終了時の採血は、同時に行うこととした。
d　心電図の測定前に採血を行うこととした。
e　Day 2 のベンダムスチン測定用の本剤点滴静脈内投与 15 分前の採血と、Day 2 のリツキシマブ血清中濃度測定用の本剤点滴静脈内投与 15 分前の採血は、同時に行うこととした。

総括報告書 Table 2 より引用

2.7.6.6.2　被験者の内訳

本治験では、54 例の被験者が登録され、53 例が 1 回以上の治験薬（本剤とリツキシマブの併用、以下「BR」）投与を受けた。53 例中 49 例が、6 サイクル以上の投与を受けた。（表 2.7.6.6-4）

2.7.6.6.3　評価対象集団

有効性及び薬物動態の評価は、最大の解析対象集団における 51 例（94%）を対象とした。安全性の評価では、治験薬（BR）投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団である 53 例（98%）を対象とした。（表 2.7.6.6-4）

表 2.7.6.6-4　被験者の内訳（全症例）

	被験者数（%）
	BR (N=54)
登録例	54（100）
登録されたが投与されなかった例	1（2）
安全性解析対象例	53（98）
最大の解析対象例	51（94）
薬物動態解析対象例	51（94）
6 サイクル未満の投与を受けた例	4（7）
6 サイクル以上の投与を受けた例	49（91）
死亡例	1（2）
最終投与後 30 日以内	1（2）
最終投与後 30 を超える	0（0）

総括報告書 Table 6 より引用

2.7.6.6.4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の平均年齢は 62.9 歳（範囲：37-84 歳）、男女の比率は男性 61%（n=33）、女性 39%（n=21）であり、男性の比率が高かった。人種に関しては白人が最も多く 91%（n=49）を占めた。被験者の平均体重は 81.9 kg（範囲：46-127 kg）、平均体表面積は 2.0 m^2（範囲：1.4-2.6 m^2）であった。（表 2.7.6.6-5）

表 2.7.6.6-5　被験者の人口統計学的特性（登録解析対象集団）

	被験者数（%）
	BR (N=54)
年齢（歳）	
n	54
平均値	62.9
SD	10.50
中央値	64.0
最小値、最大値	37.0、84.0
性別	
N	54
男性	33（61）
女性	21（39）
人種	
白人	49（91）
黒人	0
アジア人	1（2）
アメリカ・インディアン又はアラスカ先住民	0
太平洋系	0
その他	4（7）
民族	
ヒスパニック又はラテン系	2（4）
非ヒスパニック及び非ラテン系	50（93）
不明	2（4）
体重（kg）	
N	54
平均値	81.9
SD	15.97
中央値	80.6
最小値、最大値	46.0、127.0
身長（cm）	
N	54
平均値	172.0
SD	9.40
中央値	171.6
最小値、最大値	155.0、188.0
体表面積（m^2）	
N	54
平均値	2.0
SD	0.22
中央値	2.0
最小値、最大値	1.4、2.6

総括報告書　Table 7 より引用

治験期間中に、安全性解析対象集団の全ての被験者 53 例に併用薬が投与された。鎮痛剤、抗菌剤、抗痛風薬、制吐剤、全身投与抗ヒスタミン剤、全身投与抗ウイルス剤、代替血液及びかん流液、全身投与副腎皮質ステロイド剤、制酸剤及び機能性胃腸障害治療薬、免疫刺激剤、緩下剤を使用した被験者数は、治験開始前と比較して大幅に増加したが、これらの医薬品で予測される有害事象と本治験でみられた有害事象は一致していた。

2.7.6.6.5　有効性

抗腫瘍効果の判定は、Revised response criteria for malignant lymphoma defined by the International Working Group (2007)に準じて行い、施設外効果判定委員会による評価を採用した。

主要評価項目である完全寛解（CR）率は、全病型で 43%（22／51 例、95%信頼区間：29.3, 57.8）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 40%（16／40 例、95%信頼区間：24.9, 56.7）、マントル細胞リンパ腫で 55%（6／11 例、95%信頼区間：23.4, 83.3）であった。副次的評価項目である奏効率（ORR）は、全病型で 94%（48／51 例、95%信頼区間：83.8, 98.8）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 93%（37／40 例、95%信頼区間：79.6, 98.4）、マントル細胞リンパ腫で 100%（11／11 例、95%信頼区間：71.5, 100.0）であった。（表 2.7.6.6-6）

