項目	内容
	及びその 95%信頼区間を算出した。 安全性： ・2011002 試験終了後、本治験の同意取得時までに新たに発現したすべての重篤な副作用に関して、重症度、処置の有無等について、一覧表を作成した。 ・2011002 試験終了時に転帰「不変」で追跡を終了した重篤な有害事象について、一覧表を作成した。
治験責任医師	（五十音順） 安部　康信（独立行政法人国立病院機構九州がんセンター　血液内科部　血液内科医長） 安藤　潔（東海大学医学部付属病院　血液内科　教授） 和泉　透（栃木県立がんセンター　血液内科　化学療法部長） 伊豆津　宏二（国家公務員共済組合連合会虎の門病院　血液内科　部長） 今泉　芳孝（長崎大学病院　血液内科　講師） 臼杵　憲祐（NTT 東日本関東病院　血液内科　部長） 内田　俊樹（名古屋第二赤十字病院　血液･腫瘍内科　部長） 大西　康（東北大学病院　血液・免疫科　講師） 上辻　由里（松下記念病院　血液科部　副部長） 木下　朝博（愛知県がんセンター中央病院　血液･細胞療法部　血液･細胞療法部長） 黒澤　光俊（国立病院機構北海道がんセンター　血液内科　血液内科医長） 鈴木　憲史（日本赤十字社医療センター　血液内科　部長） 鈴宮　淳司（島根大学医学部附属病院　腫瘍センター　センター長） 谷脇　雅史（京都府立医科大学附属病院　血液内科　教授） 塚崎　邦弘（独立行政法人国立がん研究センター東病院　血液腫瘍科　血液腫瘍科長） 照井　康仁（公益財団法人がん研究会有明病院　血液腫瘍科　血液腫瘍科担当部長） 飛内　賢正（独立行政法人国立がん研究センター中央病院　血液腫瘍科　血液腫瘍科長） 永井　宏和（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　血液内科　臨床研究センター血液･腫瘍研究部長）
治験実施医療機関	上記 18 施設
公表文献	なし
治験期間	20■年 ■月 ■日～20■年■月 ■日
治験進行状況	完了

2.7.6.4.2　被験者の内訳

本治験では、2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者全 69 例のうち、65 例から同意を取得した。同意を得られなかった被験者（4 例）に関して、同意を得られなかった理由の内訳は「拒否」が 3 例、「連絡不能」が 1 例であった。

治験依頼者への症例報告書提出前に同意撤回し、治験を中止した症例はいなかった。

2.7.6.4.3　解析対象集団

2011002 試験の FAS（69 例）を解析対象集団とした。病型別の内訳は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 59 例、マントル細胞リンパ腫 10 例であった。

2.7.6.4.4　有効性

2.7.6.4.4.1　無増悪生存期間（PFS）

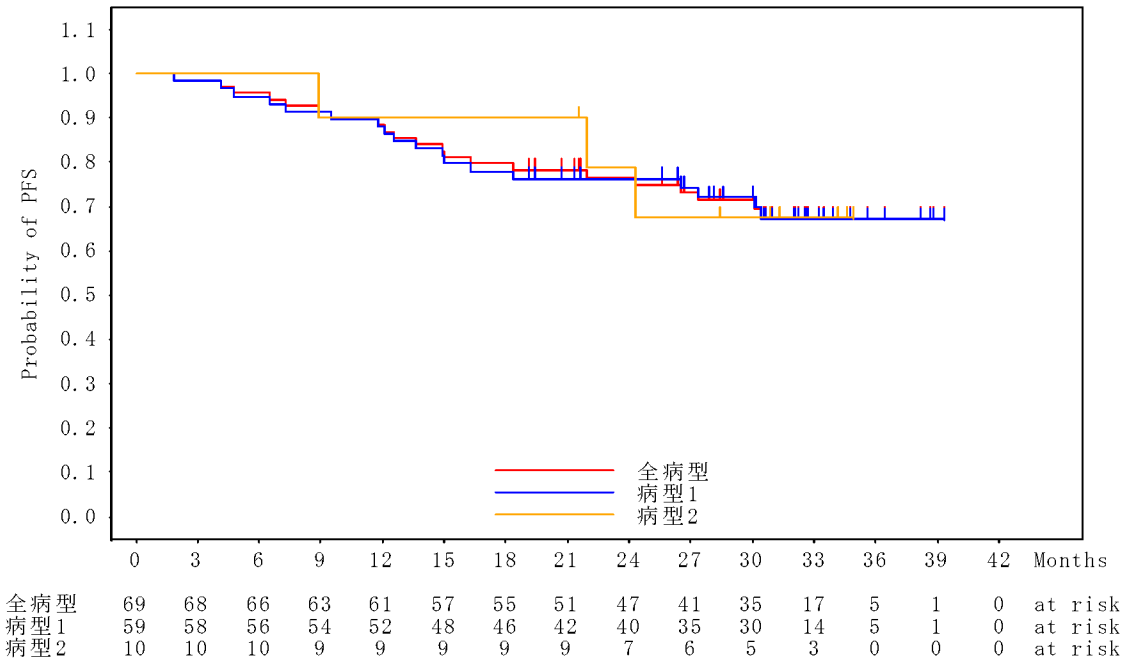
中央判定委員会判定による増悪イベントの有無及び増悪日に基づく PFS の結果を図 2.7.6.4-1 に示す。

全 69 例における観察期間中央値は 30.1 ヶ月（範囲：1.9 ヶ月～39.3 ヶ月）であった。30 ヶ月無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）であり、観察期間中に無増悪生存率が 50%にまで減じなかったため、無増悪生存期間中央値の算出に至らなかった。

病型別の観察期間中央値及び 30 ヶ月無増悪生存率は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫群では 30.1 ヶ月（範囲：1.9 ヶ月～39.3 ヶ月）で 72.1%（95%信頼区間：58.5～82.0）、マントル細胞リンパ腫群では 29.7 ヶ月（範囲：8.9 ヶ月～34.9 ヶ月）で 67.5%（95%信頼区間：29.1～88.2）であり、全病型と同様に無増悪生存期間中央値の算出に至らなかった。

2011002 試験終了時には全 69 例中 12 例に増悪イベントが発現し、また追跡調査にて新たに 9 例のイベントが認められ、増悪イベント発現数は累計で 21 例となった。増悪イベントの内訳は、増悪（再発/再燃を含む）15 例、後治療開始 4 例及び他の悪性腫瘍発現 2 例であった。

解析対象集団：FAS



病型1：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
病型2：マントル細胞リンパ腫
増悪イベント：中央判定委員会により判定された増悪（再発/再燃を含む）日、後治療開始日、他の悪性腫瘍確認日又は理由を問わない死亡日

病型	対象例数	増悪例数	打ち切り例数	無増悪生存期間(月)		観察期間(月)の記述統計量					無増悪生存率(%)		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
全病型	69	21	48	-	- ～ -	26.0	9.6	30.1	1.9	39.3	18ヶ月	79.7	68.2 ～ 87.4
											30ヶ月	71.5	58.9 ～ 80.8
病型1	59	18	41	-	- ～ -	25.8	9.9	30.1	1.9	39.3	18ヶ月	78.0	65.1 ～ 86.6
											30ヶ月	72.1	58.5 ～ 82.0
病型2	10	3	7	-	8.9 ～ -	27.1	8.2	29.7	8.9	34.9	18ヶ月	90.0	47.3 ～ 98.5
											30ヶ月	67.5	29.1 ～ 88.2

引用：治験総括報告書（2014001 試験）図 11-1

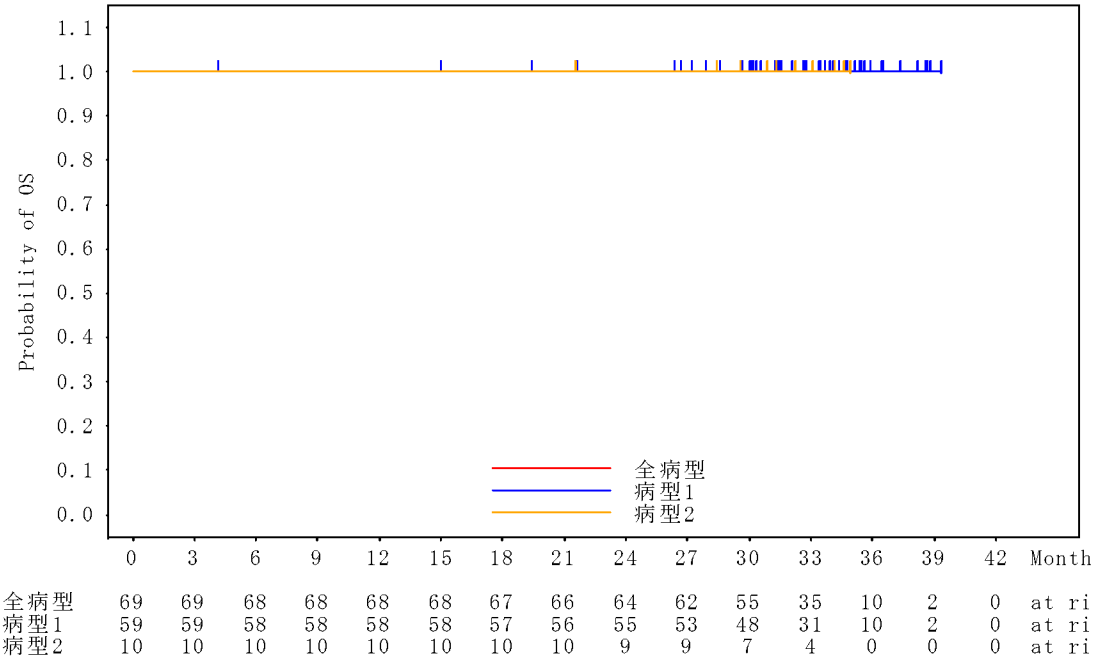
図 2.7.6.4-1　無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図

2.7.6.4.4.2　全生存期間（OS）

当該追跡調査により得られた OS の結果を図 2.7.6.4-2 に示す。

観察期間中に死亡症例は認められなかったため、全病型、病型別ともに全生存期間中央値の算出に至らなかった。

解析対象集団：FAS



病型1：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
病型2：マントル細胞リンパ腫
理由を問わない死亡をイベントとする

病型	対象例数	死亡例数	打ち切り例数	全生存期間(月)		観察期間(月)の記述統計量					全生存率(%)		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
全病型	69	0	69	-	- ～ -	32.0	5.6	33.1	4.2	39.4	18ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0
											30ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0
病型1	59	0	59	-	- ～ -	32.1	5.8	33.4	4.2	39.4	18ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0
											30ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0
病型2	10	0	10	-	- ～ -	31.1	4.0	31.8	21.5	34.9	18ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0
											30ヶ月	100.0	100.0 ～ 100.0

引用：治験総括報告書（2014001 試験）図 11-2

図 2.7.6.4-2　全生存期間（OS）Kaplan-Meier 図

2.7.6.4.5　安全性

2.7.6.4.5.1　有害事象

2011002 試験終了後、当該追跡調査における同意取得時までの間に新たに発現した重篤な副作用について調査を行ったが、新たな所見は認められなかった。

2.7.6.4.5.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

(1)　死亡

治験期間中に死亡は認められなかった。

(2)　その他の重篤な有害事象

2011002 試験終了後に新たに発現した重篤な副作用は認められなかった。

2.7.6.4.6　　結論

当該追跡調査によって更新された 18 ヶ月無増悪生存率及び 30 ヶ月無増悪生存率は、それぞれ 79.7%（95%信頼区間：68.2～87.4）と 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）であり、観察期間 18 ヶ月のみならず、30 ヶ月時点においても多くの症例で増悪は認められず、B-R 療法による抗腫瘍効果が持続していることが示された。これらの結果はドイツで実施された NHL1-2003 試験の結果と近似するものであった[1)]。

