トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認事項
一部変更承認申請書添付資料

第 2 部　(資料概要)

2.5　臨床に関する概括評価

シンバイオ製薬株式会社

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　薬理学的分類および科学的根拠 8
2.5.1.2　非ホジキンリンパ腫の病態と診断 9
2.5.1.3　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の治療方法と問題点 10
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.5　臨床データパッケージ 12
2.5.1.6　臨床試験実施に関する基準（GCP） 15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　再発・難治性の L-NHL 及び MCL に対する承認申請時の薬物動態の概括 17
2.5.3.2　日本人及び外国人の未治療の進行期 L-NHL 及び MCL における薬物動態 18
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験 20
2.5.4.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.5.4.3　有効性の評価結果 23
2.5.4.4　有効性のまとめ 24
2.5.5　安全性の概括評価 26
2.5.5.1　安全性評価の計画 26
2.5.5.2　治験薬の曝露状況 26
2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.5.5.4　安全性データベースの限界 27
2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象 27
2.5.5.6　死亡 28
2.5.5.7　その他の重篤な有害事象 28
2.5.5.8　その他の重要な有害事象 29
2.5.5.9　注目すべき重要な有害事象 29
2.5.5.10　臨床検査値の評価 31
2.5.5.11　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 32
2.5.5.12　特別な集団および状況下における安全性 32
2.5.5.13　市販後データ 33
2.5.5.14　安全性に関する結論 33
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 34
2.5.6.1　ベネフィット 34

2.5.6.2　リスク 35
2.5.6.3　ベネフィットとリスクのまとめ 37
2.5.7　参考文献 38

表一覧

表 2.5.1-1　Ann Arbor 分類 9
表 2.5.1-2　臨床試験データパッケージ 13
表 2.5.3-1　承認申請に用いる臨床試験（再掲：表 2.7.2-1） 17
表 2.5.3-2　血漿中薬物動態パラメータ 18
表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験 20
表 2.5.4.2-1　全試験における人口統計学特性（全病型） 22
表 2.5.4.3-1　PFS（治験責任医師判定）（全病型）-NHL 1-2003 試験- 24
表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験 26
表 2.5.5.9-1　脱毛症の発現例数（%）（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）
（表 2.7.4.2-12 の再掲） 30

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase), アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	asparate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve, （血中）濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve of increased airway resistance from week zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	all area under the concentration-time curve, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the curve of increased airway resistance from zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BR	bendamustine+rituximab, ベンダムスチン+リツキシマブの併用療法
BSA	body surface area, 体表面積
BUN	blood urea nitrogen, 血中尿素窒素
CD4	cluster of differentiation 4, 白血球表面分化抗原：分類番号 4
CD8	cluster of differentiation 8, 白血球表面分化抗原：分類番号 8
CHOP	cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine (Oncovin)+prednisolone, シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
CI	confidence interval, 信頼区間
CL	clearance, クリアランス
C_{max}	maximum concentration, 最高（血中）濃度
CRF	Case record form, 症例報告書/症例記録用紙
CRP	C-reactive protein, C 反応性蛋白
CT	computerized tomography, コンピュータ断層撮影法
CTC	common toxicity criteria, 共通毒性規準
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語規準
CVP	cyclophosphamide+vincristine (Oncovin)+prednisolone, シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
DLT	dose-limiting toxicity, 用量制限毒性／投与制限毒性
ECG	electrocardiogram, 心電図
ECOG	East Clinical Oncology Group, 米国東部臨床腫瘍研究グループ

用語及び略語	説明
FAS	Full Analysis Set, 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー
IWRC	Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, 非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準
L-NHL	low-grade non-Hodgkin's lymphoma, 低悪性度非ホジキンリンパ腫
MCL	Mantle cell lymphoma, マントル細胞リンパ腫
MedDRA, MedDRA/J	medical dictionary regulatory activities, ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集 日本語版
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
NCI	National Cancer Institute, 米国国立がん研究所
NCI-CTC	National Cancer Institute common toxicity criteria, 米国国立がん研究所共通毒性規準
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma, 非ホジキンリンパ腫
ORR	Overall Response Rate, 奏効率
PaO_2	partial pressure of O_2, O_2 分圧
PAS	Primary Analysis Set, 主要解析対象集団
PD	Progressive Disease, 増悪/進行
PFS	Progression-Free Survival, 無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics, 薬物動態
PPK 解析	population pharmacokinetic analysis, 母集団薬物動態解析
PPS	Per Protocol Set, 治験実施計画書適合例
P.S.	Performance Status, 全身状態
PT	Preferred Term, 基本語
R-CHOP	rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine (Oncovin)+prednisolone, リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
R-CVP	rituximab+cyclophosphamide+vincristine (Oncovin)+prednisolone, リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, 欧米悪性リンパ腫病理分類改訂版
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, 非ホジキンリンパ腫国際ワークショップ判定基準改定版
SOC	System Organ Class, 器官別大分類
SPD	Sum of the Products of the Greatest Diameters, （標的病変の）二方向積和
$t_{1/2}$	elimination half-life, 消失半減期

用語及び略語	説明
$t_{1/2,intermediate}$	intermediate phase elimination half-life, 中間相消失半減期
$t_{1/2\beta}$	β-phase elimination half-life, β 相消失半減期
T_{max}	maximum drug concentration time, 最高血中濃度到達時間
UE	evaluation incomplete, 評価不能
Vc	distribution volume of the central compartment, 中央コンパートメント分布容積
Vss	distribution volume at steady state , 定常状態分布容積
Vz	distribution volume, 分布容積
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase, γ-グルタミル・トランスフェラーゼ

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類および科学的根拠

ベンダムスチン塩酸塩（以下、本剤）は、ベンゾイミダゾールが有するプリン代謝拮抗作用とナイトロジェンマスタードが有するアルキル化作用を組み合わせることを意図してドラッグデザインされた[1,2]。

ベンダムスチンの作用機序は，米国国立がん研究所（NCI）における in vitro プロファイリングの結果，既存の抗腫瘍剤と異なることが明らかとなった．すなわち，NCI ヒト腫瘍細胞スクリーニングでは，試験した 55 種の細胞株における結果を用い COMPARE プログラムにより他剤との統計学的相関性を検討したところ，ベンダムスチンは NCI 化合物ライブラリー中，アルキル化剤を含むいずれの既知の化合物とも強い相関を示さなかった[3]。

非臨床薬理試験において，ベンダムスチンは従来のアルキル化剤に見られない多くの特徴を示した．本薬はヒトリコンビナント STAT3 ホモ二量体化を低濃度で阻害した．また他のアルキル化剤に比べ，本薬は DNA 二本鎖をより短時間で大量に，そして長時間にわたり損傷した．本薬により誘導された DNA 損傷は，通常のアルキル化剤と異なり，メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの修復を受けないと考えられた．各種多剤耐性腫瘍細胞において，本薬の細胞障害活性は，いずれもそれらの感受性株と比べ軽度に減少したのみであることから，他の化学療法薬剤との交差耐性は低いと考えられた．殺細胞作用機序として，本薬は p53 依存性並びに非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導すると共に，有糸分裂期チェックポイントの抑制を介し分裂期崩壊（mitotic catastrophe）を惹起すると推察された（初回承認時資料 2.4.1 項）。

2003 年 9 月ドイツでは、低悪性度リンパ腫の研究グループ（Study Group Indolent Lymphomas：StiL）が、未治療の進行期低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象に、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法（以下、BR 療法）とリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法（以下、R-CHOP 療法）を比較した無作為化オープン第 III 相試験（NHL 1-2003 試験）を開始した。その中間解析結果は 2009 年 12 月の第 51 回米国血液学会（American Society of Hematology; ASH）で発表され、BR 群は R-CHOP 群に比べ完全寛解率、無増悪生存期間（PFS）において有意に優れており、また、安全性においても BR 群は R-CHOP 群に比べ、好中球減少症、白血球減少症、感染症の合併、末梢神経障害等の副作用が少なく、忍容性が良好であることが報告された[4]。

日本人の未治療の L-NHL 及び MCL に対しても BR 療法は有用な治療法となりうると考え、本邦での開発を進めるために 2011 年 11 月から国内第 II 相臨床試験（2011002 試験）を開始した。

2.5.1.2 非ホジキンリンパ腫の病態と診断

非ホジキンリンパ腫は、悪性リンパ腫の 1 つであり、その大部分は B 細胞性と T 細胞性である。また、その疾患の進行速度の点から、低悪性度、中高悪性度及び高悪性度に大別される。

低悪性度非ホジキンリンパ腫患者の生存期間中央値は 7～10 年と比較的長いものの、再発・再燃を繰り返しつつ寛解期間は徐々に短縮し、大半の患者は悪性度を増しながら、病理組織学的には高悪性度へと進展して、やがては死に至ることが知られている[5]。また、L-NHL は、一般に診断確定時には後述する Ann Arbor 分類[6]による臨床病期（以下、臨床病期）III 又は IV 期の進行期であることが多い。

