2.7.6.6.6.2 リツキシマブの薬物動態に対するベンダムスチンの影響

本剤がリツキシマブの薬物動態に及ぼす影響については、本試験（Study C18083/3070）で得られたデータ（本剤＋リツキシマブ併用投与）とリツキシマブ単独投与の公表文献値を比較して検討した。本試験（Group 0）及び 4 報の文献に報告されている 6 群の被験者母集団（Group 1～Group 6）から得られたリツキシマブ点滴静注終了時、点滴静注終了 24 時間後及び 7 日後のリツキシマブ血清中濃度の最小値、中央値、最大値を図 2.7.6.6-3 に示した。

本試験における本剤投与直前のリツキシマブ血清中濃度（リツキシマブ点滴静注終了時、図 2.7.6.6-3 の EOI）の中央値 [最小値、最大値]は 173.0 µg/mL [74.5 µg/mL、299.0 µg/mL]であり、他の試験における 6 群の投与母集団におけるリツキシマブ濃度中央値の加重平均値の 226.6 µg/mL（横線で表示）より 24%低かった。また、本剤の併用時におけるリツキシマブ点滴終了後 24 時間のリツキシマブ血清中濃度中央値 [最小値、最大値]は 105.0 µg/mL [4.62 µg/mL、176 µg/mL]であり、公表文献の中央値の加重平均値 150.4 µg/mL に比べ 30%低かった。リツキシマブ点滴終了後 7 日目のリツキシマブ血清中濃度中央値 [最小値、最大値]は 30.5 µg/mL [0.256 µg/mL、73.3 µg/mL]であり、公表文献の中央値の加重平均値 65.1µg/mL に比べて 53%低かった。

全体として、本試験におけるリツキシマブ血清中濃度実測値は、文献値より低い傾向を示した。本剤点滴静注 7 日後における低さの割合は比較的大きかったが、本剤投与前及びベンダムスチン塩酸塩投与後 24 時間の両時点における低さの程度は類似していた。

本試験で得られたデータと文献データに差が認められた理由として、リツキシマブ濃度の測定に用いた分析方法、分析手順、感度の違い等が考えられる。しかし、文献において用いられた分析の詳細及びリツキシマブ点滴静注時間等に関しては不明な点もあり、明確な理由は明らかではない。

このように本剤投与後のリツキシマブ血清中濃度は、リツキシマブ単独投与の文献値よりも低かったが、ベンダムスチン投与前のリツキシマブ濃度も同程度の低値であったことを考慮すると、ベンダムスチンはリツキシマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

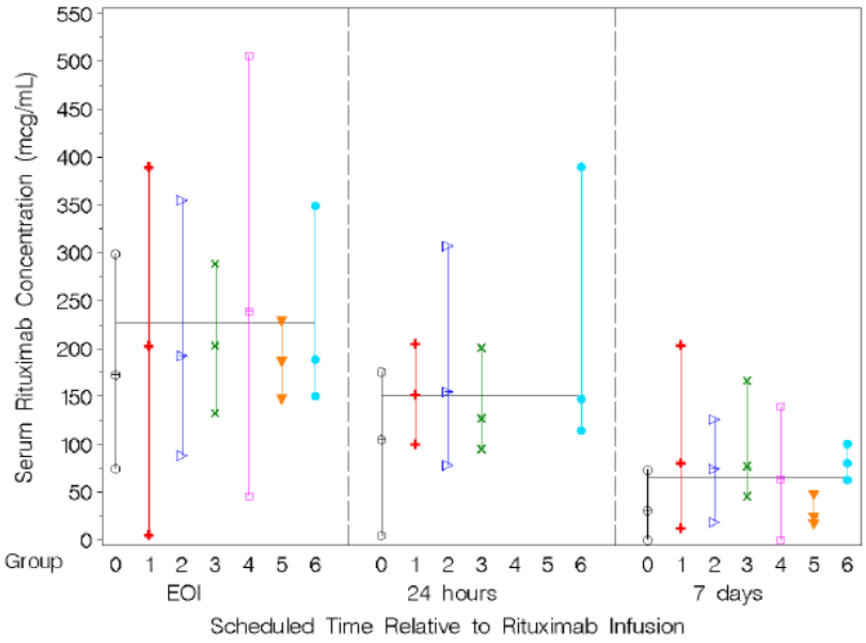


図 2.7.6.6-3　本試験（Study C18083/3070、本剤併用）及び文献データ（リツキシマブ単独投与）におけるリツキシマブ血清中濃度実測値

最下部、中央部及び最上部の記号は、それぞれリツキシマブの実測血清中濃度の最低値、中央値及び最高値を示す。横線は文献に報告されている中央値の加重平均値を示す。Study 18083/3070（Group 0）における EOI (end of infusion) は、本剤投与前の血清中濃度値であり、24 時間及び 7 日目の値は本剤投与後の血漿中濃度。Group 1～6 は、リツキシマブ単独投与母集団。

Group 0:　Study 18083/3070、n=19、進行期低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞性リンパ腫

Group 1:（Regazzi et al 2005）n=22、低全身腫瘍組織量非ホジキンリンパ腫

Group 2:（Regazzi et al 2005）n=14、自己免疫疾患

Group 3:（Regazzi et al 2005）n=4、アミロイド軽鎖（AL）アミロイドーシス

Group 4:（Berinstein et al 1998）n=137、再発低悪性度又は濾胞性非ホジキンリンパ腫

Group 5:（Lazzarino et al 2002）n=10、進行期濾胞性リンパ腫及びマントル細胞性リンパ腫

Group 6:（Iacona et al 2000）n=7、濾胞性リンパ腫

Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report (Cephalon Report No. CP-11-003) の Fig. 5 より引用

2.7.6.6.7　安全性

2.7.6.6.7.1　有害事象

1) 有害事象の概略

治験期間中に、53 例（100%）全ての被験者において、1 件以上の有害事象が報告され、Grade3 以上の有害事象の発現率は 62%（33/53 例）であった。治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象は 52 例（98%）の被験者に発現した。治験期間中に、有害事象（好中球減少症）による死亡例が 1 例認められた。重篤な有害事象は 14 例（26%）の被験者に発現したが、有害事象による中止は 1 例であった。（表 2.7.6.6-7）