表 2.7.6.6-6　最良総合効果（最大の解析対象集団）

	被験者数（%）		
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (N=40)	マントル細胞性リンパ腫 (N=11)	合計 (N=51)
最良総合効果			
完全寛解（CR）	16（40）	6（55）	22（43）
部分寛解（PR）	21（53）	5（45）	26（51）
安定（SD）	3（8）	0	3（6）
増悪（PD）	0	0	0
臨床的増悪 [a]	0	0	0
不明	0	0	0
CR 率	16（40）	6（55）	22（43）
95%CI	24.9、56.7	23.4、83.3	29.3、57.8
奏功率（CR+PR）	37（93）	11（100）	48（94）
95%CI	79.6、98.4	71.5、100.0	83.8、98.8

[a] 抗腫瘍効果の判定基準で定義されず。
95%CI は 2 項分布に基づく正確法を用いて算出した。
総括報告書 Table 14 より引用

2.7.6.6.6　薬物動態

抗腫瘍効果の判定は、Revised response criteria for malignant lymphoma defined by the International Working Group (2007)に準じて行い、施設外効果判定委員会による評価を採用した。

2.7.6.6.6.1　ベンダムスチンの薬物動態に対するリツキシマブの影響

ベンダムスチンの全身曝露量に対するリツキシマブの影響に関しては、本試験における BR 時のデータ及びこれまでに得られている本剤単独投与におけるデータを用いて検討した。

BR 後の各時点におけるベンダムスチン濃度実測値に基づいて中央値、10 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値を算出した。また、本剤単独投与（本剤の 120 mg／m2／60 分点滴静注）時のデータ（SDX-105-03 試験）に基づいて構築した母集団薬物動態モデルを用いて、本試験の用法用量及び各採血時間におけるベンダムスチン濃度をシミュレートし、中央値、10 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値を算出した。次いで、これらの中央値、10 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値の経時推移曲線に、本試験で得られた各時点におけるベンダムスチン血漿中濃度をプロットした（図 2.7.6.6-1）。ベンダムスチンの実測値及びシミュレートした濃度の中央値、10 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値は、それぞれ極めて類似した推移を示した。全体として、11%（26 検体）が 10 パーセンタイル値以下であり、17%（41 検体）が 90 パーセンタイル値以上であった。90 パーセンタイル値以上の検体の割合が予測より高かった理由としては、被験者 1 例のベンダムスチン濃度が、多くの時点で他の被験者に比較して高値であったことが挙げられる。以上の結果から、リツキシマブの投与は、ベンダムスチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが推測された。

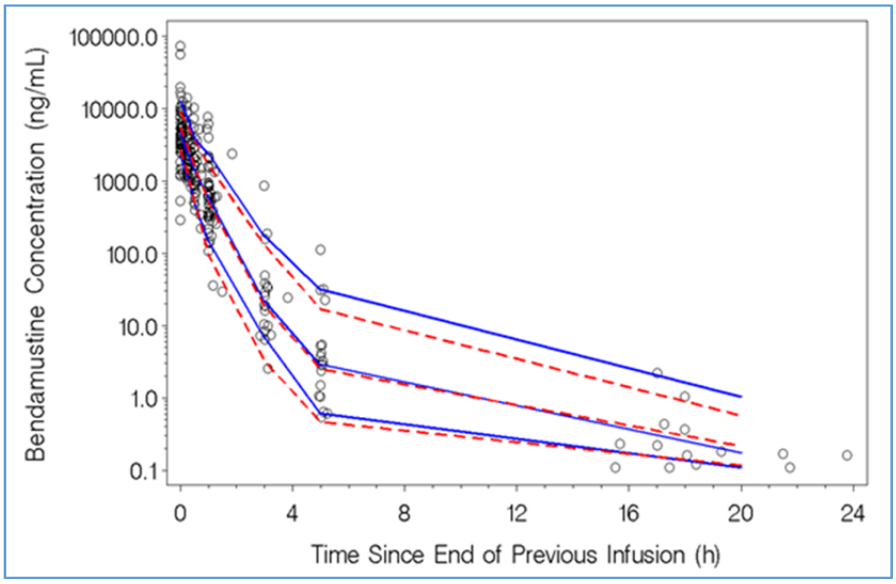


図 2.7.6.6.1　Study C18083/3070 におけるリツキシマブ併用時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度及び中央値、10 及び 90 パーセンタイルとベンダムスチン単独投与時の母集団薬物動態モデルより推定したベンダムスチン濃度の中央値、10 及び 90 パーセンタイル予測値推移曲線。