MCL は、生存期間中央値が 3～5 年と、他の低悪性度に分類される組織型よりも予後不良であり、治癒の期待ができない難治性リンパ腫の代表的疾患群である[7,8]。約 9 割の症例が初発時に病期Ⅲ/Ⅳの進行期で、表在リンパ節腫大以外に 70%程度の症例は節外病変を有し、骨髄浸潤は半数以上、脾腫は 30%以上、消化管浸潤は 20~30%に認められる[9]。

本邦における NHL の総患者数は、平成 23 年の厚生労働省の患者調査によると 54,000 人である[10]。また、青木ら[11]によれば、L-NHL 及び MCL の NHL に占める割合はそれぞれ約 28%及び約 3%であることが報告されている。これらのことから、患者数はそれぞれ、約 15,000 人及び約 1,600 人と推定される。

非ホジキンリンパ腫の病理学的分類法としては、細胞形態を基にした Working Formulation（WF）分類[12]が 1982 年に NCI 主導により提唱され、その後、リンパ系腫瘍全体の各組織型を細胞起源により分類した Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms（REAL）分類[13]が 1994 年に提唱された。

また、Shipp M らは、REAL 分類における各組織型を予後によって indolent（低悪性度：無治療での生存期間が年単位）、aggressive（中高悪性度：月単位）及び highly aggressive（高悪性度：週単位）の 3 群に分類することを提案している[14]。

2001 年には REAL 分類の改訂版的位置付けにある World Health Organization（WHO）分類（第 3 版）[15]が提唱され、更に 2008 年に新 WHO 分類（第 4 版）[16]が提唱され現在に至っている。

また、病期分類としては Ann Arbor 分類[6]が一般的に用いられており、腫瘍の広がり、各臓器への転移、全身状態などの進行度により以下の I～IV 期に分類されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1　Ann Arbor 分類

病期	症　　状
I 期	1 つのリンパ節領域の侵襲（I）、又は 1 つのリンパ組織*以外の臓器や部位への限局性侵襲（I_E）
II 期	横隔膜の片側にとどまる 2 ヵ所以上のリンパ節領域の侵襲（II）、又は 1 つのリンパ組織*以外の臓器や部位への限局性病変と横隔膜の同側の 1 つ以上のリンパ節領域の病変（II_E）
III 期	横隔膜の上下にわたる複数のリンパ節領域の侵襲（III）、又は 1 つのリンパ組織*以外の臓

	器や部位への限局性侵襲（III_E）、又は脾臓への侵襲（III_S）、あるいはこの両方（III_{SE}）
IV 期	リンパ節病変の有無にかかわりなく、1 つあるいは複数のリンパ組織*以外の臓器や部位へのびまん性侵襲（IV）

各病期は、以下に定義される全身症状の有無に従って、A 又は B のいずれかに分類される。
A：症状なし
B：以下の症状のうちいずれかを有する
1) 登録前 6 ヵ月以内における 10%以上の体重減少
2) 38.0℃ 以上の原因不明の発熱
3) 盗汗
*：リンパ節、脾臓、胸腺、Waldeyer 輪、虫垂及びパイエル板

2.5.1.3 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の治療方法と問題点

国内において、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL に対する標準的治療法は確立されていない[5, 9, 17]。しかし、未治療の進行期 L-NHL に対しては、R 単剤療法、R-CHOP 療法または R-CVP 療法が主要なレジメンとして推奨されており[17]、MCL に対しては主に R-CHOP 療法が推奨されているが、多剤併用化学療法が困難な場合には R 単剤療法が、65 歳以下であればリツキシマブと高用量シタラビンを併用した強化型化学療法が推奨されている[17]。

一方、海外では未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者対する第 1 選択薬又は初回治療として、BR 療法、R-CHOP 療法又は R-CVP 療法が推奨されている[18, 19, 20, 21]。

米国、欧州及び英国の最新診療ガイドライン中、BR 療法に係る記載を以下に示す。

米国の診療ガイドラインである「National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「Non-Hodgkin’s Lymphoma Version 2. 2014」において、L-NHL の 1 病型である濾胞性リンパ腫（FL）における初回治療、MCL の less aggressive 治療としての初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[18]。

欧州における診療ガイドライン「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)」において、病期分類 III/IV 期の FL における初回治療、MCL の初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[19, 20]。

英国における診療ガイドライン「Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma」において、高齢患者又は高用量の化学療法が適さない MCL の初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[21]。

本邦では、本剤とリツキシマブとの併用療法は未承認であるため、本邦においても L-NHL 及び MCL に対する未治療の患者に対してより有用性の期待できる新たな選択肢を提供すべきであると考えた。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1　海外における臨床開発

ドイツの低悪性度リンパ腫の研究グループ（Study Group Indolent Lymphomas：StiL）は、2003 年 9 月より、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 群の R-CHOP 群に対する無増悪生存期間の非劣性を検証する目的で、多施設共同無作為化群間比較非盲検試験（NHL 1-2003 試験）をドイツで開始した。Astellas Pharma GmbH は、NHL 1-2003 試験成績及び米国で実施中の C18083/3064/NL/MN 試験中間成績により、20■年■月に「未治療の低悪性度 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」の適応症追加の承認申請（分散承認審査方式）を行い、参照国であるドイツ規制当局 BfArM において審査が行われたが、20■年■月に Astellas Pharma GmbH は BfArM に対して本承認申請を取り下げた。

また、米国 Cephalone 社（現、TEVA 社）は、2009 年 4 月より、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 群が対照療法群（R-CHOP 又は R-CVP 投与群）に対して完全寛解率において非劣性であることを検証する目的で、多施設共同無作為化非盲検試験（C18083/3064/NL/MN 試験）を米国他 6 ヵ国で開始した。NHL 1-2003 試験成績及び C18083/3064/NL/MN 試験中間成績により 20■年 ■月 FDA に承認申請を行った。承認申請後、ODAC に諮るためには C18083/3064/NL/MN 試験の完全寛解率の優越性が必要であるとされた。20■年■月、優越性についての有意差が示されなかったことを報告し、同年■月に米国における申請を取り下げた。生存期間における優越性については、さらなる検討を行うため、2016 年 8 月現在、生存期間データ収集のために C18083/3064/NL/MN 試験を継続している（2017 年終了予定）。

2.5.1.4.2　国内における臨床開発

NHL 1-2003 試験の中間解析の結果、未治療進行期の L-NHL 及び MCL の患者に対する BR 療法の良好な忍容性及び有効性が示された[4]ことから、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法の有効性（完全寛解率）及び安全性を検討した多施設共同非対照非盲検試験（国内第 II 相臨床試験：2011002 試験）を 2011 年 10 月に開始し 2013 年 11 月に終了した。

さらに、2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者（69 例）を対象に 2011002 試験終了後の追加情報を調査し、生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）を更新することを目的とした追跡調査（2014001 試験）を 20■年 ■月に開始し、20■年 ■月に終了した。

2.5.1.4.3　対面助言の概略

本承認申請に際して、20■年 ■月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品■■■■相談（薬機審長発第■■■■■号[平成 ■年 ■月 ■日]、添付資料番号 1.13.2-1）を実施した。

2.5.1.4.4　進行中及び計画中の臨床試験

本邦において、進行中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.5　臨床データパッケージ

未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象に SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩：以下、本剤）とリツキシマブを併用投与（以下、BR 療法）時の有効性及び安全性を検討した。

評価資料は、海外第 III 相臨床試験（NHL 1-2003 試験）、海外第 III 相臨床試験（C18083/3064/NL/MN 試験）、及び国内第 II 相臨床試験（2011002 試験：2014001 追跡調査を含む）とした。

NHL 1-2003 試験は、主要評価項目である 50%無増悪生存期間において、初回治療時に汎用される R-CHOP 療法に対して BR 療法の優越性が認められた試験であり、2014001 追跡調査を含む 2011002 試験において、50%無増悪生存期間を比較するために評価資料とした。

C18083/3064/NL/MN 試験は、主要評価項目である完全寛解率において、BR 療法の R-CHOP/R-CVP 療法に対する非劣性が示された試験であり、2011002 試験において、主要評価項目である完全寛解率を比較するために評価資料とした。

2008002 試験は、中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤とリツキシマブを併用投与した国内第 I 相臨床試験であり、薬物動態の検討に用いるため評価資料とした。しかし、対象疾患が異なるため有効性及び安全性の評価には使用しない。

C18083/3070 試験は、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法を行い、本剤とリツキシマブの薬物相互作用を検討した海外第Ⅲ相臨床試験であり、薬物動態の検討に用いるため評価資料とした。ただし、本試験は、C18083/3064/NL/MN 試験の患者における QT 延長に関する評価が目的であったため、有効性及び安全性の評価には使用しない。