表 2.7.6.6-7　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象カテゴリ	被験者数（%）
	BR (N=53)
全有害事象 [a]	53（100）
重症の有害事象（Grade3、4、5）	33（62）
治験薬との関連性が否定できない有害事象	52（98）
死亡	1（2）
その他の重篤な有害事象	14（26）
有害事象による中止例	1（2）

総括報告書 Table 21 より引用

[a]: 治験薬投与後に発現した又は悪化した有害事象を集約。

2) 全ての有害事象

治験実施期間中に 1 件以上の有害事象が 53 例全ての被験者に認められた。20%以上の被験者に認められた発現頻度の高い有害事象（因果関係を問わない）は、悪心が 72%（38/53 例）、疲労が 51%（27/53 例）、便秘が 42%（22/53 例）、好中球減少症及び注入に伴う反応が各 36%（19/53 例）、嘔吐及び下痢が各 30%（16/53 例）、発熱及び不眠症が各 23%（12/53 例）、血小板減少症、食欲減退及び咳嗽が各 21%（11/53 例）であった。（表 2.7.6.6-8）

表 2.7.6.6-8　5%以上の被験者に発現した器官別大分類及び基本語別有害事象（因果関係を問わない）（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）
	BR (N=53)
1 件以上の有害事象を発現した被験者数	53（100）
血液及びリンパ系障害	
好中球減少症	19（36）
血小板減少症	11（21）
貧血	6（11）
胃腸障害	
悪心	38（72）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%） BR (N=53)
便秘	22（42）
下痢	16（30）
嘔吐	16（30）
口内炎	7（13）
上腹部痛	6（11）
腹部不快感	5（9）
腹痛	5（9）
胃食道逆流性疾患	5（9）
消化不良	4（8）
口腔内潰瘍形成	3（6）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	27（51）
発熱	12（23）
悪寒	7（13）
疼痛	6（11）
末梢性浮腫	4（8）
無力症	3（6）
冷感	3（6）
インフルエンザ様疾患	3（6）
免疫系障害	
薬物過敏症	8（15）
感染症及び寄生虫症	
上気道感染	5（9）
尿路感染	5（9）
鼻咽頭炎	4（8）
口腔ヘルペス	3（6）
傷害、中毒及び処置合併症	
注入に伴う反応	19（36）
挫傷	3（6）
臨床検査	
体重減少	6（11）
心電図 QT 延長	3（6）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	11（21）
低カリウム血症	5（9）
脱水	4（8）
低マグネシウム血症	3（6）
筋骨格系及び結合組織障害	
背部痛	8（15）
骨痛	6（11）
筋肉痛	4（8）
関節痛	3（6）
側腹部痛	3（6）
神経系障害	
味覚異常	9（17）
頭痛	9（17）
浮動性めまい	5（9）
精神障害	
不眠症	12（23）
不安	5（9）
うつ病	4（8）
腎及び尿路障害	
頻尿	4（8）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%） BR (N=53)
夜間頻尿	3（6）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	11（21）
呼吸困難	7（13）
発声障害	4（8）
労作性呼吸困難	4（8）
しゃっくり	3（6）
口腔咽頭痛	3（6）
胸水	3（6）
湿性咳嗽	3（6）
喘鳴	3（6）
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	7（13）
脱毛症	4（8）
寝汗	3（6）
そう痒症	3（6）
血管障害	
ほてり	3（6）
低血圧	3（6）

総括報告書 Table 22 より引用
注：被験者は、各々の基本語において一回のみ及び各々の器官別大分類において一回のみ集計した。
注：MedDRA v15.0 にて集計し、日本語訳には MedDRA/J v16.0 を用いた。

3) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度判定は、有害事象共通用語規準（以下、NCI CTCAE）v3.0 に準じた。重症度が Grade3、4 又は 5（致死的）であった有害事象が、1 件以上発現した被験者の割合は 62%（33/53 例）であった。最も高い頻度で認められた Grade3 及び 4 の有害事象は、好中球減少症であり、被験者の 32%（17/53 例）で発現した（そのうち 1 例は Grade5 であった）。次いで、血小板減少症が被験者の 9%（5/53 例）に認められた。その他の Grade3 又は 4 の有害事象を発現した被験者の割合は、4%以下であった。（表 2.7.6.6-9）

表 2.7.6.6-9　Grade3、4 又は 5 の器官別大分類及び基本語別有害事象
（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a] BR (N=53) Grade			
	3	4	5	3 以上
Grade3 以上の有害事象を 1 件以上発現した被験者数	20（38）	12（23）	1（2）	33（62）
血液及びリンパ系障害	7（13）	12（23）	1（2）	20（38）
発熱性好中球減少症	1（2）	1（2）	0	2（4）
白血球減少症	1（2）	0	0	1（2）
好中球減少症	6（11）	10（19）	1（2）	17（32）
血小板減少症	4（8）	1（2）	0	5（9）
心臓障害	1（2）	0	0	1（2）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a] BR (N=53) Grade			
	3	4	5	3 以上
左室機能不全	1（2）	0	0	1（2）
胃腸障害	5（9）	0	0	5（9）
虫垂障害	1（2）	0	0	1（2）
腹水	1（2）	0	0	1（2）
小腸閉塞	1（2）	0	0	1（2）
口内炎	1（2）	0	0	1（2）
嘔吐	1（2）	0	0	1（2）
一般・全身障害及び投与部位の状態	5（9）	0	0	5（9）
無力症	1（2）	0	0	1（2）
悪寒	2（4）	0	0	2（4）
非心臓性胸痛	1（2）	0	0	1（2）
疼痛	1（2）	0	0	1（2）
発熱	2（4）	0	0	2（4）
感染症及び寄生虫症	3（6）	0	0	3（6）
菌血症	1（2）	0	0	1（2）
蜂巣炎	1（2）	0	0	1（2）
肺炎	1（2）	0	0	1（2）
尿路感染	1（2）	0	0	1（2）
傷害、中毒及び処置合併症	2（4）	0	0	2（4）
注入に伴う反応	2（4）	0	0	2（4）
臨床検査	4（8）	0	0	4（8）
血中カルシウム増加	1（2）	0	0	1（2）
血圧低下	1（2）	0	0	1（2）
心電図 QT 延長	2（4）	0	0	2（4）
好中球数減少	1（2）	0	0	1（2）
代謝及び栄養障害	4（8）	0	0	4（8）
食欲減退	1（2）	0	0	1（2）
脱水	1（2）	0	0	1（2）
低アルブミン血症	1（2）	0	0	1（2）
腫瘍崩壊症候群	2（4）	0	0	2（4）
筋骨格系及び結合組織障害	1（2）	0	0	1（2）
背部痛	1（2）	0	0	1（2）
神経系障害	0	1（2）	0	1（2）
痙攣	0	1（2）	0	1（2）
意識消失	0	1（2）	0	1（2）
精神障害	1（2）	0	0	1（2）
不眠症	1（2）	0	0	1（2）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6（11）	0	0	6（11）
呼吸困難	1（2）	0	0	1（2）
間質性肺疾患	1（2）	0	0	1（2）
胸水	2（4）	0	0	2（4）
肺臓炎	1（2）	0	0	1（2）
呼吸不全	1（2）	0	0	1（2）
皮膚及び皮下組織障害	2（4）	0	0	2（4）
全身性皮疹	1（2）	0	0	1（2）
一過性棘融解性皮膚症	1（2）	0	0	1（2）
血管障害	5（9）	0	0	5（9）
深部静脈血栓症	1（2）	0	0	1（2）
高血圧	2（4）	0	0	2（4）
低血圧	2（4）	0	0	2（4）
鎖骨下静脈血栓症	1（2）	0	0	1（2）