安全性の評価として、2011002 試験終了後、当該追跡調査における同意取得時までの間に新たに発現した重篤な副作用について調査を行ったが、重要な晩期障害に関する所見は認められなかった。

以上の結果より、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫の初期治療として、B-R 療法の臨床上の意義は大きく、患者の長期生存への貢献が期待できると考えられた。

1)　引用文献：Rummel MJ, et al. Lancet 2013;381(9873) :1203-1210

2.7.6.5　2008002 試験

2.7.6.5.1　試験方法の要約

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とし、リツキシマブ（375 mg/m^2）併用時のベンダムスチン塩酸塩（本剤）（SyB L-0501 90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与を行った場合の安全性を検討した多施設共同第 I 相オープン試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1:　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	2008002
治験課題名	中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、リツキシマブ（375 mg/m^2）併用時のベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与を行った場合の安全性を検討する多施設共同第 I 相臨床試験
開発の相	第 I 相
治験の目的	中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、リツキシマブ（375 mg/m^2）併用時のベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与を行った場合の安全性を検討し、第 II 相臨床試験における推奨投与量を検討した。あわせて、抗腫瘍効果並びにベンダムスチン未変化体の薬物動態についても副次的に検討した。
治験デザイン	多施設共同研究によるオープン試験
治験の対象	治療歴を有する中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者
組入れ基準	以下の選択基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とすることとした。ただし、性別は問わないこととした。 選択基準 1. 病理組織診により B 細胞性非ホジキンリンパ腫であることが確認されている患者。 2. 免疫組織染色又はフローサイトメトリーにより、腫瘍細胞に CD20 陽性が確認されている患者。 3. 測定可能病変［コンピュータ断層撮影（CT）による長径：＞1.5 cm］を有する患者。 4. 先行化学療法（副腎皮質ホルモンの単独療法は除く）又は抗体療法（抗体療法と化学療法の併用を含む）により完全寛解（Complete response：CR）に至らない、又は CR 到達後に再発、又は部分寛解（Partial response：PR）到達後に再燃した患者。（ただし、先行化学療法並びに抗体療法は、2 レジメンまでとする。）

項目	内容
組入れ基準（続き）	5. 少なくとも 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 6. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者。 7. 治験薬初回投与時に、Performance Status（P.S.）が 0～1 の患者。 8. 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）の機能が十分に保持されている患者。 9. 第 1 サイクル期間中、入院可能な患者。 10. 患者本人から、本治験への参加について自由意思による文書同意が得られた患者。 除外基準 1. 前治療［抗腫瘍効果を目的とした副腎皮質ホルモン剤（経口・注射剤のみ）の単独療法を含む癌化学療法、抗体療法及び放射線療法］終了後の無治療期間が 3 週間未満の患者。 2. 中枢神経系原発リンパ腫の患者。 3. 重篤な活動性の感染症（抗生剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を有する）を有する患者。 4. 重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全）を有する患者。 5. 重篤な心疾患（例：心筋梗塞、虚血性心疾患）の合併症あるいは既往歴を有する患者。ただし、不整脈については、登録時に治療を必要としていない場合、登録可とする。 6. 重篤な消化器症状（高度又は重度の悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者。 7. 悪性胸水、心嚢水又は腹水貯留を有する患者。 8. B 型肝炎ウイルス抗原（HBs）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性を示す患者。 9. 重篤な出血傾向［汎発性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation：DIC）など］を有する患者。 10. 中枢神経系への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者。 11. 38.0°C 以上の発熱を有する患者（ただし、腫瘍熱の場合は除く）。 12. 間質性肺炎、肺線維症、肺気腫を有する患者、又は過去に認められた患者。 13. 活動性の重複癌を有する患者又は過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌又は子宮頸部の上皮内癌は除く。 14. 自己免疫性溶血性貧血を有する患者、又は過去に認められた患者。 15. 過去に本治験薬を投与された患者。 16. 本治験の登録時検査実施前 2 週間以内に、顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte colony stimulating factor：G-CSF）、エリスロポエチンなどのサ

項目	内容
組入れ基準（続き）	イトカイン製剤の投与又は輸血を受けた患者。 17. 本治験の登録前 3 ヵ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者。 18. 過去に本治験薬と類似した薬剤（アルキル化剤、プリンヌクレオシド誘導体）においてアレルギーを示した患者。 19. リツキシマブ不耐容の患者。 20. 過去に造血幹細胞移植を受けた患者。 21. 過去に Radioimmunotherapy を受けた患者。 22. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。 23. 男女を問わず、避妊が承諾できない患者。 24. 日和見感染予防としてスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤やアシクロビルを投与されている患者。 25. 薬物アレルギーなどにより、投与前処置薬の投与が不可能な患者。 26. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。
被験者数	目標例数 計画時：9 例（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例。ただし、コホート 2 において、3 例中 3 例に、あるいは 6 例中 3 例以上に DLT の発現が認められた場合、必要に応じ、コホート 1 へ戻って 3 例追加することとした。） 登録例数：9 例 安全性解析対象例数：9 例（Full Analysis Set：FAS） 有効性解析対象例数：7 例（Per Protocol Set：PPS） 薬物動態解析対象例数：9 例（Full Analysis Set：FAS）
被験薬	被験薬：SyB L-0501（1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩として 100 mg を含有する凍結乾燥製剤） ロット番号：061007
対照薬	なし
用法・用量	リツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 日 1 回（Day 1）、本剤（90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）を 1 日 1 回、2 日間（Day 2 及び Day 3）連日 60 分点滴静注し、その後 18 日間（Day 21 まで）の経過観察を行った。これを 1 サイクルとし（原則 21 日間）、最大 6 サイクル繰り返し投与した。なお、本剤の投与時間は、60 分とした。安全性確保のため、第 1 サイクル期間中は、被験者の入院を必須とすることとした。
併用禁止薬・ 併用禁止療法	1. 併用禁止薬剤 本治験期間中は、原疾患の治療に対しては、治験実施計画書に規定された治験薬及びリツキシマブのみの投与とし、他の抗癌剤、抗体療法、癌免疫療法剤などの有効性並びに安全性評価に影響を与える薬剤の併用を行わないこととした。 また、すべての未承認薬剤の併用も禁止することとした。

項目	内容
併用禁止薬・ 併用禁止療法（続き）	2.　併用禁止療法 本治験期間中は、原疾患の治療に対しては、治験実施計画書に規定された支持療法を除き、放射線療法、外科療法などの併用を行わないこととした。
評価項目	観察・検査スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。 安全性： (1)　安全性の主要評価項目 DLT の発現例数 (2)　安全性の副次評価項目 有害事象の発現例数 有害事象の評価規準として［有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group / Japan Society of Clinical Oncology（JCOG/JSCO）版］を用いた。また有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities［MedDRA（ICH 国際医薬用語集)］を用いてコード化することとした。 有効性： (1)　有効性の副次評価項目 治験実施施設から独立した効果判定委員会において「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」に従って判定された総合効果に基づく奏効率及び CR 率を有効性の副次評価項目とした。 薬物動態： (1)　薬物動態の副次評価項目 ベンダムスチン未変化体の血漿中における薬物動態
解析方法	安全性： (1)　安全性の主要評価項目の解析 投与量群ごとの DLT の発現例数及び該当する DLT の内容を記述した。また、投与量群ごとの DLT 発現率及び二項確率に基づく発現率の正確な 90%信頼区間を算出した。 (2)　安全性の副次評価項目の解析 ・観察されたすべての有害事象について、投与量群ごとに、被験者番号、医療機関名、性別、年齢、身長、体重、P.S.、有害事象、重篤度、grade、処置内容、転帰及び治験薬との因果関係を記述した。また、投与量群ごとの全 grade 及び grade 3 以上の発現率を算出した。 ・主たる血液毒性について、投与量群ごとに、測定値の推移をグラフで示した。 ・主たる血液毒性について、投与量群ごとに、最低値を示すまでの期間及びベースラインの grade に回復するまでに要する期間の要約統計量（Min、Mean、Max）

項目	内容
解析方法（続き）	を示した。 ・主たる非血液毒性について、投与量群ごとに、発現時期、最高 grade を示す時期及びベースラインの grade に回復するまでに要する期間の要約統計量（Min、Mean、Max）を示した。 有効性： (1) 有効性の副次評価項目の解析 ・奏効率（総合効果において PR 以上と判定された症例の割合： Overall Response Rate）を算出した。 ・総合効果において CR と判定された症例の割合を算出した。 薬物動態： (1) 薬物動態の副次評価項目の解析 ・ベンダムスチン未変化体について、最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（T_{max}）、血中濃度曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。
治験責任医師名	谷脇雅史（京都府立医科大学附属病院　血液内科） 飛内賢正（国立がんセンター中央病院　血液内科　第一領域外来） 安藤潔（東海大学医学部付属病院　血液内科） 小椋美知則（名古屋第二赤十字病院　血液・腫瘍内科）
治験実施施設	上記 4 施設
治験期間	2008/12/1（最初の被験者登録日）～2010/2/9（最終の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表文献	なし

表 2.7.6.5-2:　観察・検査スケジュール

時期	項目	同意取得・登録[1]	被験者背景	全身状態	身長・体重[2]	理学検査		病変の測定・調査		臨床検査								
						バイタルサイン	心電図	CT検査	PET検査	血液検査	生化学検査	尿検査	骨髄検査	ウイルスマーカー	免疫学的検査	妊娠検査	有害事象	薬物動態
スクリーニング時 (Day-14~-1)		○	○	○	○	○	○	○[5]	○[5]	○	○		○[6]	○	○	○	○	
第1サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							○
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○							
	2週 (Day 15±3)			○		○				○	○						○	
	3週 (Day 22±3)			○	○	○				○	○							
	4週[4] (Day 29±3)			△		△				△	△							
	5週[4] (Day 33-36)			△		△				△	△							
第2サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○							
	2週 (Day 15±3)			○		○				○	○						○	
	3週 (Day 22±3)			○	○	○				○	○							
	4週[4] (Day 29±3)			△		△				△	△							
	5週[4] (Day 33-36)			△		△				△	△							
第3サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○							
	2週 (Day 15±3)			○		○		○[5]	○[5]	○	○		△[6]		○		○	
	3週 (Day 22±3)			○	○	○				○	○							
	4週[4] (Day 29±3)			△		△				△	△							
	5週[4] (Day 33-36)			△		△				△	△							
第4サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○							
	2週 (Day 15±3)			○		○				○	○						○	
	3週 (Day 22±3)			○	○	○				○	○							
	4週[4] (Day 29±3)			△		△				△	△							
	5週[4] (Day 33-36)			△		△				△	△							

表 2.7.6.5-2:　観察・検査スケジュール（続き）

時期	項目	同意取得・[1]登録	被験者背景	全身状態	身長・[2]体重	理学検査 バイタルサイン	理学検査 心電図	病変の測定・調査 CT検査	病変の測定・調査 PET検査	臨床検査 血液検査	臨床検査 生化学検査	臨床検査 尿検査	臨床検査 骨髄検査	臨床検査 ウイルスマーカー	臨床検査 免疫学的検査	妊娠検査	有害事象	薬物動態
第5サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○							
	2週 (Day 15±3)			○		○				○	○						○	
	3週 (Day 22±3)			○	○	○				○	○							
	4週[4] (Day 29±3)			△		△				△	△							
	5週[4] (Day 33-36)			△		△				△	△							
第6サイクル	Day 1			○	○	○	○			○	○	○				○		
	Day 2					○	○[3]			○	○							
	Day 3					○	○[3]			○	○							
	1週 (Day 8±3)			○		○				○	○						○	
	2週 (Day 15±3)			○		○		○[5]		○	○		△[6]		○			
	3週 (Day 22±3)			○	○	○	○		○[5]	○	○	○				○		
中止時/終了時				○	○	○	○	○[5]	○[5]	○	○	○	△[6]		○	○	○[7]	