再発・難治性低悪性度 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を対象とした国内第 I 相試験である 2006001 試験、国内第 II 相試験である 2007002 試験の 2 試験（初回承認時提出資料）は、対象疾患が異なる本剤単剤投与試験であるが、日本人の BR 併用療法の安全性プロファイルと比較するために参考資料として用いた。

本申請における臨床試験のデータパッケージを表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2　臨床試験データパッケージ

相	試験番号 添付資料番号	試験の 目的	試験デザイン	試験の対象	治験薬	被験者数 （実施国）	評価/参考 （備考）
III	NHL 1-2003 5.3.5.1-1 Data cutoff: 20[redacted]/[redacted]/[redacted]（有効性） 20[redacted]/[redacted]/[redacted]（安全性）	有効性 安全性	多施設共同 無作為化非盲検 並行群間比較	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 vs R-CHOP	549 例 BR:274 例 R-CHOP:275 例 （ドイツ）	評価
III	C18083/3064/NL/MN 5.3.5.1-2 Data cutoff: 20[redacted]/[redacted]/[redacted] Data cutoff: 2012/03/31 （安全性データは追跡調査中）	有効性 安全性	多施設共同 無作為化非盲検 実薬対照 並行群間比較試験	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 vs R-CHOP/ R-CVP	336 例 BR: 163 例、 R-CHOP/R-CVP:173 例 （米国他、日本を含まない） 447 例 BR: 224 例、 R-CHOP/R-CVP:223 例 （米国他、日本を含まない）	評価
II	2011002 5.3.5.2-1	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用	70 例 （日本）	評価
II	2014001 5.3.5.4-1	有効性	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	該当なし	69 例 （日本）	評価
I	2008002 5.3.3.2-1	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	再発又は難治性の Agg-NHL	BR 併用	9 例 （日本）	評価 （薬物動態のみ）*
III	C18083/3070 5.3.3.2-2	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 －	54 例 （米国）	評価 （薬物動態のみ）**
I	2006001 5.3.5.4-2	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	治療歴を有する L-NHL	B 単独	10 例 （日本）	参考 （安全性のみ）

相	試験番号 添付資料番号	試験の 目的	試験デザイン	試験の対象	治験薬	被験者数 （実施国）	評価/参考 （備考）
II	2007002 5.3.5.4-3	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	治療歴を有する L-NHL & MCL	B 単独	69 例 （日本）	参考 （安全性のみ）

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

*：有効性及び安全性においては対象疾患が異なるため使用しない。

**：C18083/3064/NL/MN 試験の患者において QT 延長に関する検討を目的とした試験であり、患者集団が重複するため、薬物動態の評価のみ使用することとした。

2.5.1.6　臨床試験実施に関する基準（GCP）

すべての試験は GCP に適合する標準業務手順書に従い実施した。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会または倫理委員会による承認のもとに実施した。

また、すべての試験はヘルシンキ宣言の基本理念を遵守し、治験審査委員会または倫理委員会による承認のもと、GCP に適合する標準手順書に従い実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項に該当する試験はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

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

本剤の適応症及び用法・用量の本承認事項一部変更承認申請において新たに追加した試験として、中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤とリツキシマブを併用投与（以下、BR 療法）した国内第 I 相臨床試験（2008002 試験）及び未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法を行い、本剤とリツキシマブの薬物相互作用を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（C18083/3070 試験）を本申請資料に含めた（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1　　承認申請に用いる臨床試験（再掲：表 2.7.2-1）

試験番号 添付資料番号 資料の取扱い	試験デザイン （試験相）	試験の対象 （被験者数）	治験薬	用量及び投与方法
2008002 5.3.3.3-1 評価資料	多施設共同 オープン試験 （第 I 相）	再発又は難治性の Agg-NHL （9 例）	B/R	Day 1: リツキシマブ 375 mg/m^2 投与 Day 2 & 3: 本剤 90 又は 120 mg/m^2 を 1 日 1 回点滴静注、 1 投与サイクル 21 日間とし、最大 6 サイクル
C18083/3070 5.3.3.3-2 評価資料	多施設共同 非盲検試験 （第 III 相）	未治療の L-NHL & MCL （54 例）	B/R	Day1:リツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与、 Day 1 & 2: 本剤 90 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 1 投与サイクル 28 日間とし、最大 8 サイクル

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

2.5.3.1　再発・難治性の L-NHL 及び MCL に対する承認申請時の薬物動態の概括

2.5.3.1.1　日本人におけるベンダムスチン単独投与時の薬物動態

国内第 I 相臨床試験（2006001 試験）において L-NHL 及び MCL 患者を対象に、本剤 90 mg/m^2（3 例）又は 120 mg/m^2（6 例）を 1 時間かけて静脈内持続注入した時の T_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.8 ± 0.3 時間、0.9 ± 0.2 時間と、ほぼ持続注入終了時間と同じであり、投与量における違いはなかった。C_{max} 及び AUC は、被験者間でばらつきは大きいものの、投与量増加に伴って増大した。C_{max} 後の $t_{1/2}$ は、両投与量ともほぼ 0.5 時間で、速い消失を示した（表 2.5.3-2）。

表 2.5.3-2　血漿中薬物動態パラメータ

Dose（例数）	測定物質		$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{all} (ng•hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90 mg/m^2/日（3 例）	ベンダムスチン	平均値	0.53	0.8	7249.52	8327.12	15074.90	20245.88
		標準偏差	0.09	0.3	3303.48	3625.73	4491.47	8185.49
120 mg/m^2/日（6 例）	ベンダムスチン	平均値	0.47	0.9	8615.92	10212.39	17531.84	25963.02
		標準偏差	0.05	0.2	4487.78	5759.35	10578.39	15531.30

$t_{1/2}$: 血漿中消失半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{all}: 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、Vz: 分布容積、CL: クリアランス

2.5.3.1.2　日本人及び外国人におけるベンダムスチン単独投与時の薬物動態比較

海外第 I 相臨床試験（98B03 試験）において肝・腎機能正常癌患者を対象に、本剤 120 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内持続注入した時の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 10780 ± 7024 ng/mL、AUC_{all}（平均値 ± 標準偏差）は 11657 ± 10588 ng·hr/mL であった。

海外第 I 相臨床試験（BE04 試験）において胆管癌患者（6 例）を対象に、本剤 140 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内持続注入した時の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 16811 ± 7890 ng/mL、AUC_{all}（平均値 ± 標準偏差）は 12507 ± 4808 ng·hr/mL であった。

これらの外国人での成績は、投与時間や投与量の違いがあるため、AUC については単純に比較することはできないが、ベンダムスチンの血漿中薬物動態パラメータは日本人での成績と類似していると考えられた。

2.5.3.2　日本人及び外国人の未治療の進行期 L-NHL 及び MCL における薬物動態

2008002 試験では、中高悪性度 B 細胞性 NHL 患者（9 例）を対象に、リツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 日 1 回（Day 1）静脈内投与し、本剤 90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日を 1 日 1 回 60 分点滴静注で 2 日間（Day 2 及び Day 3）投与した。

コホート 1（リツキシマブ 375 mg/m^2＋本剤 90 mg/m^2/日）及びコホート 2（リツキシマブ 375 mg/m^2＋本剤 120 mg/m^2/日）の血漿中ベンダムスチン未変化体の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 3810.96 ± 1270.64 ng/mL 及び 5405.44 ± 1470.21 ng/mL、AUC_{all}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 4546.46 ± 1557.71 ng·h/mL 及び 6145.65 ± 1705.86 ng·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{all} 共に用量依存的に増加した。

ベンダムスチン単独投与試験（2006001 試験）及びリツキシマブ併用試験（2008002 試験）の C_{max} 及び AUC_{all} 値の平均値における差は、被験者間のばらつきによる影響が最も大きいものと考えられた。

コホート 1 及びコホート 2 の $t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.36 ± 0.06 時間及び 0.32 ± 0.07

時間であり、これらのパラメータには用量増加による変化は認められなかった。また、投与終了後にベンダムスチン未変化体は速やかに血漿中から消失した。

2.5.3.2.1　内因性要因

本項に該当する試験はない。

2.5.3.2.2　外因性要因

2.5.3.2.2.1 相互作用

低悪性度 B 細胞性 NHL 及びマントル細胞リンパ腫患者を対象にリツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 日 1 回（Day 1）静脈内投与した後、本剤 90 mg/m^2 を 1 日 1 回 30 分点滴静注で 2 日間（Day 1 及び Day 2）投与した海外第 3 相臨床試験（3070 試験）の母集団薬物動態（PPK）解析を行った。

ベンダムスチンの解析対象は 49 例であり、リツキシマブの解析対象は 19 例であった。リツキシマブ併用時における本剤の薬物動態パラメータを、本剤単独投与時の海外第 3 相臨床試験（SDX-105-03 試験、初回承認時資料 2.7.2.2.4 項）の PPK 解析モデルをもとに推定した本剤の薬物動態パラメータと比較した。リツキシマブの血清中濃度は公表文献[1-4]と比較した。