総括報告書 Table 23 より引用
[a] 1 件以上の有害事象が発現している。

注：被験者は、各々の基本語において一回のみ及び各々の器官別大分類において一回のみ集計した。また、同一有害事象が 2 件以上発現した被験者は、最大 Grade の有害事象を集計対象とした。

4) 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

治験期間中に、治療との因果関係を否定できない有害事象が、被験者の 98%（52/53 例）に発現した。被験者の 20%以上に発現した有害事象のうち、治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心が 60%（32/53 例）、疲労が 38%（20/53 例）、好中球減少症が 34%（18/53 例）、便秘及び嘔吐が各 26%（14/53 例）、血小板減少症及び下痢が各 21%（11/53 例）であった（表 2.7.6.6-10）。これらの事象は全て、細胞毒性を有する化学療法による治療において予測できるものである。

表 2.7.6.6-10　5%以上の被験者に発現した治療との因果関係を否定できない器官別大分類及び基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a] BR (N=53)
1 件以上治療との因果関係を否定できない有害事象が発現した被験者数	52（98）
血液及びリンパ系障害	
好中球減少症	18（34）
血小板減少症	11（21）
貧血	6（11）
胃腸障害	
悪心	32（60）
便秘	14（26）
嘔吐	14（26）
下痢	11（21）
口内炎	7（13）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	20（38）
発熱	8（15）
悪寒	5（9）
末梢性浮腫	3（6）
臨床検査	
体重減少	3（6）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	8（15）
脱水	3（6）
神経系障害	
味覚異常	8（15）
頭痛	5（9）
浮動性めまい	3（6）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	3（6）
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	4（8）

総括報告書 Table 24 より引用

[a] 1 件以上の有害事象が発現している。
注：被験者は、各々の基本語において一回のみ及び各々の器官別大分類において一回のみ集計した。

2.7.6.6.7.2　死亡

治験期間中に、死亡例が 1 例認められた。この被験者は、治験薬の最終投与から 28 日目（Day 56）に死亡した。治験責任医師は、死因は好中球減少症であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。「死亡」に関する個別有害事象の文書による説明は、5.3.3.2.2 項に添付した治験総括報告書、15 項（116 ページ）に提示した。

2.7.6.6.7.3　その他の重篤な有害事象

治験期間中に、重篤な有害事象が被験者の 26%（14/53 例）に発現した。2 例以上の被験者に発現した有害事象は 2 つで、注入に伴う反応が 3 例（6%）、発熱が 2 例（4%）であった（表 2.7.6.6-11）。「その他の重篤な有害事象」に関する個別有害事象の文書による説明は、5.3.3.2.2 項に添付した治験総括報告書、15 項（119 ページ）に提示した。

表 2.7.6.6-11　重篤な有害事象が発現した被験者（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%） BR (N=53)
1 件以上の重篤な有害事象が発現した被験者数	14（26）
血液及びリンパ系障害	**2（4）**
発熱性好中球減少症	1（2）
好中球減少症	1（2）
心臓障害	**2（4）**
心房細動	1（2）
左室機能不全	1（2）
胃腸障害	**3（6）**
虫垂障害	1（2）
腹水	1（2）
小腸閉塞	1（2）
一般・全身障害及び投与部位の状態	**3（6）**
発熱	2（4）
無力症	1（2）
悪寒	1（2）
感染症及び寄生虫症	**3（6）**
菌血症	1（2）
蜂巣炎	1（2）
肺炎	1（2）
尿路感染	1（2）
傷害、中毒及び処置合併症	**3（6）**
注入に伴う反応	3（6）
代謝及び栄養障害	**1（2）**

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%） BR (N=53)
脱水	1（2）
腎及び尿路障害	**1（2）**
血尿	1（2）
尿閉	1（2）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**3（6）**
間質性肺疾患	1（2）
胸水	1（2）
肺臓炎	1（2）
皮膚及び皮下組織障害	**2（4）**
発疹	1（2）
一過性棘融解性皮膚症	1（2）

総括報告書 Table 25 より引用
注：被験者は、各々の基本語において一回のみ及び各々の器官別大分類において一回のみ集計した。

2.7.6.6.7.4　有害事象による中止を含むその他の重要な有害事象

1) 有害事象による中止

有害事象による中止例が 1 例認められ、好中球減少症の増悪により発症後 Day 34 に治験を中止した。当該被験者は、好中球減少症発現後、死亡した（2.7.6.6.7.2 参照）。

2) その他の重要な有害事象

1. 感染性合併症

治験薬投与期間中に発生した感染性合併症に関連する有害事象は、臨床上重要であると考えられる。感染症（器官別大分類（SOC）における感染症及び寄生虫症）、好中球減少性発熱（基本語（PT）における発熱性好中球減少症）、発熱（基本語（PT）における発熱）を、Grade の如何にかかわらず感染性合併症と定義した。