1. 本治験のために検査を実施する前に、同意取得を行うこととした。
2. 身長については、スクリーニング時（Day -14~-1）のみ実施することとした。
3. Day 2 及び Day 3 では、それぞれの日の投与後、点滴静注終了から 2 時間以内に心電図検査を実施することとした。
4. 第 1 サイクルから第 5 サイクルについては、3 週（Day 22±3）までに次サイクル投与開始基準を満たさなかった場合、追加検査を実施することとした。
5. CT 検査は、スクリーニング時（Day -14~-1）、第 3 サイクル（Day 15 から次サイクル投与前）、最終サイクル（Day 15～36）、及び中止時（中止日から 14 日以内）に実施し、PET 検査は、スクリーニング時（Day -14~-1）、第 3 サイクル（Day 15 から次サイクル投与前）、最終サイクル（Day 22～36）及び中止時（中止日から 14 日後以内）に実施することとした。
6. スクリーニング時（Day -14~-1）に実施することとした。以降は、登録時に骨髄浸潤陽性又は不確定の症例で、他の評価項目により総合効果が CR となる可能性が生じた場合のみ実施することとした。
7. 最終サイクル経過観察終了時又は中止時に、治験薬による副作用が継続している場合は、重症度（grade）が、投与開始前の状態に回復するまで、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題ないと判断するまで、あるいは、当該被験者の追跡調査ができなくなるまで、追跡調査を実施することとした。

CSR 表 9-5

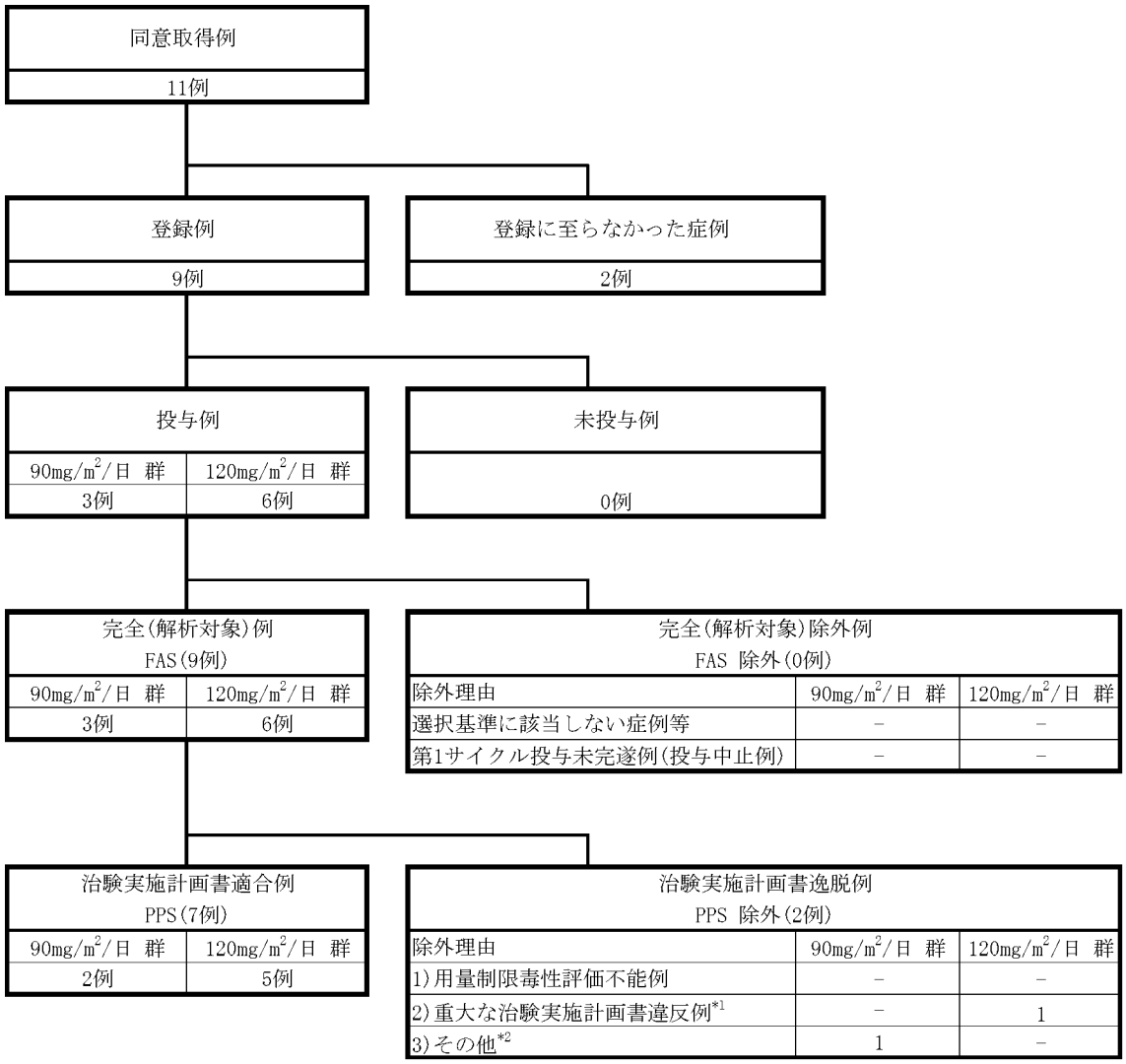
2.7.6.5.2　被験者の内訳

本治験に参加した症例の取り扱いを図 2.7.6.5-1 に示す。

本治験では、11 例から同意を取得した。同意取得後、登録に至らなかった被験者は 2 例で、その内訳は同意撤回例が 1 例及び選択基準を満たさなかった被験者が 1 例であった。残る 9 例が登録され、3 例がコホート 1（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 90 mg/m^2/日）、6 例がコホート 2（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 120 mg/m^2/日）の治験薬を投与された。

登録された 9 例中 1 例で選択基準の逸脱があった。本被験者（被験者番号 1-1）は、初発時は DLBCL との臨床診断であったが、治験終了後に他治療移行を検討し、再度生検が実施され、adenocarcinoma であることが判明したものである。評価対象病変が深部にあり、登録時には再生

検を必須としていなかったことから、臨床診断により、DLBCL の再発と判断され、登録時は適格と判断され治験に登録された。本被験者は、治験終了後に選択基準の逸脱であることが判明したが、DLT を含む安全性の評価は可能であると判断し、FAS に組み入れ、全 9 例を安全性評価の対象とした。本被験者は、選択基準の逸脱であったことから、PPS から除外することとした。また、第 4 サイクル移行時に、血清 K 値が grade 3 から回復しないまま、次サイクルを開始したため、重大な治験実施計画書違反（次サイクル移行基準逸脱）と判定された 1 例（被験者番号 2-4）も PPS から除外した。



CSR 図 10-1

図 2.7.6.5-1:　　症例の取り扱い

*1 重大な治験実施計画書違反例：「次サイクル移行基準逸脱」のあった例（被験者番号 2-4）
*2 その他：当該被験者の治験終了後に選択基準からの逸脱であることが判明した例（被験者番号 1-1)
※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

2.7.6.5.3 評価対象集団

投与例のうち、選択基準を満たしている症例を完全解析対象例（FAS）と定義した。また、FAS のうち、DLT の評価の未実施又は不能な症例、重大な治験実施計画書違反例を除く症例を治験実施計画書適合例（PPS）と定義した。

本治験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.5-3 に示す。

本治験に登録された 9 例を FAS とした。また、治験終了後に選択基準の逸脱が判明し、症例検討会で有効性評価から除外することが決定された 1 例（被験者番号 1-1）と、PPS 除外と判定された 1 例（被験者番号 2-4）を除く 7 例を PPS とし、有効性の主たる解析対象集団とした。

表 2.7.6.5-3:　　解析対象集団の構成

解析対象集団：登録例

項目	区分	投与群(mg/m^2/日)	
		90	120
登録例	対象例	9	
投与例	除外(未投与)例	0	
	対象(投与)例	3	6
完全(解析対象)例 (FAS)	除外例	0	0
	対象例	3	6
治験実施計画書適合例 (PPS)	除外例	1	1
	対象例	2	5

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 11-1

2.7.6.5.4 被験者の人口統計学的特性

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示す。

被験者 9 例のうち、男性が 5 例、女性が 4 例であり、年齢の中央値（最小値～最高値）は 65 歳（56 歳～74 歳）であった。診断名（WHO 分類）は、Diffuse Large B-cell lymphoma が 5 例、Mantle cell lymphoma が 2 例、Transformed lymphoma が 2 例であり、臨床病期（Ann Arbor 分類）は、I 期が 2 例、II 期が 3 例、III 期が 2 例、IV 期が 2 例で、全身症状については、PS=0 が 7 例、PS=1 が 2 例であった。先行化学療法のレジメン数は 1 が 5 例、2 が 4 例であった。

表 2.7.6.5-4:　人口統計学的および他の基準値の特性（カテゴリーデータ）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		合計	投与群(mg/m^2/日)		p-value
			90	120	
	対象例数	9	3	6	
性別	男性	5	1	4	p=0.524 1)
	女性	4	2	2	
年齢	20-29	0	0	0	p=0.226 1)
	30-39	0	0	0	
	40-49	0	0	0	
	50-59	1	1	0	
	60-69	6	1	5	
	70-75	2	1	1	
WHO分類	Diffuse Large B-cell lymphoma	5	3	2	p=0.286 1)
	Mantle cell lymphoma	2	0	2	
	Transformed lymphoma	2	0	2	
	Follicular lymphoma(Grade3)	0	0	0	
臨床病期	Ⅰ	2	1	1	p=0.571 1)
(Ann Arbor	Ⅱ	3	0	3	
分類)	Ⅲ	2	1	1	
	Ⅳ	2	1	1	
	不明	0	0	0	
	全身症状なし	9	3	6	- 1)
	全身症状あり	0	0	0	
PS	0	7	2	5	p=1.000
	1	2	1	1	
既往歴	なし	1	1	0	p=0.333 1)
	あり	8	2	6	
合併症	なし	1	1	0	p=0.333 1)
	あり	8	2	6	
レジメン数	0	0	0	0	p=0.524 1)
	1	5	1	4	
	2	4	2	2	
	3	0	0	0	

1) Fisherの正確検定

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 11-2

表 2.7.6.5-5:　人口統計学的および他の基準値の特性（連続データ）

解析対象集団：FAS

患者背景項目	合計					投与群(mg/m²/日) 90					投与群(mg/m²/日) 120					p-value
	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	
対象例数	9					3					6					
身長(cm)	163.29	7.71	163.40	152.8	174.5	160.53	7.68	158.60	154.0	169.0	164.67	8.04	164.60	152.8	174.5	p=0.486 1)
体重(kg)	56.72	10.53	58.80	41.6	75.9	55.37	18.12	48.60	41.6	75.9	57.40	6.66	59.45	47.0	65.1	p=0.805 1)
体表面積(m²)	1.560	0.162	1.580	1.34	1.81	1.517	0.256	1.400	1.34	1.81	1.582	0.120	1.615	1.38	1.69	p=0.606 1)
年齢	65.8	5.2	65.0	56	74	64.0	9.2	62.0	56	74	66.7	2.6	66.0	64	71	p=0.505 1)