リツキシマブの本剤に対する薬物動態への影響を検討した。ベイズ推定によるリツキシマブ併用時[5]及び非併用時[6]におけるベンダムスチンのクリアランス（CL）の中央値は各々32.9 L/h 及び 31.8 L/h であり、有意な差は認められなかった（$p > 0.93$）。したがって、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と推定された。

本剤のリツキシマブに対する薬物動態への影響を検討した。リツキシマブ単独投与での点滴終了時のリツキシマブ血清中濃度中央値は 173.0 μg/mL であり、公表文献[1-4]の中央値の加重平均値 226.6 μg/mL に比べて 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 時間及び 7 日目のリツキシマブ血清中濃度中央値は各々105.0 μg/mL 及び 30.5 μg/mL であり、公表文献の中央値の加重平均値 150.4 μg/mL 及び 65.1 μg/mL に比べて各々30%及び 53%低かった。3070 試験におけるリツキシマブ血清中濃度の中央値は、公表文献の中央値の平均値と比較して全体的に低値傾向であり、この低さの程度はリツキシマブ単独投与の時点と本剤の併用後の時点で同程度であることから、本剤が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推察された[5]。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象に SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩：以下、本剤）とリツキシマブを併用投与（以下、BR 療法）時の有効性を検討した。評価資料として、海外第 III 相臨床試験（NHL 1-2003 試験）、海外第 III 相臨床試験（C18083/3064/NL/MN 試験）、及び国内第 II 相臨床試験（2011002 試験：2014001 追跡調査を含む）とした。

NHL 1-2003 試験は、主要評価項目である 50%無増悪生存期間において、初回治療時に汎用される R-CHOP 療法に対して BR 療法の優越性が認められた試験であり、2014001 追跡調査を含む 2011002 試験において、50%無増悪生存期間を比較するために評価資料とした。

C18083/3064/NL/MN 試験は、主要評価項目である完全寛解率において、BR 療法の R-CHOP/R-CVP 療法に対する非劣性が示された試験であり、2011002 試験において、主要評価項目である完全寛解率を比較するために評価資料とした。

BR 療法の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4.1-1 に示す。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

相	試験番号 （実施場所/例数）	試験の対象患者集団 （試験デザイン）	BR 療法の用法・用量等
III	NHL 1-2003 （海外/549 例）	未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 （多施設共同、無作為化群間比較、非盲検試験）	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与 1 サイクル 4 週で、最大 6 サイクル
III	C18083/3064/NL/MN （海外/447 例）	未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 （多施設共同、無作為化群間比較、非盲検試験）	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与 1 サイクル 4 週で、最大 8 サイクル
II	2011002 （国内/70 例）	未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫 （多施設共同、非対照、非盲検試験）	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与 1 サイクル 4 週で、最大 6 サイクル
II	2014001 （国内 2011002 の追跡調査）		該当なし

BR：ベンダムスチン塩酸塩＋リツキシマブ
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン
R-CVP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン

2.5.4.1.1　試験デザイン

2.5.4.1.1.1　NHL 1-2003 試験

本試験は、未治療の L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 療法の R-CHOP 療法に対する有効性の非劣性を検証することを目的として、ドイツで実施した多施設共同無作為化群間比較非盲検試験である。

主要評価項目は無増悪生存期間であり、副次評価項目は奏効率、全生存期間及び無事象生存期間とした。

判定基準は、「WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）」（以下、「WHO」）及び「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」（以下、「Revised RC」）を用いた。

また、評価は治験責任医師判定及び独立評価委員会（IRC）により実施された。

本試験は、計画当初に無事象生存期間を主要評価項目とする非劣勢試験としてデザインされていたが、20[redacted]年の治験実施計画書の改訂において、新たな効果判定基準「Revised RC」に整合させるため、主要評価項目は無事象生存期間から無増悪生存期間に変更した。

また、本試験は BR 療法の R-CHOP 療法に対する非劣性を検証する計画であったが、中間解析の結果において優越性が期待されると判断されたため、BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性を検証する計画に変更された。

2.5.4.1.1.2　C18083/3064/NL/MN 試験

本試験は、未治療の L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 療法の R-CHOP 療法又はリツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法（R-CVP 療法）に対する有効性（非劣性）及び安全性を検証することを目的に、米国他 6 ヵ国で実施した多施設共同無作為化比較対照非盲検試験である。

主要評価項目は、完全寛解率であり、まず非劣性を検証しそれが証明された場合は、次に優越性を検証することとした。副次評価項目は奏効率、無増悪生存期間、無イベント生存期間、奏効期間、全生存期間及び QLQ-C30 スコアとした。

判定基準は「Revised RC」を用い、治験責任医師及び IRC による評価を実施した。

なお、本試験は生存期間の調査を続行しており、最終報告は 2017 年を予定している。

2.5.4.1.1.3　2011002 試験及び 2014001 試験

2011002 試験は、未治療の L-NHL 及び造血幹細胞移植の適応とならない MCL 患者を対象に、本剤及びリツキシマブを併用投与した際の有効性と安全性を確認することを目的として、日本で実施した多施設共同非盲検試験である。

主要評価項目は、「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）」（以下、「IWRC」）を用いた施設外効果判定委員会判定による完全寛解率である。また、副次評価項目は、「IWRC」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率、「Revised RC」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率及び完全寛解率、「WHO」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率及び完全寛解率、並びに施設外効果判定委員会判定及び主治医判定に基づく無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間である。

2014001 試験は、2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者を対象に 2011002 試験終了後の追跡情報を調査し、生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）を更新することを目的とした追跡調査（非介入試験）である。

主要評価項目は、「IWRC」を用いた中央判定委員会判定及び主治医判定に基づく無増悪生存期間及び全生存期間である。

2.5.4.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各試験における治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5.4.2-1 に示す。

2011002 試験において、男性の割合は 45%、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験の BR 群の男性の割合は 52%及び 61%であった。2011002 試験の年齢の中央値は 64.0 歳（39～79 歳）であり、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験の BR 群の年齢の中央値は 64.0 歳（34～83 歳）及び 60.0 歳（28～84 歳）であった。いずれの試験も 65 歳以上の高齢者が多く含まれた。

表 2.5.4.2-1　全試験における人口統計学特性（全病型）

	NHL 1-2003 試験 無作為割付け集団		C18083/3064/NL/MN 試験 無作為割付け集団		2011002 試験 FAS
	BR 群	R-CHOP 群	BR 群	R-CHOP/ R-CVP 群	BR 群
年齢					
中央値	64.0	64.0	60.0	58.0	64.0
範囲（最小値～最大値）	34.0～83.0	30.0～86.0	28.0～84.0	25.0～86.0	39～79
性別（%）					
男性	52	55	61	59	45
女性	48	45	39	41	55
体重（kg）					
中央値	74.0	75.0	80.0	80.0	59.3
範囲（最小値～最大値）	44.0～128.0	45.0～130.0	45.0～138.0	46.4～159.0	37.8～89.0
BSA（m^2）					
中央値	1.8	1.9	2.0	1.9	1.640
範囲（最小値～最大値）	1.4～2.5	1.4～2.5	1.4～2.7	1.4～2.8	1.28～2.00
人種（%）					
白人	-	100	92	89	0
日本人	-	-	NAV	NAV	100

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 9、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 9、解析報告書（追加解析-1、2011002 試験）表 11-2b-3-4.0
NAV: 該当なし

2.5.4.3　有効性の評価結果

2.5.4.3.1　完全寛解率及び奏効率

C18083/3064/NL/MN試験と2011002試験は、ともに主要評価項目が完全寛解率であること、「Revised RC」を基準として用いていること、また第三者判定を用いた評価であることから、両試験結果を比較することが可能であると考えた。

完全寛解率は、2011002 試験では 68.1%（95%信頼区間：55.8～78.8）、C18083/3064/NL/MN 試験では 31%（95%信頼区間：25.3～38.2）であった。

また、完全寛解と部分寛解の総和である奏効率においては、2011002 試験における奏効率は 96%（95%信頼区間 : 87.8～99.1）に対し、C18083/3064/NL/MN 試験では 97%（95%信頼区間 : 93.3～98.7）であった（表 2.7.3.3-6）。

参考までに、NHL 1-2003 試験と 2011002 試験における「WHO」を基準として判定された奏効率を比較したところ、2011002 試験では 87%（95%信頼区間：76.7～93.9）であるのに対し、NHL 1-2003 試験では 88%（95%信頼区間：83.50～91.56）であった（表 2.7.3.3-6）。