全体として被験者の 53%（28/53 例）に感染性合併症が認められた。そのうち、発現頻度の高い事象は、発熱が 23%（12/53 例）、上気道感染及び尿路感染が各 9%（5/53 例）、鼻咽頭炎が 8%（4/53 例）、口腔ヘルペスが 6%（3/53 例）であった。（表 2.7.6.6-12）

表 2.7.6.6-12　感染性合併症（安全性解析対象集団）

感染性合併症	被験者数（%）[a] BR (N=53)
感染性合併症 [b]	**28（53）**
肛門膿瘍	1（2）
菌血症	1（2）
体部白癬	1（2）
気管支炎	1（2）
蜂巣炎	2（4）

感染性合併症	被験者数（%）[a]
	BR (N=53)
耳感染	1（2）
発熱性好中球減少症	2（4）
毛嚢炎	1（2）
真菌性皮膚感染症	1（2）
帯状疱疹	1（2）
鼻咽頭炎	4（8）
口腔ヘルペス	3（6）
口腔咽頭カンジダ症	1（2）
肺炎	2（4）
発熱	12（23）
上気道感染症	5（9）
尿路感染症	5（9）
上気道ウイルス感染症	1（2）
外陰膣カンジダ症	1（2）

総括報告書 Table 26 より引用
[a]：被験者は、各々の基本語において一回のみ集計した。[b]：感染症（器官別大分類（SOC）における感染症及び寄生虫症）、好中球減少性発熱（基本語（PT）における発熱性好中球減少症）、不明熱（基本語（PT）における発熱）を Grade の如何にかかわらず「感染性合併症」と定義した。

2. 悪性新生物

悪性腫瘍の新生は認められなかった。

3. 発疹及び過敏症

発疹及び過敏症の発現頻度を表 2.7.6.6-13 に示した。Grade3 の全身性皮疹及び一過性棘融解性皮膚症がそれぞれ 1 件 1 例認められた以外、発疹及び過敏症に分類される有害事象は全て Grade2 以下であった。Grade3 の全身性皮疹と治験薬との間に関連性はなく、当該被験者自身の疾病と判断された。治験薬投与に対する変更は行わなかったが、発疹は Day 1 に発症し、Day 54 に緩解した。当該被験者は、そう痒、湿疹、蕁麻疹、脂漏性皮膚炎の病歴を有していた。Grade3 の一過性棘融解性皮膚症も治験薬と関連性はないものと考えられた。当該事象は Day 22 に発症したが、治験薬投与に対する変更は行わなかった。また、当該事象は治験期終了時にも継続して認められた。

表 2.7.6.6.13　発疹又は過敏症を発現した被験者（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a]	
	BR (N=53)	
	全 Grade	Grade3 以上
免疫系障害		
薬物過敏症	8（15）	0
過敏症	1（2）	0
皮膚及び皮下組織異常		
発疹	7（13）	0
脱毛症	4（8）	0
盗汗	3（6）	0
そう痒	3（6）	0
多汗症	2（4）	0
全身性皮疹	2（4）	1（2）
蕁麻疹	2（4）	0
冷汗	1（2）	0
皮膚嚢胞	1（2）	0
皮膚乾燥	1（2）	0
紅斑	1（2）	0
皮膚疼痛	1（2）	0
全身性そう痒	1（2）	0
斑状丘疹状皮疹	1（2）	0
そう痒性皮疹	1（2）	0
皮膚剥脱	1（2）	0
皮膚色素減少	1（2）	0
皮膚病変	1（2）	0
顔面腫脹	1（2）	0
一過性棘融解性皮膚症	1（2）	1（2）

総括報告書 Table 27 より引用

[a]：有害事象が複数発現している被験者がいる

4. 骨髄抑制

骨髄抑制に関するデータは、有害事象及び臨床検査値異常の両面から検討したが、ここではより正確な臨床検査値を基本にして評価した（表 2.7.6.6-14）。Grade3 又は 4 のリンパ球数減少が、被験者の 66%（35／53 例）に認められた。ベンダムスチンのリンパ球に対する影響に関しては、これまでの試験においても報告されている。次いで Grade3 又は 4 の絶対好中球数減少及び白血球数減少が、被験者の 43%（23／53 例）及び 38%（20／53 例）にそれぞれ認められた。ヘモグロビン減少及び血小板数減少の程度は一般的に軽度であり、Grade3 又は 4 の症例はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.6.14　骨髄抑制（安全性解析対象集団）

血液学的検査	被験者数（%）	
	BR (N=53)	
	Grade1－4	Grade3/4
白血球減少	48（91）	20（38）
絶対好中球減少	40（75）	23（43）
リンパ球減少	37（70）	35（66）
ヘモグロビン減少	49（92）	1（2）
血小板減少	32（60）	4（8）

総括報告書 Table 28 より引用

5. 脱毛

脱毛の程度は、CTCAE v3.0 に準じて、Grade1（髪が薄くなる又はまばらになる）並びに Grade2（完全脱毛）の二段階で評価した。被験者の 8%（4／53 例）で Grade1 の脱毛が認められた。

6. 心臓障害

心臓障害のほとんどは Grade1 又は 2 であった。Grade3 以上の心臓障害としては、心電図 QT 延長が 4%（2／53 例）、血圧低下が 2%（1／53 例）、及び左室機能不全が 2%（1／53 例）であった（表 2.7.6.6-15）。

表 2.7.6.6-15　心臓障害（安全性解析対象集団）

器官別大分類、基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a]	
	BR (N=53)	
	全 Grade	Grade3 以上
検査	15（28）	4（8）
心電図 QT 延長	3（6）	2（4）
血圧低下	1（2）	1（2）
心雑音	1（2）	0
心電図 ST 部分異常	1（2）	0
心拍数不整	1（2）	0
心障害	7（13）	1（2）
動悸	2（4）	0
冠動脈硬化症	1（2）	0
心房細動	1（2）	0
うっ血性心不全	1（2）	0
左室機能不全	1（2）	1（2）
洞頻脈	1（2）	0
頻脈	1（2）	0

総括報告書 Table 29 より引用

[a]：有害事象が複数発現している被験者がいる。

7. 腫瘍崩壊症候群

   腫瘍崩壊症候群が 4%の被験者（2／53 例）に発現した。1 件は治験薬投与と因果関係は「関連なし」と判断されたが、他の 1 件は治験薬投与と「たぶん関連あり」と判断された。両被験者とも当該症状は緩解し、残存効果は認められなかった。