1) t検定(90mg/m²/日 群 vs 120mg/m²/日 群)

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 11-3

2.7.6.5.5　有効性

1)　奏効率（総合効果 PR 以上の割合）

総合効果の要約を表 2.7.6.5-6 に示す。

コホート 1 の 1 例が総合効果 PD と判定されたが、コホート 2 の 4 例が CR、コホート 1 の 1 例及びコホート 2 の 1 例が PR と判定され、総合効果の奏効率（PR 以上と判定された被験者の割合）は、コホート 1 で 50.0%（1/2 例）、コホート 2 で 100%（5/5 例）であった。

表 2.7.6.5-6:　総合効果の要約（すべて）

解析対象集団：PPS

投与群 (mg/m²/日)	例数	総合効果　例数(%) CR	PR	SD	PD	奏効率*	CR率
90	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
120	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	4 (80.0)
合計	7	4 (57.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	6 (85.7)	4 (57.1)

＊ PR以上

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 11-4

2)　完全寛解率（CR 率：総合効果 CR の割合）

コホート 1 では CR と判定された被験者はなかった。コホート 2 では 80.0%（4/5 例）が CR と判定された。

3)　標的病変の腫瘍縮小率

投与群ごとの標的病変の腫瘍縮小率を表 2.7.6.5-7 に示す。

標的病変の腫瘍縮小率(平均値±標準偏差)は全体で 83.87 ± 12.37%、コホート 1 では 79.80%、コホート 2 では 84.68 ± 13.65%であった。腫瘍の縮小が認められた被験者数はコホート 1 で 2 例中 1 例であったのに対し、コホート 2 では 5 例すべてであった。

表 2.7.6.5-7:　投与群ごとの標的病変の腫瘍縮小率

解析対象集団：PPS

投与群 (mg/m²/日)	対象例数	縮小例数	腫瘍縮小率* (%)						
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	95%信頼区間[1]	p-value
90	2	1	79.80	-	79.80	79.8	79.8	- ～ -	p=0.770 [2]
120	5	5	84.68	13.65	88.80	64.8	100.0	67.73 ～ 100.00	
合計	7	6	83.87	12.37	84.30	64.8	100.0	70.89 ～ 96.85	

1) 2項確率に基づく正確な95%信頼区間
2) Wilcoxonの順位和検定(90mg/m²/日 群 vs 120mg/m²/日 群)
＊ 総合効果サイクル時の腫瘍縮小率(増大は除く)

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 11-5

2.7.6.5.6 薬物動態

薬物動態の解析対象集団は FAS とした。

ベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に示す。

コホート 1 及びコホート 2 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 (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、用量に依存して増加した。コホート 1 及びコホート 2 の T_{max}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.0 ± 0.0 時間及び 1.0 ± 0.0 時間、$t_{1/2}$（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、未変化体は速やかに血漿中から消失した。

表 2.7.6.5-8:　　薬物動態パラメータ（ベンダムスチン未変化体）

投与量 (mg/m^2/day)	症例番号	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUCall (ng·h/mL)
90	1-1	0.42	1.0	4891.81	5906.00
	1-2	0.32	1.0	4129.80	4886.59
	1-3	0.33	1.0	2411.27	2846.78
	Mean	0.36	1.0	3810.96	4546.46
	SD	0.06	0.0	1270.64	1557.71
120	2-1	0.34	1.0	4772.37	5655.44
	2-2	0.29	1.0	7774.56	8502.99
	2-3	0.39	1.0	5659.06	7558.70
	2-4	0.26	1.0	6247.84	6502.07
	2-5	0.42	1.0	3919.76	4417.57
	2-6	0.23	1.0	4059.02	4237.13
	Mean	0.32	1.0	5405.44	6145.65
	SD	0.07	0.0	1470.21	1705.86

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 11-6

2.7.6.5.7　安全性

1)　曝露量

治験薬が投与された症例数、投与期間及び用量を表 2.7.6.5-9 に、経過投与サイクルごとの症例数を表 2.7.6.5-10 に示す。

コホート 1 では全 3 例が 3 サイクルまで投与され、そのうち 1 例が 4 サイクルまで投与された。コホート 2 では全 6 例が 3 サイクルまで投与され、そのうち 2 例が投与サイクル上限である 6 サイクルまで投与された。

各サイクルの 1 日平均投与量（平均値±標準偏差）は、コホート 1 で、第 1 サイクル 135.0 ± 21.8 mg/日、第 2 サイクル 133.3 ± 23.1 mg/日、第 3 サイクル 133.3 ± 23.6 mg/日、第 4 サイクル 115.0 mg/日、コホート 2 で、第 1 サイクル 187.5 ± 13.7 mg/日、第 2 サイクル 184.2 ± 14.3 mg/日、第 3 サイクル 184.2 ± 14.3 mg/日、第 4 サイクル 184.0 ± 16.4 mg/日、第 5 サイクル 176.7 ± 17.6 mg/日、第 6 サイクル 185.0 ± 14.1 mg/日であった。

表 2.7.6.5-9:　治験薬が投与された症例数、投与期間及び用量

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m^2/日)	サイクル	対象例数	平均投与期間 (days)	1日平均投与量 (mg/day)				総投与量 (mg)			
				平均	標準偏差	最小値	最大値	平均	標準偏差	最小値	最大値
90	1	3	2.0	135.0	21.8	120	160	270.0	43.6	240	320
	2	3	2.0	133.3	23.1	120	160	266.7	46.2	240	320
	3	3	2.0	133.3	23.6	115	160	266.7	47.3	230	320
	4	1	2.0	115.0	－	115	115	230.0	－	230	230
	5	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	6	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－
120	1	6	2.0	187.5	13.7	165	200	375.0	27.4	330	400
	2	6	2.0	184.2	14.3	160	195	368.3	28.6	320	390
	3	6	2.0	184.2	14.3	160	195	368.3	28.6	320	390
	4	5	2.0	184.0	16.4	160	200	368.0	32.7	320	400
	5	3	2.0	176.7	17.6	160	195	353.3	35.1	320	390
	6	2	2.0	185.0	14.1	175	195	370.0	28.3	350	390

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-1

表 2.7.6.5-10:　経過投与サイクルごとの症例数

解析対象集団：FAS

治療を受けた経過投与サイクル		投与群(mg/m^2/日)		合計
		90	120	
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
	対象例数	3	6	9
1		3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
2		3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
3		3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
4		1 (33.3)	5 (83.3)	6 (66.7)
5		0 (0.0)	3 (50.0)	3 (33.3)
6		0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-2

2)　投与制限毒性（DLT）

DLT が発現した被験者はいなかった。

3)　有害事象の発現例数

治験期間中に発現した有害事象（MedDRA SOC、PT 別）を表 2.7.6.5-11 に示す。

有害事象は本剤を投与した全 9 例に計 430 件発現した。

すべての有害事象と器官系統別の発現率は、「胃腸障害」及び「臨床検査」がそれぞれ 9/9 例（100.0%）、「全身障害および投与局所様態」が 7/9 例（77.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 6/9 例（66.7%）、「代謝および栄養障害」が 5/9 例（55.6%）、「血管障害」が 4/9 例（44.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 3/9 例（33.3%）、「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「感染症および寄生虫症」及び「精神障害」がそれぞれ 2/9 例（22.2%）、「耳および迷路障害」、「腎および尿路障害」及び「生殖系および乳房障害」がそれぞれ 1/9 例（11.1%）であった。

主な有害事象（発現率が 30%以上）は、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ 9/9 例（100.0%）、便秘、血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン G 減少、CD4 リンパ球減少及び血小板数減少がそれぞれ 8/9 例（88.9%）、C-反応性蛋白増加が 7/9 例（77.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルブミン減少、血中乳酸脱水素酵素増加、ヘモグロビン減少及び白血球数増加がそれぞれ 6/9 例（66.7%）、倦怠感、血中免疫グロブリン M 減少、好中球数増加、総蛋白減少、赤血球数減少及び食欲減退がそれぞれ 5/9 例（55.6%）、悪心、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加がそれぞれ 4/9 例（44.4%）、下痢、注射部位反応、発熱、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

増加、体重減少及びしゃっくりがそれぞれ 3/9 例（33.3%）であった。

有害事象の発現件数は全体で 430 件であり、コホート 1（3 例、62 件）よりコホート 2（6 例、368 件）で多かった。

表 2.7.6.5-11:　治験期間中に発現した有害事象（SOC、PT 別）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		90mg/m^2/日 群		120mg/m^2/日 群		合計	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
対象例数		3		6		9	
発現例数		3 (100.0)	62	6 (100.0)	368	9 (100.0)	430
血液およびリンパ系障害		1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	貧血	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	発熱性好中球減少症	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
心臓障害		0 (0.0)	0	2 (33.3)	7	2 (22.2)	7
	不整脈	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	心房細動	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	洞性徐脈	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	上室性頻脈	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	頻脈	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
耳および迷路障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	回転性めまい	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
胃腸障害		3 (100.0)	5	6 (100.0)	23	9 (100.0)	28
	腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	上腹部痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口唇炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	便秘	3 (100.0)	4	5 (83.3)	9	8 (88.9)	13
	下痢	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	3 (33.3)	3
	悪心	1 (33.3)	1	3 (50.0)	5	4 (44.4)	6
	逆流性食道炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口内炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	嘔吐	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
全身障害および投与局所様態		1 (33.3)	1	6 (100.0)	28	7 (77.8)	29
	熱感	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	注射部位反応	0 (0.0)	0	3 (50.0)	4	3 (33.3)	4
	倦怠感	0 (0.0)	0	5 (83.3)	9	5 (55.6)	9
	浮腫	0 (0.0)	0	2 (33.3)	6	2 (22.2)	6
	疼痛	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	発熱	0 (0.0)	0	3 (50.0)	7	3 (33.3)	7
	注入に伴う反応	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	0	2 (33.3)	6	2 (22.2)	6
	蜂巣炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	4	1 (11.1)	4
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	3 (33.3)	3
	関節捻挫	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	擦過傷	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