抗腫瘍効果について国内の臨床試験で示された成績により、同じ評価項目及び評価基準を用いた海外試験における BR 群の有効性が確認できたものと結論した。

2.5.4.3.2　　無増悪生存期間

NHL 1-2003 試験では、50%無増悪生存期間は BR 群で 61.4 ヵ月（95%信頼区間：45.3～NA）、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月（95%信頼区間：25.4～40.7）という結果が得られた（p<0.0001；表 2.5.4.3-1）。BR 群の 30 ヵ月無増悪生存率は 69.3%（95%信頼区間：62.7～75.0）であった。

2011002 試験では、50%無増悪生存期間は求められず、試験終了後に実施した追跡調査（2014001 試験）の結果、30 ヵ月無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。両試験の BR 群における 30 ヵ月無増悪生存率は近似しており、また全生存曲線も近似していた（図 2.7.3.3-1）。

なお、C18083/3064/NL/MN 試験では、2017 年に無増悪生存期間の解析を予定している。

表 2.5.4.3-1　PFS（治験責任医師判定）（全病型）

-NHL 1-2003 試験-

無増悪生存期間	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	ハザード比 (99% CI)[a]	p 値 [b]
イベント発現例数、n (%)	125 (45)	96 (35)		
増悪	105 (38)	77 (28)		
死亡	20 (7)	19 (7)		
打切りデータ症例数、n (%)	150 (55)	178 (65)		
四分位値（月）［95% CI］				
25%	16.3 (13.8, 18.3)	23.0 (19.1, 31.5)		
50%	31.3 (25.4, 40.7)	61.4 (45.3, NAV)	0.607 (0.43, 0.86)	<0.0001
75%	73.1 (65.7, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定生存率）				
36 ヵ月	44.7 (69)	62.5 (104)		
観察期間中央値［95% CI］	40.4 (35.7, 47.1)	42.4 (39.7, 48.1)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 24［表 2.7.3.2-1 の再掲］
[a] ハザード比及び 99%信頼区間は治療群及び組織学的病型（マントル細胞とその他）を考慮した比例ハザードモデルに基づく。
[b] p 値は組織学的病型（マントル細胞とその他）による層別ログランク検定を用いて算出した。

2.5.4.4　　有効性のまとめ

完全寛解率は、2011002 試験では 68.1%（95%信頼区間：55.8～78.8）、C18083/3064/NL/MN 試験では 31%（95%信頼区間：25.3～38.2）であった。

また、完全寛解と部分寛解の総和である奏効率においては、2011002 試験における奏効率は 96%（95%信頼区間：87.8～99.1）に対し、C18083/3064/NL/MN 試験では 97%（95%信頼区間：93.3～98.7）であった（表 2.7.3.3-6）。

抗腫瘍効果について国内の臨床試験で示された成績により、同じ評価項目及び評価基準を用いた海外試験における BR 群の有効性が確認できたものと結論した。

NHL 1-2003 試験では、50%無増悪生存期間は BR 群で 61.4 ヵ月（95%信頼区間：45.3～NA）、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月（95%信頼区間：25.4～40.7）という結果が得られた（p<0.0001；表 2.5.4.3-1）。BR 群の 30 ヵ月無増悪生存率は 69.3%（95%信頼区間：62.7～75.0）であった。2011002 試験では、50%無増悪生存期間は求められず、試験終了後に実施した追跡調査（2014001 試験）の結果、30 ヵ月無増悪

生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。両試験の BR 群における 30 ヵ月無増悪生存率は近似しており、また全生存曲線も近似していた（図 2.7.3.3-2）。

以上より、未治療の L-NHL 及び MCL 患者に対する BR 療法の臨床上の有効性が確認されており、本剤を承認申請することは適切と考えた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の計画

2.5.5.1.1　安全性の評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。本剤の安全性は、主に未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に実施した 3 試験（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）を評価資料として用い、再発・難治性低悪性度 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を対象とした国内第 I 相試験である 2006001 試験、国内第 II 相試験である 2007002 試験の 2 試験は、対象疾患が異なる本剤単剤投与試験であるが、日本人の BR 併用療法の安全性プロファイルと比較するために参考資料として用いた。これら参考資料とした 2 試験の安全性主要データは、第 2.7.4 項に示した。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

	相	試験番号 （実施場所/例数）	試験の対象 （試験デザイン）	本剤の用法・用量
評価資料	II	2011002 （国内/70 例）	未治療の低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
	III	NHL 1-2003 （海外/549 例）	未治療の低悪性度 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 （非盲検試験、比較）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
	III	C18083/3064/NL/MN （海外/447 例）	未治療の低悪性度 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 （非盲検試験、比較）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
参考資料	I	2006001 （国内/10 例）	再発・難治性低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 90 又は 120 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1,2）/サイクル（21 日間）
	II	2007002 （国内/69 例）	再発・難治性低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 120 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1,2）/サイクル（21 日間）

2.5.5.1.2　安全性の評価方法

評価資料とした試験及び参考資料とした試験における（1）安全性解析対象集団、（2）有害事象、（3）臨床検査項目、（4）バイタルサイン、心電図、理学的検査及び安全性に関するその他の観察項目、（5）集計及び解析方法に関する説明を第 2.7.4.1.1.2 項に示した。

2.5.5.2　治験薬の曝露状況

評価資料とした 3 試験での安全性解析対象集団に含まれる 1,024 例のうち、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の初回治療として BR 療法を受けた症例は 557 例であり、467 例が対照療法を受けた（2011002 試験、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験；表 2.7.4.1-2）。また、参考資料とした 2 試験では、再発・難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリン

パ腫又はマントル細胞リンパ腫に対して本剤単独療法を受けた症例は 78 例（2006001 試験、2007002 試験；表 2.7.4.1-2）であった。

BR 療法の投与方法は、評価資料の 3 試験でほぼ同様であり、Day 1 及び Day 2 に本剤 90 mg/m^2/日を、Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、1 サイクルは 28 日間であった。2011002 試験、NHL 1-2003 試験では、第 1 サイクルのみリツキシマブを Day 0 に投与することとした。

治験薬の曝露状況を、第 2.7.4.1.2 項(1)、(2) に示した算出方法によって導出される相対用量強度で評価した。その結果 3 試験における相対用量強度の中央値は 92%以上を示していることから、ほとんどの症例に推奨用量が投与されたものと考える（第 2.7.4.1.2.1 項）。

2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験の無作為化対象集団のうち、それぞれ 87.4%（480/549 例）及び 95.3%（426/447 例）の被験者は全身状態 P.S. 0 又は 1 であった。

3 試験の合計 1,065 例のうち、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の割合は 81%（863/1,065 例）、マントル細胞リンパ腫の割合は 17%（186/1,065 例）、分類不能また不明が 2%（16/1,065 例）であった。3 試験の過半数が「follicular」の組織型であった（第 2.7.4.1.3.2 項）。

3 試験の被験者集団のベースライン時の疾患特性は、類似していると考えた。

2.5.5.4　安全性データベースの限界

妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状、反跳現象及び自動車運転並びに気械操作に対する影響又は精神機能の障害については、本申請資料中では検討していない（第 1.8 項添付文書案参照）。

2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象

2011002 試験、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験の 3 試験では、同種の有害事象が報告された（第 2.7.4.2.1.1 項）。これらの試験では、骨髄抑制作用を代表する白血球数では 80%以上の異常値の発現率を認めた。白血球数の異常は、本剤単独療法でも認められており、本剤の予測される有害事象と考えた。

リツキシマブとの併用療法（2011002 試験）においては、リツキシマブとの関連性が高い、CD4 リンパ球減少は、単剤療法 69.2%、併用療法 92.8%であった。また、本剤と関連性が高い注入に伴う反応は、単剤療法 0.0%、併用療法 40.6%であった（表 2.7.4.2-1）。これらの事象は、臨床使用にあって注意が必要と考える。

R-CHOP 療法との比較（NHL 1-2003 試験）においては、骨髄抑制作用は両療法とも同様に発現したが、重症度（Grade 3 又は 4）において主な有害事象は、白血球数減少（BR 群 36%、R-CHOP 群 70%）、顆粒球数減少（BR 群 24%、R-CHOP 群 63%）、脱毛症（BR 群 4%、R-CHOP 群 37%）であり、R-CHOP 療法より比較的安全性に優れていると考えた（表 2.7.4.2-4、表 2.7.4.2-5）。

R-CHOP/R-CVP 療法との比較（C18083/3064/NL/MN 試験）においては、脱毛症（BR 群 4%、対照群 34%）、末梢性ニューロパチー（BR 群 4%、対照群 24%）であり、上記の試験結果と同様であった（表 2.7.4.2-6）。

評価資料とした 3 試験を通して、発現した有害事象の種類は同様であった。いずれの試験においても骨髄抑制に関する有害事象が共通して高い頻度で発現した。発現した有害事象の種類に国内外で相違はなく、さらに、Grade 3 以上の事象の発現状況においても国内外で相違は認められない。