8. 血管外漏出

   治験期間中に 4%の被験者（2／53 例）に注入部位血管外漏出が認められた。2 件とも治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判断され、いずれも Grade は 2 と重篤ではなく、組織障害を起こすことなしに緩解した。

9. 注射/注入部位反応

   注射/注入部位（PT）に関連した有害事象を表 2.7.6.6-16 に示した。ほとんどの注射/注入部位反応は被験者の 5%未満に発現したに過ぎなかったが、注射/注入部位関連反応は被験者の 36%（19／53 例）に認められた。Grade3 の注射/注入部位関連反応を発現した被験者 2 例を除いて、有害事象は全て Grade1 又は 2 であった。被験者 2 例における Grade3 の注射/注入部位関連反応は、急性リツキシマブ静脈内投与反応及びリツキシマブの血管迷走神経反応であった。いずれも組織障害を起こすことなしに緩解し、本剤投与との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.6-16　注射/注入部位反応（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRAv15.0/Jv16.0	被験者数（%）[a] BR (N=53)
1 件以上の注入部位有害事象を発現した被験者	30（57）
注入関連反応	19（36）
注入部位血管外漏出	2（4）
注入部位疼痛	2（4）
注入部位静脈炎	2（4）
注入部位冷感	1（2）
注入部位血腫	1（2）
注入部位硬結	1（2）
注入部位腫瘤	1（2）
注入部位血栓	1（2）

総括報告書 Table 30 より引用

[a]：有害事象が複数発現している被験者がいる。

2.7.6.6.7.5　臨床検査

臨床検査（血液生化学的検査及び血液学的検査）は、投与前スクリーニング実施時、各サイクルの Day 1 及び最終投与来院時に実施し、NCI CTCAE v3.0 に準じて Grade を付けて各結果を評価した。なお、血液学的検査は治験実施期間中、毎週実施した。それぞれの臨床検査項目に関して、全てのサイクルの全測定時点を通して得られた評価結果のうち最も重い重

症度（Grade が最も高い）を当該被験者の検査値として、表 2.7.6.6-17 及び表 2.7.6.6-18 に示した。

血液生化学的検査値に関しては、ベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。最も高頻度にみられた血液生化学的検査異常値は、高血糖であり、被験者の 66%（35/53 例）に認められた。Grade3 又は 4 の異常値を示した被験者はほとんど認められなかった。（表 2.7.6.6-17）

血液生化学的検査において、53 例中 1 件以上の Grade3 又は 4 の異常値を示した被験者は 8 例（15%）であった。

表 2.7.6.6-17　CTCAE 最大重症度別の血液生化学的検査結果（安全性解析対象集団）

血液生化学的検査項目	被験者数（%）				
	BR (N=53)				
	Grade				
	1	2	3	4	全体
低アルブミン血症	9（17）	2（4）	1（2）	0	12（23）
アルカリホスファターゼ上昇	11（21）	0	0	0	11（21）
クレアチニン上昇	7（13）	1（2）	0	0	8（15）
GGT 上昇	7（13）	2（4）	0	0	9（17）
高カルシウム血症	4（8）	0	0	0	4（8）
高血糖症	26（49）	6（11）	3（6）	0	35（66）
高カリウム血症	1（2）	0	0	0	1（2）
高ナトリウム血症	4（8）	0	0	0	4（8）
高マグネシウム血症	6（11）	0	0	0	6（11）
低カルシウム血症	11（21）	2（4）	1（2）	0	14（26）
低血糖症	3（6）	0	0	0	3（6）
低カリウム血症	6（11）	0	0	1（2）	7（13）
低ナトリウム血症	11（21）	0	2（4）	0	13（25）
低マグネシウム血症	10（19）	0	0	0	10（19）
低リン酸血症	0	7（13）	1（2）	0	8（15）
SGOT (AST)上昇	7（13）	2（4）	0	0	9（17）
SGPT (ALT)上昇	4（8）	2（4）	0	0	6（11）
総ビリルビン上昇	5（9）	1（2）	0	0	6（11）
高尿酸血症	8（15）	0	0	1（2）	9（17）

総括報告書 Table 31 より改変引用
CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events
GGT=ガンマグルタミル転移酵素、SGOT（AST）=アスパラギン酸アミノ基転移酵素、SGPT（ALT）=アラニンアミノ基転移酵素

治験期間中に Grade3 又は 4 の血液学的検査値を示した被験者数は 85%（45／53 例）であった。これらの被験者のうち、34%（18／53 例）が Grade3 の、51%（27／53 例）が Grade4 の血液学的検査値を示した。血液学的検査項目のうち、被験者の 20%以上にみられた Grade3 又は 4 の血液学的検査異常は、リンパ球数減少 66%（35/53 例）、好中球数減少 43%（23/53 例）、白血球数減少 38%（20/53 例）であった。なお、測定されたリンパ球数には、正常及び悪性化リンパ球がともに含まれており、リンパ球に対して Grade3 又は 4 が高い頻度で発現した結果は、ベンダムスチンが正常及び腫瘍性の B 細胞のいずれに対しても作用するという既知の知見と合致している。

表 2.7.6.6-18　CTCAE 最高重症度別の血液学的検査結果（安全性解析対象集団）

血液生化学的検査項目	被験者数（%）				
	BR (N=53)				
	Grade				
	1	2	3	4	全体
絶対好中球（ANC）[a] 減少	5（9）	12（23）	11（21）	12（23）	40（75）
ヘモグロビン減少	36（68）	12（23）	1（2）	0	49（92）
リンパ球 ABS 減少	0	2（4）	13（25）	22（42）	37（70）
血小板減少	19（36）	9（17）	3（6）	1（2）	32（60）
白血球減少	9（17）	19（36）	15（28）	5（9）	48（91）

総括報告書 Table 32 より引用
CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events
[a]：ANC 及び好中球 ABS の両方が測定されている場合には、いずれか高い Grade を採用した。
ABS=absolute（絶対）

以上の臨床検査結果に基づいて、53 例中 19 例（36%）の被験者に、血液学的な支持療法が実施された。すなわち、19 例全ての被験者が免疫刺激剤の投与を受け、4 例の被験者（8%）が輸血を受けた。抗貧血製剤投与例はなかった。（表 2.7.6.6-19）