表 2.7.6.5-11:　治験期間中に発現した有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		合計	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
臨床検査		3 (100.0)	51	6 (100.0)	247	9 (100.0)	298
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	2	2 (33.3)	8	4 (44.4)	10
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	4	4 (66.7)	4	6 (66.7)	8
	血中アルブミン減少	0 (0.0)	0	6 (100.0)	17	6 (66.7)	17
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中ブドウ糖増加	1 (33.3)	3	1 (16.7)	2	2 (22.2)	5
	血中免疫グロブリンＡ減少	2 (66.7)	2	6 (100.0)	6	8 (88.9)	8
	血中免疫グロブリンＧ減少	3 (100.0)	3	5 (83.3)	5	8 (88.9)	8
	血中免疫グロブリンＭ減少	1 (33.3)	1	4 (66.7)	4	5 (55.6)	5
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1	5 (83.3)	7	6 (66.7)	8
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血中尿素増加	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中尿酸増加	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (66.7)	2	5 (83.3)	17	7 (77.8)	19
	ＣＤ４リンパ球減少	3 (100.0)	3	5 (83.3)	5	8 (88.9)	8
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1	2 (33.3)	6	3 (33.3)	7
	尿中血陽性	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	ヘモグロビン減少	1 (33.3)	1	5 (83.3)	9	6 (66.7)	10
	リンパ球数減少	3 (100.0)	7	6 (100.0)	17	9 (100.0)	24
	好中球数減少	3 (100.0)	5	6 (100.0)	20	9 (100.0)	25
	好中球数増加	1 (33.3)	1	4 (66.7)	15	5 (55.6)	16
	血小板数減少	3 (100.0)	3	5 (83.3)	10	8 (88.9)	13
	総蛋白減少	0 (0.0)	0	5 (83.3)	14	5 (55.6)	14
	尿蛋白	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	赤血球数減少	0 (0.0)	0	5 (83.3)	8	5 (55.6)	8
	体重減少	0 (0.0)	0	3 (50.0)	4	3 (33.3)	4
	白血球数減少	3 (100.0)	8	6 (100.0)	27	9 (100.0)	35
	白血球数増加	2 (66.7)	2	4 (66.7)	14	6 (66.7)	16
	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (66.7)	2	2 (33.3)	6	4 (44.4)	8
代謝および栄養障害		1 (33.3)	1	4 (66.7)	10	5 (55.6)	11
	食欲減退	1 (33.3)	1	4 (66.7)	10	5 (55.6)	11
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	関節痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	筋力低下	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	筋骨格痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	顎痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-11:　治験期間中に発現した有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名 (MedDRA/J Ver 12.1)		90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		合計	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
神経系障害		1 (33.3)	1	2 (33.3)	2	3 (33.3)	3
	浮動性めまい	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	味覚異常	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	頭痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
精神障害		0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	不眠症	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
腎および尿路障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	水腎症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	腎尿細管障害	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	膣の炎症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (33.3)	1	5 (83.3)	12	6 (66.7)	13
	しゃっくり	0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	胸水	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	上気道の炎症	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2
	口腔咽頭不快感	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	0	3 (50.0)	8	3 (33.3)	8
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	湿疹	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	多汗症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	そう痒症	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	発疹	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	皮膚硬結	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
血管障害		1 (33.3)	1	3 (50.0)	7	4 (44.4)	8
	血管炎	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血管障害	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	ほてり	0 (0.0)	0	2 (33.3)	5	2 (22.2)	5

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 12-5

4)　grade 別有害事象の発現被験者数及び発現率

有害事象の発現頻度（grade 別発現例数）を表 2.7.6.5-12 に示す。

grade 3 以上の有害事象（CTCAE 分類）は、全 9 例に発現した。発現した有害事象のうち最も高い重篤度は、コホート 1 及びコホート 2 共に grade 4 であった。発現した grade 4 の有害事象はいずれも血液/骨髄のカテゴリーの事象であった。

grade 3 以上の血液/骨髄のカテゴリー以外の有害事象は、コホート 1 では、発熱性好中球減少（臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱）、IgA 低下、IgG 低下及び LDH 上昇がそれぞれ 1 例に発現した。コホート 2 では、血清カリウム値低下、尿潜血及び腰痛がそれぞれ 1 例に発現した。血液/骨髄のカテゴリー以外では grade 4 の有害事象は認められなかった。

grade 4 の血液/骨髄のカテゴリーの有害事象は、コホート 1 では、リンパ球減少が 3 例、CD4 陽性細胞数及び好中球/顆粒球がそれぞれ 1 例に発現した。コホート 2 では、リンパ球減少が 6 例、CD4 陽性細胞数及び好中球/顆粒球がそれぞれ 3 例、白血球が 1 例に発現した。grade 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-12:　有害事象の発現頻度（grade 別発現例数、CTCAE 別）

解析対象集団：FAS

事象名（CTCAE v3.0）		90mg/m²/日 群										120mg/m²/日 群									
カテゴリー	用語	発現例数	発現件数	Grade(例数)						発現率(%)		発現例数	発現件数	Grade(例数)						発現率(%)	
				<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5
対象例数		3										6									
発現例数		3	62	0	0	0	0	3	0	100.0	100.0	6	368	0	0	0	0	6	0	100.0	100.0
アレルギー/免疫		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
リンパ管		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	6	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	皮膚の変化　リンパ浮腫，静脈リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	6	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
感染		1	1	0	0	0	1	0	0	33.3	33.3	1	4	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	発熱性好中球減少（臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱）　(ANC＜1.0×109/L，発熱≧38.5℃)	1	1	0	0	0	1	0	0	33.3	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	感染-その他（カンジダ舌炎）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	4	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
筋骨格/軟部組織		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	2	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	筋骨格/軟部組織-その他（下肢筋力低下）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	筋骨格/軟部組織-その他（捻挫）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
血液/骨髄		3	30	0	0	0	0	3	0	100.0	100.0	6	126	0	0	0	0	6	0	100.0	100.0
	CD4陽性細胞数	3	3	0	0	0	2	1	0	100.0	100.0	5	5	0	0	0	2	3	0	83.3	83.3
	ヘモグロビン	1	1	0	0	1	0	0	0	33.3	0.0	5	9	0	2	3	0	0	0	83.3	0.0
	白血球	3	8	0	0	0	3	0	0	100.0	100.0	6	27	0	0	0	5	1	0	100.0	100.0
	リンパ球減少	3	7	0	0	0	0	3	0	100.0	100.0	6	17	0	0	0	0	6	0	100.0	100.0
	好中球/顆粒球（ANC/AGC）	3	5	0	0	0	2	1	0	100.0	100.0	6	20	0	0	0	3	3	0	100.0	100.0
	血小板	3	3	0	2	1	0	0	0	100.0	0.0	5	10	0	1	2	2	0	0	83.3	33.3
	血液/骨髄-その他（好中球数増加）	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	4	15	0	4	0	0	0	0	66.7	0.0
	血液/骨髄-その他（赤血球数減少）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	5	8	0	5	0	0	0	0	83.3	0.0
	血液/骨髄-その他（白血球数増加）	2	2	0	2	0	0	0	0	66.7	0.0	4	14	0	4	0	0	0	0	66.7	0.0
	血液/骨髄-その他（貧血）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-12:　有害事象の発現頻度（grade 別発現例数、CTCAE 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（CTCAE v3.0）		90mg/m²/日 群										120mg/m²/日 群									
カテゴリー	用語	発現例数	発現件数	Grade(例数)						発現率(%)		発現例数	発現件数	Grade(例数)						発現率(%)	
				<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5
消化管		3	7	0	2	1	0	0	0	100.0	0.0	6	31	0	4	2	0	0	0	100.0	0.0
	食欲不振	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	4	10	0	3	1	0	0	0	66.7	0.0
	便秘	3	4	0	2	1	0	0	0	100.0	0.0	5	9	0	3	2	0	0	0	83.3	0.0
	下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	3	0	2	1	0	0	0	50.0	0.0
	腹部膨満/鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	粘膜炎/口内炎（診察所見）-口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	悪心	1	1	0	0	1	0	0	0	33.3	0.0	3	5	0	3	0	0	0	0	50.0	0.0
	味覚変化(味覚障害)	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
症候群		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	感冒様症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
神経		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	2	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	2	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
腎/泌尿生殖器		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	2	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	腎/泌尿生殖器-その他（右側水腎症）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	腎/泌尿生殖器-その他（両側尿細管障害）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
性/生殖機能		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	腟粘膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
全身症状		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	5	27	0	3	2	0	0	0	83.3	0.0
	疲労（無力，嗜眠，倦怠感）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	5	9	0	4	1	0	0	0	83.3	0.0
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	7	0	2	1	0	0	0	50.0	0.0
	不眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	4	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	発汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	4	0	3	0	0	0	0	50.0	0.0
	全身症状-その他（Infusion reaction）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	全身症状-その他（全身熱感など）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-12:　有害事象の発現頻度（grade 別発現例数、CTCAE 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（CTCAE v3.0）		90mg/m²/日 群										120mg/m²/日 群									
カテゴリー	用語	発現例数	発現件数	Grade（例数）						発現率（%）		発現例数	発現件数	Grade（例数）						発現率（%）	
				<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5
代謝/臨床検査値		3	21	0	2	0	1	0	0	100.0	33.3	6	118	0	3	2	1	0	0	100.0	16.7
	血清アルブミン値の低下（低アルブミン血症）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	6	17	0	4	2	0	0	0	100.0	0.0
	アルカリフォスファターゼ	2	2	0	2	0	0	0	0	66.7	0.0	2	6	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	ALT，SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	2	2	0	2	0	0	0	0	66.7	0.0	2	8	0	1	1	0	0	0	33.3	0.0
	AST，SGOT（血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	2	4	0	2	0	0	0	0	66.7	0.0	4	4	0	4	0	0	0	0	66.7	0.0
	ビリルビン（高ビリルビン血症）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	3	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	GGT （γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	2	6	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	血糖値上昇(高血糖)	1	3	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	1	2	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	血清カリウム値低下(低カリウム血症)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	6	0	2	0	1	0	0	50.0	16.7
	タンパク尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	3	0	1	1	0	0	0	33.3	0.0
	血清ナトリウム値低下(低ナトリウム血症)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	血清尿酸値上昇(高尿酸血症)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	3	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（BUN上昇）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	3	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（CRP上昇）	2	2	0	1	1	0	0	0	66.7	0.0	5	17	0	5	0	0	0	0	83.3	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（IgA低下）	2	2	0	1	0	1	0	0	66.7	33.3	6	6	0	5	1	0	0	0	100.0	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（IgG低下）	3	3	0	2	0	1	0	0	100.0	33.3	5	5	0	4	1	0	0	0	83.3	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（IgM低下）	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	4	4	0	4	0	0	0	0	66.7	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（LDH上昇）	1	1	0	0	0	1	0	0	33.3	33.3	5	7	0	5	0	0	0	0	83.3	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（総蛋白低下）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	5	14	0	5	0	0	0	0	83.3	0.0
	代謝/臨床検査値-その他（尿潜血）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	3	0	1	0	1	0	0	33.3	16.7
内分泌		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	5	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	ほてり（顔面潮紅）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	5	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-12:　有害事象の発現頻度（grade 別発現例数、CTCAE 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（CTCAE v3.0）		90mg/m²/日 群										120mg/m²/日 群									
カテゴリー	用語	発現例数	発現件数	Grade（例数）						発現率（%）		発現例数	発現件数	Grade（例数）						発現率（%）	
				<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade3-5
肺/上気道		1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	5	11	0	4	1	0	0	0	83.3	0.0
	吃逆（しゃっくり）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	6	0	3	0	0	0	0	50.0	0.0
	胸水（非悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	2	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	肺/上気道-その他（咽頭不快など）	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	2	3	0	1	1	0	0	0	33.3	0.0
皮膚科/皮膚		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	4	15	0	3	1	0	0	0	66.7	0.0
	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	硬結/線維化（皮膚および皮下組織）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	注射部位の反応/血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	4	0	3	0	0	0	0	50.0	0.0
	掻痒症/掻痒	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	3	0	2	0	0	0	0	33.3	0.0
	皮疹/落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	皮膚科/皮膚-その他（発赤など）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	3	5	0	3	0	0	0	0	50.0	0.0
不整脈		0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	2	7	0	1	1	0	0	0	33.3	0.0
	上室性および結節性不整脈-洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	上室性および結節性不整脈-発作性上室性頻拍（二段脈）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	上室性および結節性不整脈-発作性心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	2	0	0	1	0	0	0	16.7	0.0
	上室性および結節性不整脈-頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	2	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	不整脈-その他（不整脈(結滞)）	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
疼痛		1	2	0	0	1	0	0	0	33.3	0.0	4	9	0	3	0	1	0	0	66.7	16.7
	疼痛-咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-腰痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	0	0	1	0	0	16.7	16.7
	疼痛-左顎下痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-左季肋部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-左膝痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-疼痛	1	1	0	0	1	0	0	0	33.3	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	疼痛-臀部疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0
	疼痛-その他（血管痛）	1	1	0	1	0	0	0	0	33.3	0.0	1	1	0	1	0	0	0	0	16.7	0.0