2.5.5.6　死亡

死亡例一覧を第 2.7.4.7 項付録に示した。また、死亡例の詳細を第 2.7.6 項付録に記載した。

2011002 試験において死亡例は報告されなかった。

NHL1-2003 試験における死亡率は、BR 群で 20%（55/274 例）、R-CHOP 群で 17%（47/275 例）であった（表 2.7.4.2-8）。

C18083/3064/NL/MN 試験における死亡率は、BR 群で 5%（12/224 例）、 R-CHOP/R-CVP 群で 4%（9/223 例）であった（表 2.7.4.2-8）。

本剤との因果関係が否定できない死亡例は NHL1-2003 試験において 2 例、C18083/3064/NL/MN 試験において 1 例が報告された。

2.5.5.7　その他の重篤な有害事象

死亡を除く重篤な有害事象を発現した症例一覧を 2.7.4.7 項付録に、各症例の詳細を 2.7.6 項付録に記載した。

2011002 試験における重篤な有害事象は、9/69 例（13%）に 10 件認められた。この 9 例のうち、複数例に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3/69 例（4.3%）であった。全ての重篤な有害事象は治療並びに経過観察により軽快又は回復した（2.7.6.3.7.4 項）。

NHL 1-2003 試験における主な重篤な有害事象は、発熱が 4%、全身健康状態低下が 3%、悪寒、肺炎が各 2%であった（表 2.7.6.1-28）、また、C18083/3064/NL/MN 試験における主な重篤な有害事象は、注入に伴う反応（4%）、発熱性好中球減少症と肺炎（いずれも 3%）、好中球減少症、発熱及び薬物過敏症（いずれも 2%）であった（表 2.7.6.2-25）。

本剤の単独療法（2007002 試験）では、好中球数減少 13.0%（9/69 例）、血小板数減少 2.9%（2/69 例）、好中球数減少・白血球数減少 4.3%（3/69 例）、白血球数減少、肺炎、疲労・悪心、食欲不振・悪心・嘔吐、AST 増加・ALT 増加・発熱・嘔吐、心室性期外収縮についてはそれぞれ 1.4%（1/69 例）であり、いずれも治療及び経過観察により回復した〔総括報告書（2007002 試験）表 14-32、12.3.2〕。

国内においては、本剤の単独療法及びリツキシマブ併用療法のいずれにおいても臨床的に管理可能であった。

2.5.5.8　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象、投与延期及び減量に至った有害事象、注目すべき重要な有害事象を検討した。

2.5.5.8.1　投与中止に至った有害事象

2011002 試験では、投与中止理由として報告された有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.2-9）。ただし、発疹の悪化懸念 1.4%（1/69 例）、アレルギー性皮膚炎 1.4%（1/69 例）、骨髄抑制の回復遷延化、血小板数減少 1.4%（1/69 例）、好中球数減少 19%（13/69 例）が理由で中止された症例が認められた（2011002 試験総括報告書 12.6）。このため添付文書において、発疹、アレルギー性皮膚炎についても、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要が必要と考える（第 1.8 項添付文書案参照）。

なお、海外において、NHL 1-2003 試験では、投与中止に至った有害事象の関連性は調査されていない。また、C18083/3064/NL/MN 試験で投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（2 例）、イレウス、心嚢液貯留、肺の悪性新生物、注入に伴う反応、肉腫、γ-GTP 増加、脾腫、心停止及び血中乳酸脱水素酵素増加（各 1 例）であった（C18083/3064/NL/MN 試験総括報告書 Table 73）。

2.5.5.8.2　投与延期又は減量に至った有害事象

2011002 試験で投与延期又は減量に至った理由としての有害事象はなかった。

しかし、次サイクルへの開始基準に従い投与延期に至った症例は 54%（37/69 例）であり、治験薬の減量基準に従った症例は 12%（8/69 例）であった。治験薬の投与延期に至った主な理由は開始基準の「好中球数 1,000/mm^3 未満」であった。治験薬の減量に至った主な理由は減量基準の「好中球数 500/mm^3 未満」、「発熱性好中球減少症」であった（表 2.7.4.2-10）［総括報告書（2011002 試験）表 14-14～表 14-18］。

これらのことから、添付文書案に記載する開始基準及び減量基準を遵守することが重要と考える（第 1.8 項添付文書案参照）。

2.5.5.9　注目すべき重要な有害事象

1）骨髄抑制

骨髄抑制は、本剤を含むアルキル化剤で共通にみられる既知の有害事象であり、さらに、リツキシマブ単独投与においても発現することが知られている。

2011002 試験では、骨髄抑制の有害事象は、100%（69/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-19）。

NHL 1-2003 試験では、臨床検査項目において、骨髄抑制を代表すると考えられる白血球数減少が 82%（218/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-25）、また、C18083/3064/NL/MN 試験では、好中球減少症が 34%（76/221 例）に認められた（表 2.7.6.2-22）。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

2）感染症

骨髄抑制作用により感染症に罹患する可能性が高くなることが予測される。本項の感染症は、重症度を問わない感染症、発熱性好中球減少及び不明熱（発熱）と定義した。

2011002 試験では、60.9%（42/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-21）。

NHL 1-2003 試験では、35%（93/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-30）、C18083/3064/NL/MN 試験では 54%（120/221 例）に認められた（表 2.7.6.2-26）。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制と同様に感染症に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

3）二次性悪性腫瘍

本剤はアルキル化剤としての薬理作用を有することから二次性悪性腫瘍の発症に注目した。

2011002 試験では、乳癌の 1 例であった（表 2.7.6.3-22）。

NHL 1-2003 試験では、7%（20/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-31）、C18083/3064/NL/MN 試験では、2%（5/221 例）に認められた（2.7.6.2.4.5.(2)項）。

二次性悪性腫瘍については 7%以下の発現率であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要が必要であると考える。

4）脱毛症

一般に、アルキル化剤はその薬理作用により、脱毛症を誘発する。脱毛は患者の社会的精神的ストレスが大きく、QOL へ影響を与える重要な有害事象と考え注目した。

2011002 試験では、脱毛症は 1 例（1%）に認められた（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、R-CHOP 群において BR 群より高頻度に発現し（R-CHOP 群：71%、BR 群：16%）、C18083/3064/NL/MN 試験では、R-CHOP/R-CVP 群において BR 群より高頻度に発現した（R-CHOP/R-CVP 群：34%、BR 群：4%）（表 2.5.5.9-1）。

本剤はアルキル化剤であるが、対照群に比べ発現頻度は低く、QOL への影響は低いものと考えられた。

表 2.5.5.9-1 脱毛症の発現例数（%）（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）
（表 2.7.4.2-12 の再掲）

事象名 (MedDRA/J Ver 16.0) PT	発現例数（%）					
	NHL 1-2003 試験		C18083/3064/NL/MN 試験			
	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=221)	R-CHOP (N=99)	R-CVP (N=116)	R-CHOP/ R-CVP (N=215)[a]
脱毛症	43 (16)	179 (71)	8(4)	50(51)	24 (21)	74 (34)

引用：総括報告書（NHL 1-2003）Summary 15.17.1、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Summary 15.25.1.1、Summary 15.25.1.2
[a] リツキシマブ単独投与例 1 例を含めた集計である。

5）　心臓障害

リツキシマブ及び本剤ともに、心機能に対する影響は既知であり、両薬剤を併用することによって、種類、発現頻度等に影響を及ぼす可能性があると予測されることから注目した。

2011002 試験では、8.7%（6/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-24）。

NHL 1-2003 試験では、9%（24/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-34）、C18083/3064/NL/MN 試験では、7%（15/221 例）に認められた（表 2.7.6.2-22）。

心臓障害については発現率が 7~9%程度であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要が必要であると考える。

6)　腫瘍崩壊症候群

本剤においても頻度不明ながら腫瘍崩壊症候群から急性腎不全や死亡に至ることが報告されているため、腫瘍崩壊症候群に注目した。

2011002 試験では、4.3%（3/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、認められず（表 2.7.6.1-25）、C18083/3064/NL/MN 試験では、1%未満（2/221 例）に認められた。

腫瘍崩壊症候群については 4.3%以下の発現率であるが、注意喚起が必要であると考える。

7)　血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇

本剤は、肝臓で一次代謝を受けることから、血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇に注目した。

2011002 試験では、AST 増加 31.9%（22/69 例）、ALT 増加（18/69 例）、血中ビリルビン増加 4.3%（3/69 例）であった（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、トランスアミナーゼ*上昇（*:NHL 1-2003 試験総括報告書 Summary 15.17.1、15.19）が 22.5%（60/267 例）、血中ビリルビン増加が 4.9%（13/267 例）認められ（表 2.7.6.1-25）、C18083/3064/NL/MN 試験では、ALT 増加が 2.7%（6/221 例）認められたが、血中ビリルビン増加は認められなかった（表 2.7.6.2-22）。