表 2.7.6.6-19　治療法別の支持療法（安全性解析対象集団）

支持療法	被験者数（%）
	BR (N=53)
いずれかの支持療法を 1 種類以上受けた被験者	19（36）
代用血液及びかん流液	4（8）
濃縮ヒト血液細胞	2（4）
血小板	1（2）
赤血球	2（4）
免疫刺激剤	19（36）
フィルグラスチム	8（15）
顆粒球コロニー刺激因子	2（4）
ペグフィルグラスチム	15（28）

総括報告書 Table 34 より引用

支持療法は、治験期間中継続され、第 4、第 5 及び第 6 サイクルにおいて免疫刺激剤の投与頻度が増加した。免疫刺激剤の投与頻度は、第 1 サイクルにおいて被験者の 11%であったが、その後上昇し第 4 及び第 5 サイクルにおいては 28%、第 6 サイクルにおいては 24%であった。（表 2.7.6.6-20）

表 2.7.6.6-20　各サイクルにおける治療法別支持療法（安全性解析対象集団）

支持療法		被験者数（%）	
		BR	
		支持療法の種類	
サイクル	総被験者数	代用血液	免疫刺激剤
1	53	3（6）	6（11）
2	53	2（4）	8（15）
3	51	1（2）	7（14）
4	50	2（4）	14（28）
5	50	1（2）	14（28）
6	49	2（4）	12（24）

総括報告書 Table 35 より引用

2.7.6.6.7.6　バイタルサイン

2.7.6.6.7.5　臨床検査

臨床検査（血液生化学的検査及び血液学的検査）は、投与前スクリーニング実施時、各サイクルの Day 1 及び最終投与来院時に実施し、NCI CTCAE v3.0 に準じて Grade を付けて各結果を評価した。なお、血液学的検査は治験実施期間中、毎週実施した。それぞれの臨床検査項目に関して、全ての被験者において認められなかった。

2.7.6.6.7.7　心電図

ベースライン時に正常な心電図を示していた 39 例の被験者のうち 6 例（15%）が、治験期間中に 1 件以上の心電図異常を示した。また、ベースライン時に異常所見が認められた 14 例の被験者のうち 13 例（93%）が、治験期間中に 1 件以上の異常所見を示した。心電図の異常所見は、有害事象として取り扱われた。

1) 心拍数

心拍数の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-1.6 bpm 及び-0.3 bpm であった。徐脈もしくは頻脈に関する外れ値基準に抵触した被験者は認められなかった。

2) PR 及び QRS

PR 間隔の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-0.6 ms 及び-2.5 ms であった。これらの変動は、臨床的に「関連なし」と判断された。PR 間隔に関する外れ値基準に抵触した被験者は認められなかった。

QRS 間隔の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 時間後で、それぞれ-0.2 ms 及び-1.7 ms であった。これらの変動は、臨床的に「関連なし」と判断された。QRS 間隔に関する外れ値基準に抵触した被験者は認められなかった。

3) QT 及び QTc

心拍数と QT 間隔には反比例の関係があるため、心室再分極に及ぼす本剤の影響は、補正した QT 間隔に基づいて評価した。主要評価項目は、Fridericia 補正 QT（QTcF）とした。表 2.7.6.6-21～表 2.7.6.6-24 には、QTcF に加えて Bazett 補正 QT（QTcB）もデータとして示したが、QTcB は特に治療により心拍数が増加した場合の補正方法として一般的に信頼性が低いため、参考目的で提示した。

中心傾向分析において QTcF 間隔の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 6.3 ms）であった（表 2.7.6.6-21）。これらの変動は、臨床的に意義のある変動との境界域であると判断された。

表 2.7.6.6.21　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

Cardiac ECG Safety Report の Table 3-1 より引用

線形混合効果モデル解析により予測したベンダムスチンの最高血中濃度における QTcF の推定変動値は 5.4 ms（信頼区間の上限値 7.6 ms）であり、ベンダムスチン未変化体が心室再分極に影響を及ぼす可能性を示す明確な証拠は得られなかった。一方、血液中主代謝物である M3 及び M4 の最高血漿中濃度における QTcF の推定変動値はそれぞれ 6.0 ms（信頼区間の上限値 8.8 ms）及び 7.1 ms（信頼区間の上限値 10.1 ms）であった。切片及び血漿中濃度を被験者の変量効果として組み込んだ本モデルは、QTcF 及び QTcB のベースラインからの変動対血漿中濃度に適合し、未変化体及び代謝物いずれの場合にも得られた回帰直線の傾きとゼロとの間に統計的有意差は認められなかったことから、血漿中薬物濃度と QTcF 間隔に明らかな相関はないことが示された。しかし、解析に用いられたデータは極度に散在していたことから、推定値及び信頼区間上限値が検出不足である可能性は、否定できない。

表 2.7.6.6-22、表 2.7.6.6-23 及び表 2.7.6.6-24 に、QTcF 及び QTcB 間隔のベースライン値からの変動とベンダムスチン、代謝物 M3 及び代謝物 M4 の血漿中濃度の関係を示す直線の勾配、未変化体 及び代謝物の Cmax における QTc 変動（ΔQTc）推測値を示した。図 2.7.6.6-4、図 2.7.6.6-5 及び図 2.7.6.6-6 に、ベンダムスチン、代謝物 M3 及び代謝物 M4 それぞれの血漿中濃度とベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線を示した。

表 2.7.6.6.22　ベンダムスチン血漿中濃度と fridericia 法及び Bazett 法により補正した QTc 間隔のベースライン値からの変化（△QTc,ms）の線形混合効果モデル解析
（薬物動態 薬力学解析対象集団）

QT パラメータ	ベンダムスチン血漿中濃度に対するΔQTc の傾き[1]	傾きの標準偏差[1]	P 値[1]	モデル適合度[1]
QTcF	0.0000735	0.0001458	0.6155	0.0021
QTcB	0.0000427	0.0002004	0.8318	0.0056

QT パラメータ	ベンダムスチンの Cmax 平均値（6989.52 ng/mL）におけるΔQTc 推測値	ΔQTc 予測値の片側 95%信頼区間の上限値
QTcF	5.4097	7.5670
QTcB	4.9189	7.8076