実測値パーセンタイルは、Study C18083/3070 における本剤＋リツキシマブ併用投与後の被験者のベンダムスチン血漿中濃度から算出した。

Study C18083/3070 の本剤投与条件下で単独投与した場合のベンダムスチン血漿中濃度を、本剤単独投与に対して構築された母集団モデルを用いてシミュレートし、パーセンタイルを算出した。

Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report (Cephalon Report No. CP-11-003) の Fig. 2 より引用

○　併用時の実測値
——　併用時の実測値の中央値、10及び90パーセンタイル
- - -　単独投与時の推定の中央値、10及び90パーセンタイル

本剤とリツキシマブを併用投与した本試験及び本剤を単独投与した SDX-105-03 試験におけるベンダムスチンの個人別クリアランス（CL）をベイズ推定により予測した。予測結果を箱髭で図 2.7.6.6-2 に示した。ベンダムスチンの CL に関するベイズ推定値の 25～75 パーセンタイルの幅は、ベンダムスチン単独投与に比較して、リツキシマブ併用投与ではわずかではあるが大きかった。本試験で得られたリツキシマブ併用時におけるベンダムスチンのクリアランス（CL）の中央値[最小値、最大値]は 32.9 L/h [0.9 L/hr、58.5 L/hr]であった。本剤の単独投与時（SDX-105-03 試験）の CL の中央値[最小値、最大値]は 31.8 L/h　[13.1 L/hr、70.6 L/hr]であり、ほぼ同様であった。対数変換した CL 値のウィルコクソンの符号順位和検定（両側検定）では、両群において統計学的有意差は認められず（P>0.93）、リツキシマブはベンダムスチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが、この解析結果からも推測された。

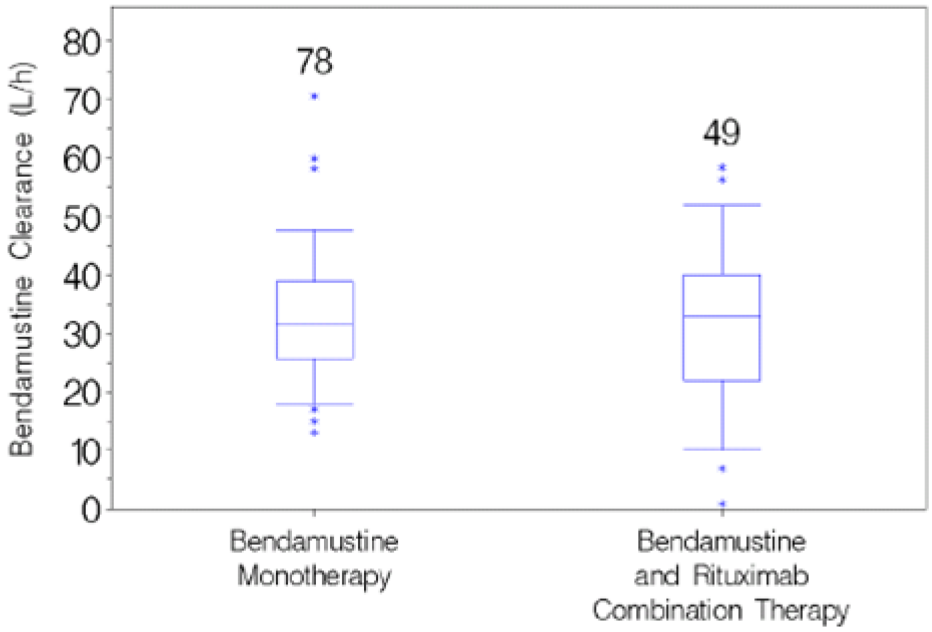


図 2.7.6.6-2　ベンダムスチン塩酸塩単独投与及びリツキシマブとの併用投与におけるベンダムスチンクリアランスの個人別ベイズ推定値の箱髭図

箱は 25、50、75 パーセンタイルを、髭は 5 及び 95 パーセンタイルを示す。星印はこの範囲から外れたデータポイントを示す。箱上部の数値は被験者数。

Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report (Cephalon Report No. CP-11-003) Fig. 4 より引用