また、本剤単独療法である 2006001 試験及び 2007002 試験では、AST 増加 41%（32/78 例）、ALT 増加 38.5%（30/78 例）、血中ビリルビン増加 10.3%（8/78 例）に認められた（表 2.7.4.7-8）。

血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇（肝機能）については、単独療法と併用療法に違いは認められなかった。発現頻度を鑑みると肝機能に対し引き続き、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要が必要であると考える。

2.5.5.10　臨床検査値の評価

1)　血液生化学的検査値異常

2011002 試験では、Grade 3 の血液生化学的検査値異常は、AST（GOT）4.3%（3/69 例）、ALT（GPT）4.3%（3/69 例）、K 減少 2.9%（2/69 例）、γ-GTP 1.4%（1/69 例）、Na 減少 1.4%（1/69 例）、K 上昇 1.4%（1/69 例）であった。Grade 4 の事象は尿酸 1.4%（1/69 例）であった（表 2.7.4.3-1）。
これらの検査値異常は、本剤単独療法においても認められている。

なお、NHL1-2003 試験では、Grade 3 の血液生化学的検査値異常は全て 1%未満であり、Grade 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。結果を表 2.7.4.3-2 に要約した。また、C18083/3064/NL/MN 試験では、Grade 3 又は 4 の主な血液生化学的検査値異常は、高血糖 6.8%（15/221 例）及び GGT 1.4%（3/221 例）であった（表 2.7.4.3-3）。

2)　血液学的検査値異常

2011002 試験では、Grade 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少 91.3%（63/69 例）、好中球数減少 49.3%（34/69 例）、白血球数減少 17.4%（12/69 例）、血小板数減少 2.9%（2/69 例）であった。Grade 4 で認められていないが、Grade 3 のヘモグロビン減少 7.2%（5/69 例）が認められた（表 2.7.4.3-5）。

これらの検査値異常は、本剤単独療法において骨髄抑制の事象として報告されている。
なお、NHL1-2003 試験では、Grade 4 の主な血液学的検査値異常は、リンパ球数減少 28%（74/267 例）、好中球数減少 9%（24/267 例）、白血球数減少 5%（13/267 例）であった（表 2.7.4.3-6）。
また、C18083/3064/NL/MN 試験では、Grade 4 の主な血液学的検査値異常は、リンパ球数 38%（83/221 例）、好中球絶対数 23%（50/221 例）、白血球数 9%（19/221 例）であった（表 2.7.4.3-7）。

2.5.5.11　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

2011002 試験では、被験者ごとのバイタルサイン、心電図所見の一覧（総括報告書第 16 章 2.9）に、関連する心臓全般及び不整脈の有害事象を総括報告書表 14-34 に示す。

NHL 1-2003 試験では、バイタルサイン、心電図、身体的所見は確認せず、全ての異常所見は、有害事象として記録された。C18083/3064/NL/MN 試験で、バイタルサインは、スクリーニング時、治療期間中の全ての試験訪問時、治療訪問最終時に測定した（表 2.7.4.4-1）。治験責任医師によりベースライン値との比較で臨床的に重要な変化と判断された全てのバイタルサインは、有害事象として記録された。

2.5.5.12　特別な集団および状況下における安全性

2.5.5.12.1　部分集団

2011002 試験、NHL1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験での年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別の 2 つのサブグループについて有害事象の発現の比較を行った。参考資料とした試験の部分集団解析は実施していない。

2.5.5.12.1.1　年齢別

2011002 試験において、65 歳未満の患者集団では、悪心、食欲減退、注入に伴う反応、血中乳酸脱水素酵素増加、血管炎、CRP 増加、γ-GTP 増加、嘔吐、下痢、頭痛、血管痛、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、疲労、発熱性好中球減少症が 65 歳以上の患者集団に比べ高頻度で発現した。また、65 歳以上の患者集団では、血小板数減少、貧血、血中免疫グロブリン G 減少、血中クレアチニン増加、潮紅が 65 歳未満の患者集団に比べ高頻度で発現した。重症度別 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、65 歳未満、65 歳以上ともに 100%であり、両集団に差は認められなかった［総括報告書（2011002 試験）表 12-12、12.2.3.6.1］。

なお、NHL 1-2003 試験において、65 歳未満の患者集団では、65 歳以上の患者集団に比べ発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。65 歳以上の患者集団では、ヘモグロビン減少及び血小板数減少が 65 歳未満の患者集団に比べ高頻度で発現した。重症度別 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、65 歳以上で 65 歳未満より高かった（BR 群：65 歳未満 56%、65 歳以上 76%）［総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 74、12.2.2.4(a)］。

また、C18083/3064/NL/MN 試験において、65 歳未満の患者集団では、悪心及び頭痛が 65 歳以上の患者集団に比べ高頻度で発現した。65 歳以上の患者集団では、血小板減少症、上気道感染症、好中

球減少症、白血球減少症が 65 歳未満の患者集団に比べ高頻度で発現した［総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Adhoc Summary S4］。

2.5.5.12.1.2　性別

2011002 試験において、男性では、便秘、血小板数減少、血中免疫グロブリン M 減少、貧血、味覚異常、血中クレアチニン増加）、上気道感染、しゃっくりが女性に比べ高頻度で発現した。

女性では、悪心、倦怠感、食欲減退、ALT 増加、口内炎、嘔吐、AST 増加、発熱、頭痛）、注射部位反応、下痢、疲労、発熱性好中球減少症及び静脈炎が男性に比べ高頻度で発現した。重症度別 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、男性、女性ともに 100%であった。［総括報告書（2011002 試験）表 12-13、12.2.3.6.2］。

なお、NHL 1-2003 試験において、男性では、発疹及び血小板数減少が女性に比べ高頻度で発現した。女性では、嘔吐、ヘモグロビン減少、トランスアミナーゼ値上昇、白血球数減少が男性に比べ高頻度で発現した［総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 76、12.2.2.4(b)］。

なお、C18083/3064/NL/MN 試験において、男性では、女性に比べ発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。女性では、悪心、疲労、嘔吐が男性に比べ高頻度で発現した［総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Adhoc Summary S5］。重症度別 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、男性 60%、女性 56%であった［総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Adhoc Summary S11］。

2.5.5.13　市販後データ

2.5.5.13.1　国内の製造販売後調査の概要

本剤の国内製造販売後調査の概要に関しては、2.7.4.6.1 項に示した。

2.5.5.13.2　国外を含む市販後における副作用発現状況の概要

国外を含む市販後における副作用発現状況の概要に関しては、2.7.4.6.2 項に示した。

2.5.5.14　安全性に関する結論

BR 療法により発現した因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2011002 試験で 100%（69/69 例）、NHL1-2003 試験で 99%（263/267 例）、C18083/3064/NL/MN 試験で 95%（209/221 例）であった。評価資料 3 試験を通して、BR 療法で最終投与後 30 日以内の死亡は 6 例であり、本剤との因果関係を否定できない死亡は 3 例であった。

今回の承認申請に用いた全試験における有害事象の発現傾向は、国内外で得られた市販後データとの差において特筆すべきことが認められないことから、適切な観察と処置により臨床的に管理可能であることが示唆される。本剤の安全性プロファイルに関して、新たな重要な所見はなく、対象疾患の重篤性を考えると、安全性の問題は許容しうる範囲と考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

BR 療法のベネフィットとリスクについて、国内臨床試験ならびに海外臨床試験成績を基に検討を行った。

2.5.6.1　ベネフィット

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者に対する初回治療として BR 療法を適応することのベネフィットは以下の通りである。

- 抗腫瘍効果は、奏効率が高いだけでなく、完全寛解が得られる。
- 抗腫瘍効果の長期間の持続
- QOL に影響を与える脱毛などの有害事象の発現が少ない。

１）抗腫瘍効果について

完全寛解率は、国内第Ⅱ相試験（2011002 試験）では 68.1%（95%信頼区間：55.8～78.8）、海外第Ⅲ相試験（NHL1-2003 試験）では 43%（95%信頼区間：37.1～49.2）、海外第Ⅲ相試験（C18083/3064/NL/MN 試験）では 31%（95%信頼区間：24.1～39.4）であった。これらの 3 試験における完全寛解の判定については、異なる評価基準が用いられているため、完全寛解率を一律に評価することはできないが、部分寛解以上の奏効率は、患者集団全体の有効性を評価し比較することが可能である。

NHL 1-2003 試験と 2011002 試験は、同じ基準を用いていることから、両試験結果を比較することが可能であった。2011002 試験における奏効率は 87%（95%信頼区間：76.7～93.9）、NHL 1-2003 試験では 88%（95%信頼区間：83.50～91.56）であった（表 2.7.3.3-6）。

C18083/3064/NL/MN 試験と 2011002 試験は、同じ基準を用いていることから、両試験結果を比較することが可能であった。2011002 試験における奏効率は 96%（95%信頼区間：87.8～99.1）、C18083/3064/NL/MN 試験では 96%（95%信頼区間：91.7～98.5）であった（表 2.7.3.3-6）。