Cardiac ECG Safety Report の Table 3-2 より引用

[1] 血漿中濃度に対する QTc のベースライン値からの変化を線形混合効果モデルで解析。本モデルにおいては、切片と血漿中濃度を被験者の変量効果とした。QTcF 値及び QTcB 値はモデルに適合した。QTcF 及び QTcB 共に傾きはゼロと比べて有意差はみられないが、解析に用いられたデータは極度に散在していたことから、血漿中濃度と QTc の関係の解析には検出力不足の可能性がある。

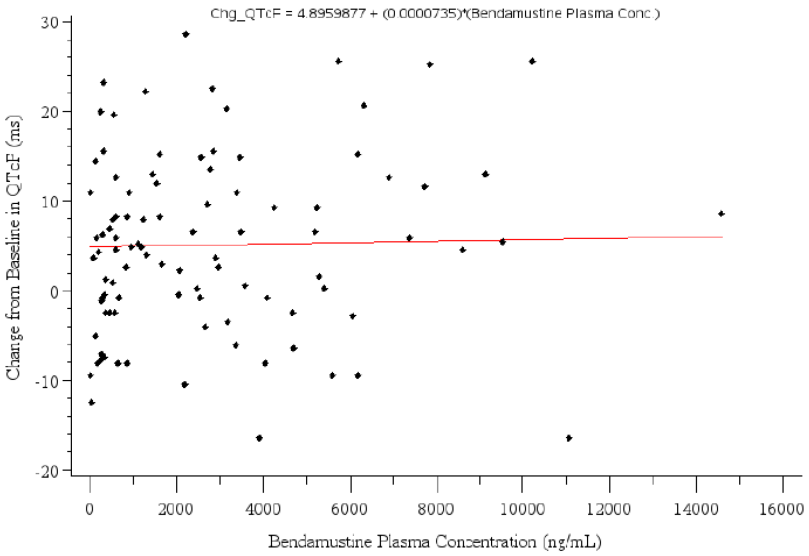


図 2.7.6.6.4　ベンダムスチン血漿中濃度
ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

Cardiac ECG Safety Report の Figure 3-1 より引用

表 2.7.6.6.23　代謝物 M3 血漿中濃度と Fridericia 法及び Bazett 法により補正した QTc 間隔のベースライン値からの変化（△QTc,ms）の線形混合効果モデル解析
（薬物動態-薬力学解析対象集団）

QT パラメータ	代謝物 M3 血漿中濃度に対する ΔQTc の傾き[1]	傾きの標準偏差[1]	P 値[1]	モデル適合度[1]
QTcF	0.0058777	0.0063052	0.3611	0.0004
QTcB	0.0016416	0.0087238	0.8519	0.0017

QT パラメータ	代謝物 M3 の Cmax 平均値（348.74 ng/mL）における ΔQTc 推定値	ΔQTc 予測値の片側 95%信頼区間の上限値
QTcF	5.9995	8.8415
QTcB	4. 8974	8.6956

Cardiac ECG Safety Report の Table 3-3 より引用

[1] 血漿中濃度に対する QTc のベースライン値からの変化を線形混合効果モデルで解析。本モデルにおいては、切片と血漿中濃度を被験者の変量効果とした。QTcF 値及び QTcB 値はモデルに適合した。QTcF 及び QTcB 共に傾きはゼロと比べて有意差はみられないが、解析に用いられたデータは極度に散在していたことから、血漿中濃度と QTc の関係の解析には検出力不足の可能性がある。

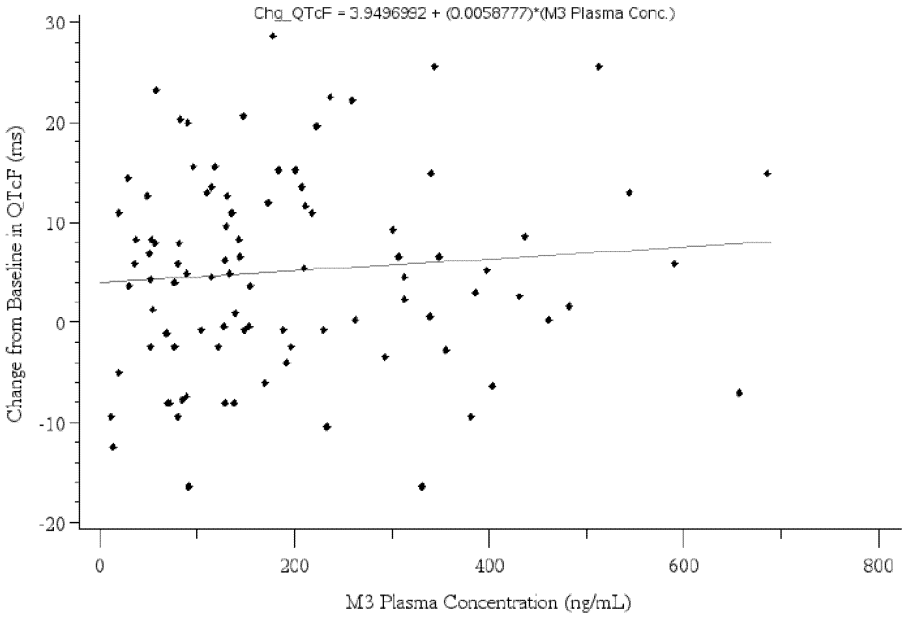


図 2.7.6.6.5 代謝物 M3 血漿中濃度-ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

Cardiac ECG Safety Report の Figure 3-2 より引用

表 2.7.6.6.24 代謝物 M4 血漿中濃度と Fridericia 法及び Bazett 法により補正した QTc 間隔のベースライン値からの変化（△QTc,ms）の線形混合効果モデル解析
（薬物動態-薬力学解析対象集団）

QT パラメータ	代謝物 M4 血漿中濃度に対する ΔQTc の傾き[1]	傾きの標準偏差[1]	P 値[1]	モデル適合度[1]
QTcF	0.1369526	0.0709414	0.0683	0.0051
QTcB	0.1338339	0.0988841	0.1851	0.0110

QT パラメータ	代謝物 M4 の Cmax 平均値（37.93 ng/mL）における ΔQTc 推定値	ΔQTc 予測値の片側 95%信頼区間の上限値
QTcF	7.1390	10.0904
QTcB	6.6435	10.6599