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 12-7

5)　治験薬との関連性別有害事象

治験薬との関連性別の有害事象（MedDRA SOC、PT 別）を表 2.7.6.5-13 に示す。

すべての有害事象の治験薬との関連性別の内訳は、関連なし 83 件、関連あり 347 件であり、すべての被験者に「関連あり」の有害事象が発現した（9/9 例）。

主な「関連あり」の有害事象（発現率 30%以上の有害事象を MedDRA PT に従い頻度順に示す）は、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ 9/9 例（100.0%）、便秘、血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン G 減少、CD4 リンパ球減少及び血小板数減少がそれぞれ 8/9 例（88.9%）、C-反応性蛋白増加が 7/9 例（77.8%）、血中アルブミン減少及びヘモグロビン減少がそれぞれ 6/9 例（66.7%）、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中免疫グロブリン M 減少、血中乳酸脱水素酵素増加、赤血球数減少及び食欲減退が 5/9 例（55.6%）、悪心、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、総蛋白減少及び血中アルカリホスファターゼ増加がそれぞれ 4/9 例（44.4%）、注射部位反応、発熱、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び体重減少が 3/9 例（33.3%）であった。

「関連あり」の有害事象の発現件数は全体で 347 件であり、コホート 1（3 例、54 件）よりコホート 2（6 例、293 件）で多かった。

表 2.7.6.5-13:　治験薬との関連性別有害事象（SOC、PT 別）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		関連なし						関連あり					
SOC	PT	90mg/m^2/日 群		120mg/m^2/日 群		計		90mg/m^2/日 群		120mg/m^2/日 群		計	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
対象例数		3		6		9		3		6		9	
発現例数		0 (0.0)	8	0 (0.0)	75	0 (0.0)	83	3 (100.0)	54	6 (100.0)	293	9 (100.0)	347
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	貧血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
心臓障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	7	2 (22.2)	7
	不整脈	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	心房細動	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	洞性徐脈	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	上室性頻脈	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	頻脈	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
耳および迷路障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	回転性めまい	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
胃腸障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	3 (100.0)	5	6 (100.0)	22	9 (100.0)	27
	腹部膨満	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	上腹部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口唇炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	便秘	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	4	5 (83.3)	9	8 (88.9)	13
	下痢	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2
	悪心	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	5	4 (44.4)	6
	逆流性食道炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口内炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	嘔吐	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

表 2.7.6.5-13:　治験薬との関連性別有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		関連なし						関連あり					
SOC	PT	90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計		90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
全身障害および投与局所様態		1 (33.3)	1	1 (16.7)	8	2 (22.2)	9	0 (0.0)	0	5 (83.3)	20	5 (55.6)	20
	熱感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	注射部位反応	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (50.0)	4	3 (33.3)	4
	倦怠感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	5 (83.3)	8	5 (55.6)	8
	浮腫	0 (0.0)	0	1 (16.7)	5	1 (11.1)	5	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	疼痛	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	発熱	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	注入に伴う反応	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	6	2 (22.2)	6
	蜂巣炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	4	1 (11.1)	4
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	3 (33.3)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	関節捻挫	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	擦過傷	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査		0 (0.0)	7	0 (0.0)	50	0 (0.0)	57	3 (100.0)	44	6 (100.0)	197	9 (100.0)	241
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	2 (66.7)	2	2 (33.3)	7	4 (44.4)	9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	2 (66.7)	4	3 (50.0)	3	5 (55.6)	7
	血中アルブミン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	0 (0.0)	4	0 (0.0)	0	6 (100.0)	13	6 (66.7)	13
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中ブドウ糖増加	1 (33.3)	3	1 (16.7)	2	2 (22.2)	5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2	6 (100.0)	6	8 (88.9)	8
	血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	3	5 (83.3)	5	8 (88.9)	8
	血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	4 (66.7)	4	5 (55.6)	5

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-13:　治験薬との関連性別有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		関連なし						関連あり					
SOC	PT	90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計		90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1	0 (0.0)	1	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	5 (83.3)	6	5 (55.6)	6
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血中尿素増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血中尿酸増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	0 (0.0)	3	2 (66.7)	2	5 (83.3)	14	7 (77.8)	16
	ＣＤ４リンパ球減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	3	5 (83.3)	5	8 (88.9)	8
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	2 (33.3)	6	3 (33.3)	7
	尿中血陽性	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	1 (33.3)	1	5 (83.3)	8	6 (66.7)	9
	リンパ球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	7	6 (100.0)	17	9 (100.0)	24
	好中球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	5	6 (100.0)	20	9 (100.0)	25
	好中球数増加	1 (33.3)	1	4 (66.7)	15	5 (55.6)	16	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血小板数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	3	5 (83.3)	10	8 (88.9)	13
	総蛋白減少	0 (0.0)	0	1 (16.7)	4	1 (11.1)	4	0 (0.0)	0	4 (66.7)	10	4 (44.4)	10
	尿蛋白	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	赤血球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	5 (83.3)	8	5 (55.6)	8
	体重減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (50.0)	4	3 (33.3)	4
	白血球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	3 (100.0)	8	6 (100.0)	26	9 (100.0)	34
	白血球数増加	2 (66.7)	2	4 (66.7)	14	6 (66.7)	16	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2	2 (33.3)	6	4 (44.4)	8
代謝および栄養障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	1 (33.3)	1	4 (66.7)	9	5 (55.6)	10
	食欲減退	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	1 (33.3)	1	4 (66.7)	9	5 (55.6)	10

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-13:　治験薬との関連性別有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		関連なし						関連あり					
SOC	PT	90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計		90mg/m²/日 群		120mg/m²/日 群		計	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	3 (50.0)	4	3 (33.3)	4
	関節痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	筋力低下	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	筋骨格痛	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	顎痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
神経系障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	浮動性めまい	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	味覚異常	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
精神障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	不眠症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
腎および尿路障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	水腎症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	腎尿細管障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	膣の炎症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	1 (33.3)	1	5 (83.3)	10	6 (66.7)	11
	しゃっくり	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	胸水	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	上気道の炎症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2
	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

表 2.7.6.5-13:　治験薬との関連性別有害事象（SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：FAS

事象名（MedDRA/J Ver 12.1）		関連なし						関連あり					
SOC	PT	90mg/m^2/日 群		120mg/m^2/日 群		計		90mg/m^2/日 群		120mg/m^2/日 群		計	
		例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
皮膚および皮下組織障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	3 (50.0)	6	3 (33.3)	6
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	湿疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	多汗症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	そう痒症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	発疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	皮膚硬結	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
血管障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	5	1 (11.1)	5	1 (33.3)	1	2 (33.3)	2	3 (33.3)	3
	血管炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血管障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	ほてり	0 (0.0)	0	2 (33.3)	5	2 (22.2)	5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-8

6) 血液毒性の有害事象

血液毒性の発現率を表 2.7.6.5-14 に示す。

全 9 例に血液毒性が発現した。すべて治験薬と「関連あり」の有害事象であった。

発現した血液毒性（CTCAE 分類）は、白血球、リンパ球減少及び好中球/顆粒球がそれぞれ 9/9 例（100.0%）、血小板が 8/9 例（88.9%）、ヘモグロビンが 6/9 例（66.7%）、血液/骨髄-その他（赤血球数減少）が 5/9 例（55.6%）であった。ヘモグロビン及び血液/骨髄-その他（赤血球数減少）はコホート 1 に比べてコホート 2 で発現率が高かった。

発現した主な血液毒性に関する有害事象のうち、grade 4 の有害事象（CTCAE 分類）は、コホート 1 では、リンパ球減少が 3/3 例（100.0%）、好中球/顆粒球が 1/3 例（33.3%）であり、コホート 2 では、リンパ球減少が 6/6 例（100.0%）、好中球/顆粒球が 3/6 例（50.0%）、白血球が 1/6 例（16.7%）であった。このうち、血液/骨髄-その他（赤血球数減少）で 3 例（被験者番号 2-2、2-3、2-5）、ヘモグロビンで 2 例（2-3、2-5）、白血球で 2 例（1-1、1-2）、好中球/顆粒球で 2 例（1-2、2-3）及び血小板で 1 例（2-6）が未回復であったが、その他の有害事象が発現した被験者は回復するか当該有害事象が軽快した。

表 2.7.6.5-14:　有害事象（血液毒性の発現率）

解析対象集団：FAS

有害事象		関連なし			関連あり		
	有害事象名（CTCAE）	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
対象例数		3	6	9	3	6	9
血液毒性	ヘモグロビン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	6 (66.7)
	白血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
	リンパ球減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
	好中球/顆粒球（ANC/AGC）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
	血小板	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)
	血液/骨髄-その他（赤血球数減少）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	5 (55.6)

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-9

7) 非血液毒性の有害事象

非血液毒性（有害事象）の発現率を表 2.7.6.5-15 に示す。

コホート 1 では、CD4 陽性細胞数、便秘及び IgG 低下が全 3 例に認められ、コホート 2 では、CD4 陽性細胞数、疲労、便秘、血清アルブミン値の低下、CRP 上昇、IgA 低下、IgG 低下及び LDH 上昇が 6 例中 5 例以上に認められた。

表 2.7.6.5-15:　有害事象（非血液毒性の発現率）

解析対象集団：FAS

有害事象		関連なし			関連あり		
	有害事象名（CTCAE）	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
対象例数		3	6	9	3	6	9
非血液毒性	血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	CD4陽性細胞数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)
	血液/骨髄-その他（好中球数増加）	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血液/骨髄-その他（白血球数増加）	2 (66.7)	4 (66.7)	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血液/骨髄-その他（貧血）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	上室性および結節性不整脈-洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	上室性および結節性不整脈-発作性上室性頻拍（二段脈）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	上室性および結節性不整脈-発作性心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	上室性および結節性不整脈-頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	不整脈-その他（不整脈(結滞)）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	疲労（無力，嗜眠，倦怠感）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	5 (55.6)
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (33.3)
	不眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)
	発汗	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (33.3)
	全身症状-その他（Infusion reaction）	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身症状-その他（全身熱感など）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	硬結/線維化（皮膚および皮下組織）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	注射部位の反応/血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (33.3)
	掻痒症/掻痒	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	皮疹/落屑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	皮膚科/皮膚-その他（発赤など）	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	ほてり（顔面潮紅）	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

表 2.7.6.5-15:　有害事象（非血液毒性の発現率）（続き）

解析対象集団：FAS

有害事象		関連なし			関連あり		
	有害事象名（CTCAE）	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
非血液毒性	食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)
	下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)
	腹部膨満/鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	粘膜炎/口内炎（診察所見）-口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)
	味覚変化(味覚障害)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	発熱性好中球減少（臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱）（ANC＜1.0×109/L，発熱≧38.5℃）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
	感染-その他（カンジダ舌炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	皮膚の変化　リンパ浮腫，静脈リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	血清アルブミン値の低下（低アルブミン血症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (66.7)
	アルカリフォスファターゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)
	ALT，SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)
	AST，SGOT（血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)
	ビリルビン（高ビリルビン血症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)
	GGT （γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)
	血糖値上昇(高血糖)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血清カリウム値低下(低カリウム血症)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (33.3)
	タンパク尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)
	血清ナトリウム値低下(低ナトリウム血症)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血清尿酸値上昇(高尿酸血症)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