抗腫瘍効果について国内外の臨床試験で示された成績は、BR 群の有効性を支持するものであった。

２）抗腫瘍効果の長期間の持続

NHL 1-2003 試験では、50%無増悪生存期間は BR 群で 61.4 ヵ月（95%信頼区間：45.3～NA）、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月（95%信頼区間：25.4～40.7）という結果が得られ、これらに対して統計学的に有意な差が示された（$p<0.0001$）。2011002 試験では、観察期間中の無増悪生存率が 50%にまで減じなかったため、50%無増悪生存期間は求められず、1.5 年無増悪生存率として 84.0%（95%信頼区間：72.0～91.1）が得られた。一方、NHL 1-2003 試験の BR 群における 1.5 年無増悪生存率として 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）が得られており、両試験の BR 群における生存曲線は

近似していた（図 2.7.3.3-1）。

本邦で実施した 2011002 試験では、1.5 年無増悪生存率及び生存曲線において、NHL 1-2003 試験結果と近似する推移を示しており、長期間にわたる奏効状態の持続が確認された。

なお、2011002 試験では、試験終了後の追跡調査（2014001 試験）を実施し、20■年■月 ■日までのデータを収集し、1.5 年無増悪生存率は 79.7%（95%信頼区間：68.2～87.4）に、2.5 年無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。これらの結果について NHL 1-2003 試験の 1.5 年無増悪生存率 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）、2.5 年無増悪生存率 69.3%（95%信頼区間：62.7～75.0）と比較し、ほぼ同一の結果が得られていると考えられた（図 2.7.3.3-2）

３）QOL に影響を与える脱毛症の発現頻度が低い

R-CHOP 療法との比較（NHL 1-2003 試験）においては、重症度（Grade 3 又は 4）における主な有害事象は、白血球数減少（BR 群 36%、R-CHOP 群 70%）、顆粒球数減少（BR 群 24%、R-CHOP 群 63%）、脱毛症（BR 群 4%、R-CHOP 群 37%）であった（表 2.7.4.2-5）。

R-CHOP/R-CVP 療法との比較（C18083/3064/NL/MN 試験）においては、脱毛症（BR 群 3%、対照群 35%）、末梢性ニューロパチー（BR 群 3%、対照群 25%）であった（表 2.7.4.2-7）。

特に、QOL に影響を与える脱毛症に関する発現頻度は対照療法に比べて低かった。

2.5.6.2　リスク

L-NHL 及び MCL 患者に対する BR 療法の主なリスクは以下のとおりである。認めれらた有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩又はリツキシマブの添付文書等で知られている範囲内の事象であった。

１）骨髄抑制

骨髄抑制は、本剤を含むアルキル化剤で共通にみられる既知の有害事象であり、さらに、リツキシマブ単独投与においても発現することが知られている。

2011002 試験では、骨髄抑制の有害事象は、100%（69/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-19）。

NHL 1-2003 試験では、臨床検査項目において、骨髄抑制を代表すると考えられる白血球数減少が 82%（218/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-25）、また、C18083/3064/NL/MN 試験では、好中球減少症が 39%（63/160 例）に認められた（表 2.7.6.2-15）。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

2）感染症

骨髄抑制作用により感染症に罹患する可能性が高くなることが予測される。本項の感染症は、重症度を問わない感染症、好中球減少性発熱及び不明熱（発熱）と定義した。

2011002 試験では、60.9%（42/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-21）。

NHL 1-2003 試験では、35%（93/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-30）、C18083/3064/NL/MN 試験では 53%（85/160 例）に認められた（表 2.7.6.2-20）。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制と同様に感染症に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

3）二次性悪性腫瘍

本剤はアルキル化剤としての薬理作用を有することから二次性悪性腫瘍の発症に注目した。

2011002 試験では、乳癌の 1 例であった（表 2.7.6.2-22）。

NHL 1-2003 試験では、7%（20/267 例）に認められ（表 2.7.6.3-31）、C18083/3064/NL/MN 試験では、3%（5/160 例）に認められた（表 2.7.6.4-22）。

二次性悪性腫瘍については 7%以下の発現頻度であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

4）心臓障害

リツキシマブ及び本剤ともに、心機能に対する影響は既知であり、両薬剤を併用することによって、種類、発現頻度等に影響を及ぼす可能性があると予測されることから注目した。

2011002 試験では、8.7%（6/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-24）。

NHL 1-2003 試験では、9%（24/267 例）に認められ（表 2.7.6.1-34）、C18083/3064/NL/MN 試験では、6%（9/160 例）に認められた（表 2.7.6.2-22）。

心臓障害については発現頻度が 6~9%程度であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

5）腫瘍崩壊症候群

本剤においても頻度不明ながら腫瘍崩壊症候群から急性腎不全や死亡に至ることが報告されているため、腫瘍崩壊症候群に注目した。

2011002 試験では、4.3%（3/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、認められず（表 2.7.6.1-25）、C18083/3064/NL/MN 試験では、1.3%（2/160 例）に認められた（表 2.7.6.4-22）。

腫瘍崩壊症候群については 4.3%以下の発現頻度であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

6）血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇

本剤は、肝臓で一次代謝を受けることから、血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇に注目した。

2011002 試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 26.1%（18/69 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31.9%（22/69 例）、血中ビリルビン増加 4.3%（3/69 例）であった（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、トランスアミナーゼ*上昇〔*：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Summary 15.17.1、15.19〕が 22.5%（60/267 例）、血中ビリルビン増加が 4.9%（13/267 例）認められ（表 2.7.6.1-25）、C18083/3064/NL/MN 試験では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1.3%（2/160 例）認められたが、血中ビリルビン増加は認められなかった（C18083/3064/NL/MN 試験総括報告書 Summary 15.25.1.1）。

また、本剤単独療法である 2006001 試験及び 2007002 試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 38.5%（30/78 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 41%（32/78 例）、血中ビリルビン増加 10.3%（8/78 例）に認められた（表 2.7.4.7-8）。

血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇（肝機能）については、単独療法と併用療法に違いは認められなかった。発現頻度を鑑みると肝機能に対し引き続き本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要が必要であると考える。

2.5.6.3　ベネフィットとリスクのまとめ

BR 療法は、標準的な治療と位置付けられる対照療法と比較し、高い抗腫瘍効果が示され、長期間にわたる奏効の持続が確認され、また、QOL に影響を与える脱毛症に関する発現頻度は低かった。

発現した有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩又はリツキシマブの添付文書等で知られている範囲内の事象であり、適切な注意喚起及び対応を行うことにより、管理可能と考えた。

以上のことから、本剤は「未治療の L-NHL 及び MCL」の治療薬として有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルであることから、これらの患者に対する新たな選択肢を提供すべきであると考えた。

2.5.7　参考文献

1) Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS. Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloroethyl) aminomethyl]benzimidazole and of other 2-chloroethyl compounds. Cancer Res. 1957; 17: 904-910.
2) Ozegowski W, Krebs D. ω-[Bis-(β-chlorethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. J Prakt Chem. 1963; 20: 178-186.
3) Loeser R. Fujisawa Deutschland GmbH, Report No. F-DE-NCI/2004, 10 February 2004.
4) Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, Ballo H, Weidmann E, Welsalu M, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: Results of a randomized phase III study of the study of the study group indolent limphomas (StiL). Blood. (ASH annual meeting abstracts). 2008; 112: abstract 2596.
5) 飛内賢正，臨床腫瘍学 第 3 版，癌と化学療法社 2004: 971-980.
6) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. 1971; 31: 1860-1861.
7) Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Britteinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 511-518.
8) Martin P, Chadburn A, Christos P, Furman R, Ruan J, Joyce MA, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. Ann Oncol.2008;19: 1327-1330.
9) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版, 一般社団法人 日本血液学会 編, II リンパ腫, 4 マントル細胞リンパ腫: 180-190.
10) 厚生労働省大臣官房統計情報部編，総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別，平成 23 年患者調査上巻第 63 表: 2011.
11) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006, Pathol Int 2008; 58: 174-182.
12) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project, Cancer 1982: 49: 2112-2135.
13) Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994: 84: 1361-1392.
14) Shipp MA et al. Cancer. Principles and practice of oncology. 5th Edition, Lippincott-Raven 1997: 2165-2220.
15) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon, Fra nce 2001.
16) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth edition, IARC Press, Lyon, France 2008.

17) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版，一般社団法人 日本血液学会 編，II リンパ腫，1. 濾胞性リンパ腫: 143-156.
18) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).
Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
19) Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U and Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii76–iii82.
20) Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Goulli S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii83–iii92.
21) McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G and Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012; 159: 405-426.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) Darwish M, Burke JM, Hellriegel E, Robertson P Jr, Phillips L, Ludwig E, et al. An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73: 1119–1127.
27) 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.