Cardiac ECG Safety Report Table 3-4 より引用

[1] 血漿中濃度に対する QTc のベースライン値からの変化を線形混合効果モデルで解析。本モデルにおいては、切片と血漿中濃度を被験者の変量効果とした。QTcF 値及び QTcB 値はモデルに適合した。QTcF 及び QTcB 共に傾きはゼロと比べて有意差はみられないが、解析に用いられたデータは極度に散在していたことから、血漿中濃度と QTc の関係の解析には検出力不足の可能性がある。

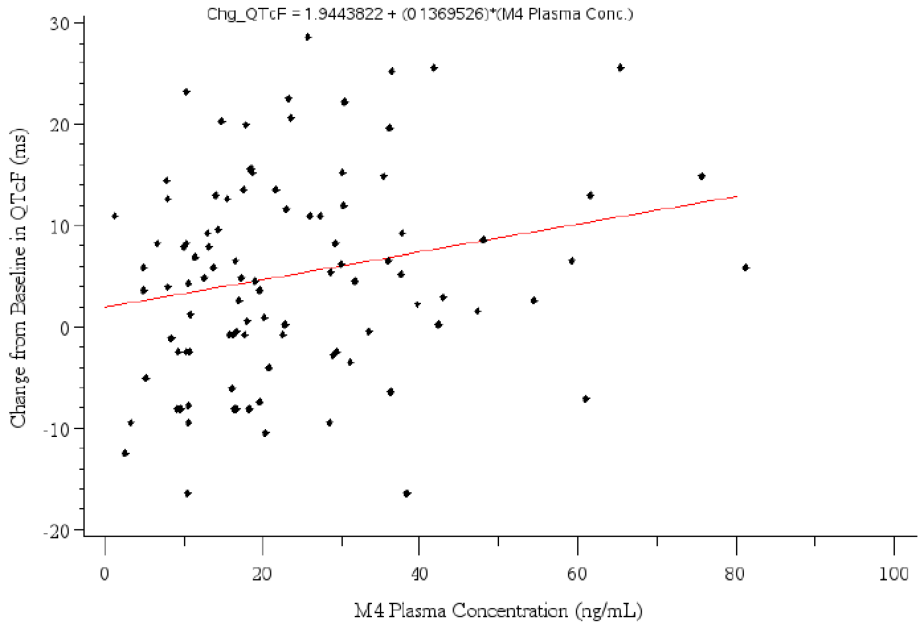


図 2.7.6.6.6 代謝物 M4 血漿中濃度-ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

Cardiac ECG Safety Report の Figure 3-3 より引用

中心傾向データからは判別できない、本剤投与が心室再分極に影響する可能性を示唆する徴候が被験者に認められるか否か判断するために、外れ値分析では、カテゴリカル カットポイントを用いた。特異的な外れ値基準は、異常な U 波出現、500 ms を超える絶対 QTc 間隔値の延長、及び 60 ms を超える QTc 間隔のベースラインからの増加とした。QTcF に関しては、本試験で上記の基準に抵触した被験者は認められなかった。
非特異的外れ値基準は、ベースラインからの変動が 30～60 ms としたが、点滴静注終了時に 1 例の被験者の QTcF が当該基準に抵触していた。

4) 形態的解析
中核 ECG 測定機関の心臓専門医が ECG における全ての電極について評価し、波形の形態学的変化を確認した結果、新たな波形異常は認められなかった。

2.7.6.6.7.8 その他の安全性関連所見

本治験では、身体所見の収集は行わなかったが、異常所見が認められた場合には有害事象として記録した。
ECOG P.S.データに関しては、スクリーニング時、各サイクルの Day 1 及び最終治療来院時にデータを収集し、治験終了時にデータの要約を行った。ベースライン時及び治療開

始後の両時点で ECOG P.S.の評価が行われた 53 例の被験者のうち、10 例（19%）においてベースライン時と比較して改善が認められたが、8 例（15%）はベースライン時に比較して悪化していた。残りの 35 例（66%）では、変化は認められなかった。（表 2.7.6.6-25）

表 2.7.6.6.25　ECOG PS（安全性解析対象集団）

ECOG PS （治験終了時）	被験者数（%） BR （N=53）
ベースライン時及びベースライン後の値を有する被験者	53（100）
改善	10（19）
不変	35（66）
悪化	8（15）

総括報告書 Table 36 より引用
ECOG＝Eastern Cooperative Oncology Group

体重に関しては、ベースライン時及び各サイクルの Day 1 に被験者 53 例の体重を測定した。このうち 9%（5／53 例）の被験者で 10%以上の体重減少がベースライン前後で認められ、5 例中 4 例の体重減少は有害事象とみなされた。しかし、5 例全てにおいて重篤例は認められず、Grade2 であった。治験薬との因果関係については、3 例が「関連なしともいえない」あるいは「たぶん関連あり」と判断され、1 例が「関連なし」と判断された。10%以上の体重減少は認められなかったが、2 例の被験者の体重減少が有害事象とみなされた。しかし、いずれも Grade1 とその程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。臨床上重要な体重増加は全例において認められなかったが、1 例の被験者の体重増加が有害事象とみなされた。しかし、その程度は Grade1 と重篤ではなく、治療との因果関係も「たぶん関連なし」と判断された。

2.7.6.6.8　結論

53 例の低悪性度 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に対して、心室再分極を評価した結果、QTcF 間隔への影響はごく僅かであり、重大な有害事象につながる可能性は低いと考えられた。

薬物相互作用解析においては、リツキシマブは本剤の薬物動態には影響を及ぼさないことが明らかとなった。また、本剤もリツキシマブの薬物動態に対しては影響を及ぼさないことが示唆された。

本治験において BR 療法を施行された低悪性度 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は、高い CR 率と奏効率を示し、有効性と安全性が確認された。骨髄抑制作用は予測された範囲内であり、重度の非血液毒性は比較的少なかった。

これらの結果は、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対する初回治療として、BR 療法が治療選択肢となることを支持するものであった。

2.7.6.6.9 参考文献

Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. 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(9):995-1001.

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(3):295-301.

Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, et al. A sequence of immuno-chemotherapy 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(1):229-35.

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(6):785-92.