表 2.7.6.5-15:　有害事象（非血液毒性の発現率）（続き）

解析対象集団：FAS

有害事象		関連なし			関連あり		
	有害事象名（CTCAE）	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計	90mg/m^2/日 群	120mg/m^2/日 群	計
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
非血液毒性	代謝/臨床検査値-その他（BUN上昇）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	代謝/臨床検査値-その他（CRP上昇）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 66.7）	5（ 83.3）	7（ 77.8）
	代謝/臨床検査値-その他（IgA低下）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 66.7）	6（100.0）	8（ 88.9）
	代謝/臨床検査値-その他（IgG低下）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	3（100.0）	5（ 83.3）	8（ 88.9）
	代謝/臨床検査値-その他（IgM低下）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 33.3）	4（ 66.7）	5（ 55.6）
	代謝/臨床検査値-その他（LDH上昇）	1（ 33.3）	0（ 0.0）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	5（ 83.3）	5（ 55.6）
	代謝/臨床検査値-その他（総蛋白低下）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	4（ 66.7）	4（ 44.4）
	代謝/臨床検査値-その他（尿潜血）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	2（ 33.3）	2（ 22.2）
	筋骨格/軟部組織-その他（下肢筋力低下）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	筋骨格/軟部組織-その他（捻挫）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	めまい	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-咽頭痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-腰痛	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	疼痛-左顎下痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-左季肋部痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-左膝痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-頭痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-背部痛	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	疼痛-疼痛	1（ 33.3）	0（ 0.0）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	疼痛-臀部疼痛	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
	疼痛-その他（血管痛）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 33.3）	1（ 16.7）	2（ 22.2）
	吃逆（しゃっくり）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）	0（ 0.0）	2（ 33.3）	2（ 22.2）
	胸水（非悪性）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	肺/上気道-その他（咽頭不快など）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 33.3）	2（ 33.3）	3（ 33.3）
	腎/泌尿生殖器-その他（右側水腎症）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	腎/泌尿生殖器-その他（両側尿細管障害）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	腟粘膜炎	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）
	感冒様症候群	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	1（ 16.7）	1（ 11.1）

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-10

8)　死亡

死亡例はなかった。

9)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.5-16 に示す。

重篤な有害事象が 1/9 例（11.1%）に認められ、その内容は倦怠感及び発熱であった。これらの事象は、治験薬との因果関係はなしと判定された。詳細を以下に叙述する。

【症例番号】2-4
【年齢】6[redacted]歳
【性別】男性
【診断名】Mantle cell lymphoma
【コホート】コホート 2（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 120 mg/m^2/日）
【投与開始日】20[redacted]年 7 月 14 日
【投与終了日】＊同年 10 月 7 日
【MedDRA 事象名（医師記載有害事象名）】倦怠感（倦怠感）、発熱（発熱）
【CTCAE 事象名】疲労（無力、嗜眠、倦怠感）、
発熱（ANC＜1.0×10^9/L と定義される好中球数減少がない場合）
【発現日】＊同年 10 月 23 日
【転帰（転帰確認日）】回復（＊同年 11 月 4 日）
【臨床経過】

20[redacted]年 7 月 14 日に第 1 サイクル開始。8 月 4 日に第 2 サイクル開始。8 月 25 日に第 3 サイクル開始。10 月 5 日に第 4 サイクル開始。いずれのサイクルでも、投与中に著変なし。10 月 13 日、臨床検査値及び全身状態安定（体温 36.8°C、白血球数 3200/μL、好中球数 2688/μL、リンパ球数 32/μL、CRP 0.16 mg/dL）で退院となる。10 月 14 日、本人測定にて体温 37.8°C。10 月 15 日、血尿にて泌尿器科を受診。腹部エコー上腎症認めず、第 3 サイクルでも認めたエピソードと同様との診断により、アドナ錠及びフロモックス内服にて経過観察。その後、本人自宅測定での体温が、10 月 17 日 39°C、10 月 18 日 39.1°C、10 月 20 日、38.5°C と高値。10 月 21 日、外来受診（体温 37.6°C、白血球数 2300/μL、好中球数 2001/μL、リンパ球数 115/μL、CRP 3.76 mg/dL）。胸部 X 線及び心電図検査を実施するも肺炎所見なし。肝・腎機能問題なし。フロモックス錠と解熱剤頓服（振戦増強との患者希望によりロキソニン錠からカロナール錠に変更）継続し、ポタコール R 輸液後自宅にて経過観察。10 月 23 日、本人自宅測定で体温 39.5°C。来院後検査で、白血球数 1200/μL、好中球数 774/μL、リンパ球数 307/μL、CRP 2.74 mg/dL。持続加療を要するため入院。10 月 24 日から 11 月 2 日に 24 時間補液及び抗生剤を静注し、発熱時にはカロナール錠頓服にて経過観察。体温は 10 月 24 日に 39.5°C、11 月 1 日に 37.6°C。11 月 2 日の体温 37.3°C で、徐々に体温低下傾向を認め、補液を 1 日 1 回に減量。11 月 3 日から 11 月 9 日、1 日 1 回の補液及び抗生剤の静注にて観察し、11 月 4 日に体温 36°C 台に低下しその後も発熱みられず、11 月 10 日に補液及び抗生剤投与

＊新薬承認情報提供時に置換えた

を終了。11 月 19 日、臨床検査値及びバイタルサイン安定にて自宅療養可能と判断し、退院。

治験責任医師は、本事象を偶発的な感染症が原因と考え、治験薬との関連性はないと判定した。

表 2.7.6.5-16:　重篤な有害事象一覧

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m^2/日)	被験者番号	医療機関名	性別	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	P.S.	有害事象名 (MedDRA 基本語)	有害事象名 (CTCAE v3.0)	Grade	処置		転帰	治験薬との関連性
											併用薬/療法	その他		
120	2-4	京都府立医科大学附属病院	男性	6[redacted]	1[redacted].[redacted]	5[redacted].[redacted]	0	倦怠感	疲労（無力，嗜眠，倦怠感）	Grade1	無	-	回復	関連性なし
								発熱	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	Grade2	有	-	回復	関連性なし

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

CSR 表 12-11

10) 他の重要な有害事象

重要な有害事象として、体重減少及び注射部位反応がそれぞれ 3/9 例（33.3%）、血管障害が 2/9 例（22.2%）、発熱性好中球減少症、口腔カンジダ症、発疹及び不整脈がそれぞれ 1/9 例（11.1%）に認められた。これらの有害事象は回復あるいは軽快した。

11) 臨床検査値

grade 3 以上の臨床検査値の異常を表 2.7.6.5-17 に示す。

grade 3 以上の臨床検査値異常のうち、血液/骨髄のカテゴリー以外の有害事象（CTCAE 分類、頻度順）は、低カリウム血症、IgA 低下、IgG 低下、LDH 上昇及び尿潜血がそれぞれ 1/9 例（11.1%）であった。血液/骨髄のカテゴリー以外の有害事象はいずれも grade 3 以下であった。

また、grade 4 以上の臨床検査値異常は血液/骨髄のカテゴリーのみで認められ、リンパ球減少が 9/9 例（100%）、CD4 陽性細胞数及び好中球/顆粒球が 4/9 例（44.4%）、白血球が 1/9 例（11.1%）であった。血液/骨髄のカテゴリーの有害事象はいずれも grade 4 以下であった。

表 2.7.6.5-17:　grade 3 以上の臨床検査値異常

解析対象集団：FAS

有害事象名(CTCAE)	合計				90mg/m²/日 群				120mg/m²/日 群			
	発現例数(%)	内訳			発現例数(%)	内訳			発現例数(%)	内訳		
	Grade3以上	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3以上	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3以上	Grade3	Grade4	Grade5
対象例数	9				3				6			
CD4陽性細胞数	8 (88.9)	4	4	0	3 (100.0)	2	1	0	5 (83.3)	2	3	0
白血球	9 (100.0)	8	1	0	3 (100.0)	3	0	0	6 (100.0)	5	1	0
リンパ球減少	9 (100.0)	0	9	0	3 (100.0)	0	3	0	6 (100.0)	0	6	0
好中球/顆粒球（ANC/AGC）	9 (100.0)	5	4	0	3 (100.0)	2	1	0	6 (100.0)	3	3	0
血小板	2 (22.2)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0
血清カリウム値低下(低カリウム血症)	1 (11.1)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
代謝/臨床検査値-その他（IgA低下）	1 (11.1)	1	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0
代謝/臨床検査値-その他（IgG低下）	1 (11.1)	1	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0
代謝/臨床検査値-その他（LDH上昇）	1 (11.1)	1	0	0	1 (33.3)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0
代謝/臨床検査値-その他（尿潜血）	1 (11.1)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0

※コホート 1（表記：90 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m²/日）
※コホート 2（表記：120 mg/m²/日群）：リツキシマブ 375 mg/m²＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m²/日）

CSR 表 12-12

12) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に重要なバイタルサインの変動、心電図所見及び身体的所見の異常は認められなかった。投与前と比較して総合効果判定時に P.S.が悪化した症例はなかった。

2.7.6.5.8 結論

再発・難治性の中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、リツキシマブ（375 mg/m²）併用時の本剤（90 mg/m²/日あるいは 120 mg/m²/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与を行った場合の安全性及び第Ⅱ相臨床試験における推奨投与量を検討した。あわせて、抗腫瘍効果並びにベンダムスチン未変化体の薬物動態についても副次的に検討した。

主要評価項目として設定した投与制限毒性の発現は認められなかった。有害事象はすべての被験者（9 例）に発現したが、死亡例は認められず、重篤な有害事象（1 例に 2 件）はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重要な有害事象はいずれも回復あるいは軽快しており、中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者への本剤（90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）の 3 週ごと投与法の安全性が示された。

コホート 2（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 120 mg/m^2/日）の 4 例が CR、コホート 1（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 90 mg/m^2/日）の 1 例及びコホート 2 の 1 例が PR と判定され、総合効果の奏効率（PR 以上と判定された判定された被験者の割合）は、コホート 1 で 50.0%（1/2 例）、コホート 2 で 100%（5/5 例）であった。コホート 2 では 4 例が総合効果 CR と判定され、CR と判定された被験者の割合は 80.0%（4/5 例）であった。コホート 2 で高い抗腫瘍効果が認められた。

コホート 1 及びコホート 2 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（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、用量に依存して増加した。T_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量によらずほぼ一定であり、SyB L-0501 の未変化体は速やかに血漿中から消失した。

以上より、リツキシマブ（375 mg/m^2）併用時の本剤（90 mg/m^2/日あるいは 120 mg/m^2/日）の 3 週ごとの投与では、再発・難治性の中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対し、いずれの投与群でも忍容性が示され有効性が示唆された。いずれのコホートでも DLT は発現せず、第 II 相臨床試験における推奨投与量は、繰り返し投与が可能であり、高い有効性が期待できることから、リツキシマブ（375 mg/m^2）と本剤（120 mg/m^2/日）の 3 週ごと併用投与とすることが適切と判断した。

報告書作成日：20■年■月■日

2.7.6.5　付録

(1)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象の詳細を以下に叙述した。

【症例番号】2-4
【年齢】6■歳
【性別】男性
【診断名】Mantle cell lymphoma
【コホート】コホート 2（リツキシマブ 375 mg/m^2＋SyB L-0501 120 mg/m^2/日）
【投与開始日】20■年 7 月 14 日
【投与終了日】＊同年 10 月 7 日
【MedDRA 事象名（医師記載有害事象名）】倦怠感（倦怠感）、発熱（発熱）
【CTCAE 事象名】疲労（無力、嗜眠、倦怠感）、
発熱（ANC＜1.0×10^9/L と定義される好中球数減少がない場合）
【発現日】＊同年 10 月 23 日
【転帰（転帰確認日）】回復（＊同年 11 月 4 日）
【臨床経過】

20■年 7 月 14 日に第 1 サイクル開始。8 月 4 日に第 2 サイクル開始。8 月 25 日に第 3 サイクル開始。10 月 5 日に第 4 サイクル開始。いずれのサイクルでも、投与中に著変なし。10 月 13 日、臨床検査値及び全身状態安定（体温 36.8℃、白血球数 3200/μL、好中球数 2688/μL、リンパ球数 32/μL、CRP 0.16 mg/dL）で退院となる。10 月 14 日、本人測定にて体温 37.8℃。10 月 15 日、血尿にて泌尿器科を受診。腹部エコー上腎症認めず、第 3 サイクルでも認めたエピソードと同様との診断により、アドナ錠及びフロモックス内服にて経過観察。その後、本人自宅測定での体温が、10 月 17 日 39℃、10 月 18 日 39.1℃、10 月 20 日、38.5℃と高値。10 月 21 日、外来受診（体温 37.6℃、白血球数 2300/μL、好中球数 2001/μL、リンパ球数 115/μL、CRP 3.76 mg/dL）。胸部 X 線及び心電図検査を実施するも肺炎所見なし。肝・腎機能問題なし。フロモックス錠と解熱剤頓服（振戦増強との患者希望によりロキソニン錠からカロナール錠に変更）継続し、ポタコール R 輸液後自宅にて経過観察。10 月 23 日、本人自宅測定で体温 39.5℃。来院後検査で、白血球数 1200/μL、好中球数 774/μL、リンパ球数 307/μL、CRP 2.74 mg/dL。持続加療を要するため入院。10 月 24 日から 11 月 2 日に 24 時間補液及び抗生剤を静注し、発熱時にはカロナール錠頓服にて経過観察。体温は 10 月 24 日に 39.5℃、11 月 1 日に 37.6℃。11 月 2 日の体温 37.3℃で、徐々に体温低下傾向を認め、補液を 1 日 1 回に減量。11 月 3 日から 11 月 9 日、1 日 1 回の補液及び抗生剤の静注にて観察し、11 月 4 日に体温 36℃台に低下しその後も発熱みられず、11 月 10 日に補液及び抗生剤投与を終了。11 月 19 日、臨床検査値及びバイタルサイン安定にて自宅療養可能と判断し、退院。

治験責任医師は、本事象を偶発的な感染症が原因と考え、治験薬との関連性はないと判定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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[redacted]年 12 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 16 日～2012 年 6 月 7 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。

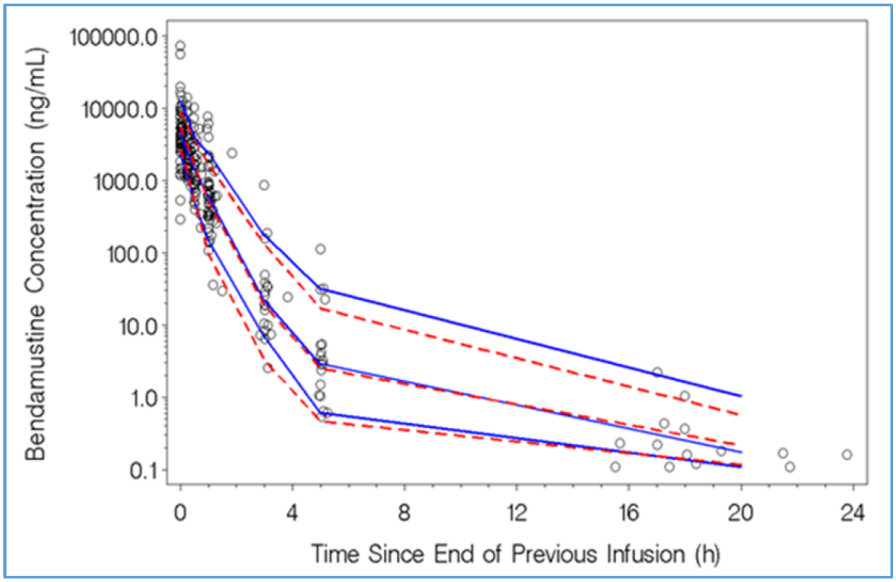


図 2.7.6.6.1　Study C18083/3070 におけるリツキシマブ併用時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度及び中央値、10 及び 90 パーセンタイルとベンダムスチン単独投与時の母集団薬物動態モデルより推定したベンダムスチン濃度の中央値、10 及び 90 パーセンタイル予測値推移曲線。

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。

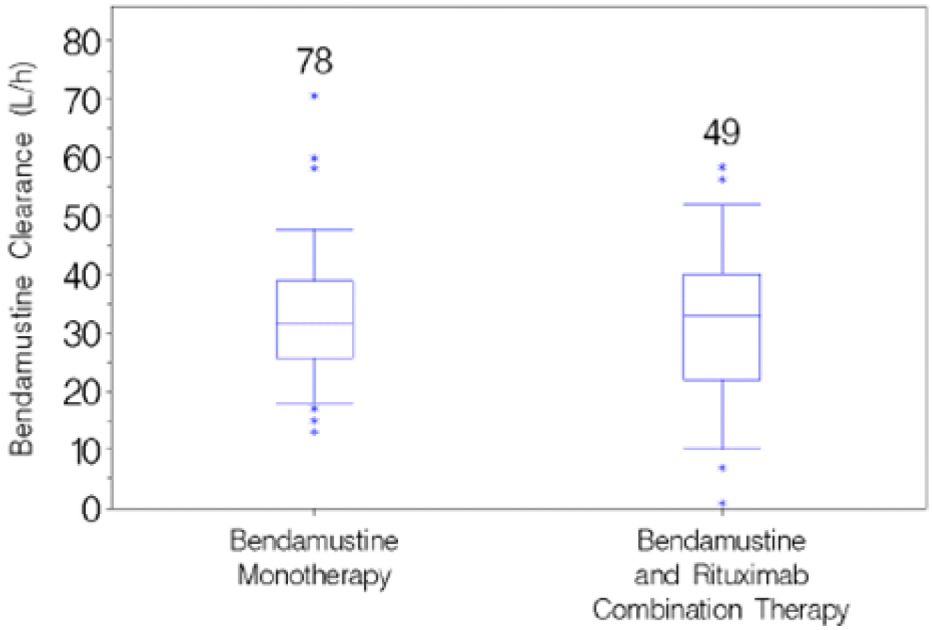


図 2.7.6.6-2　ベンダムスチン塩酸塩単独投与及びリツキシマブとの併用投与におけるベンダムスチンクリアランスの個人別ベイズ推定値の箱髭図

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

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。

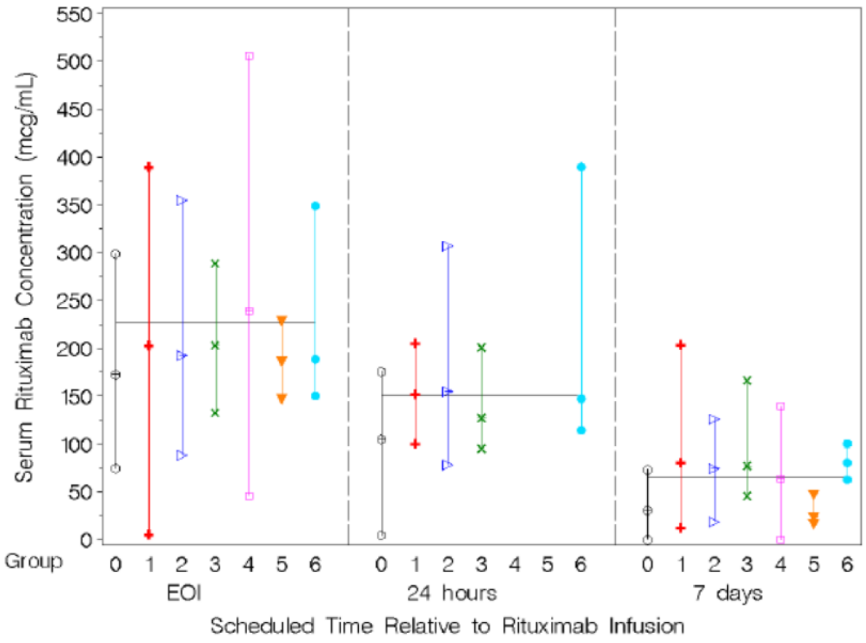


図 2.7.6.6-3　本試験（Study C18083/3070、本剤併用）及び文献データ（リツキシマブ単独投与）におけるリツキシマブ血清中濃度実測値

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.x.x.x.x 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.x.x.x.x 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（ΔQTc,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。

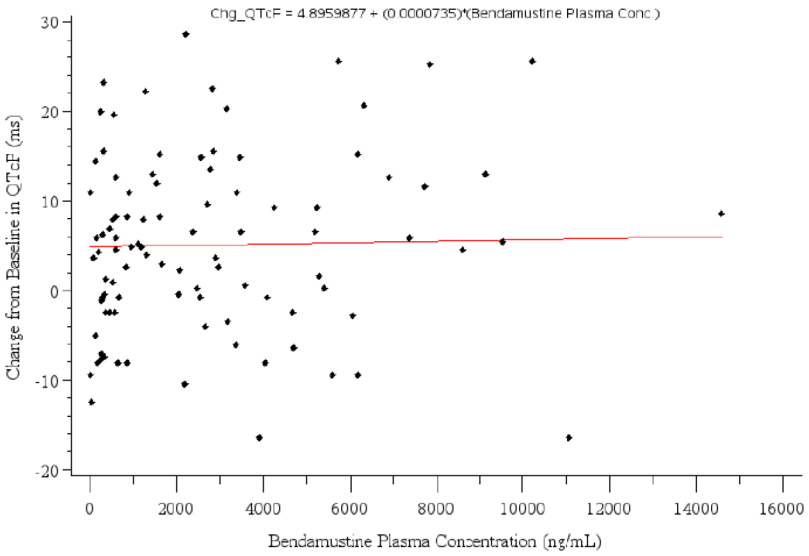


図 2.7.6.6.4　ベンダムスチン血漿中濃度
ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

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。

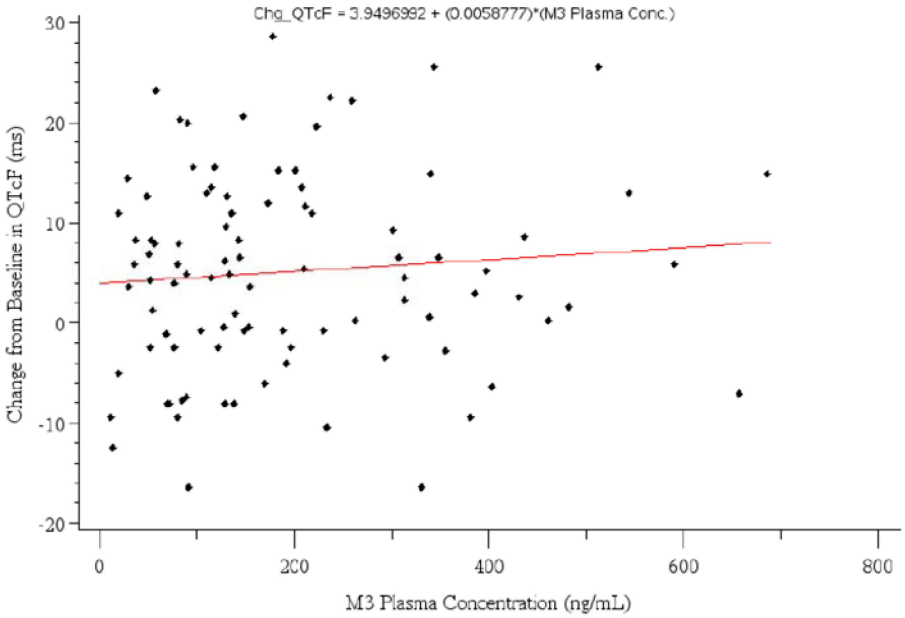


図 2.7.6.6.5 代謝物 M3 血漿中濃度-ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

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（ΔQTc,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。