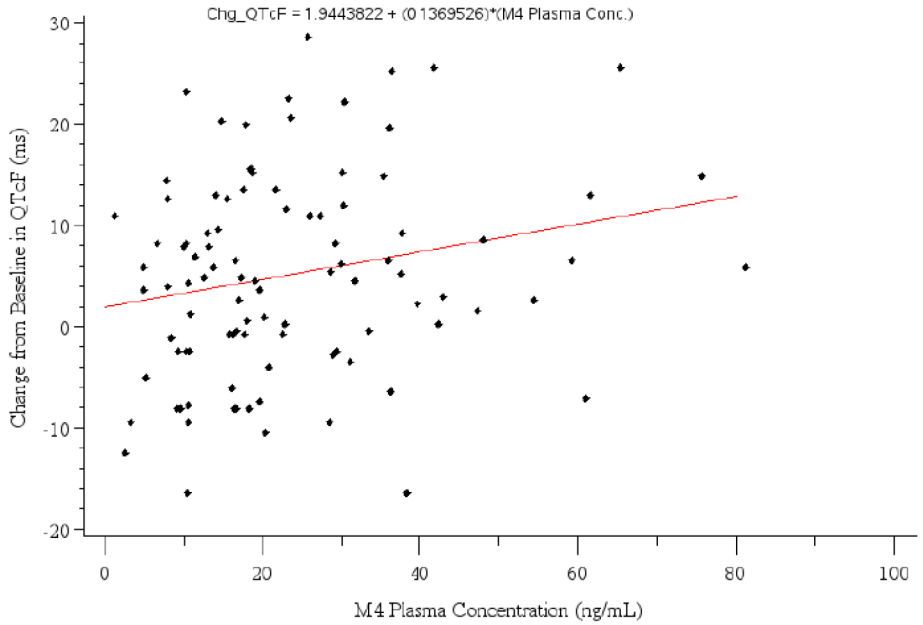


図 2.7.6.6.6 代謝物 M4 血漿中濃度-ベースラインからの QTcF 間隔変動値(ms)の相関、回帰直線

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

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

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

2.7.6.6.7.8 その他の安全性関連所見

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

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

表 2.7.6.6-25　ECOG PS（安全性解析対象集団）

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

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

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

2.7.6.6.8　結論

53 例の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に対して、心室再分極を評価した結果、QTcF 間隔への影響はごく僅かであり、重大な有害事象につながる可能性は低いと考えられた。

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

本治験において BR 療法を施行された低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者は、高い CR 率と奏効率を示し、有効性と安全性が確認された。骨髄抑制作用は予測された範囲内であり、重度の非血液毒性は比較的少なかった。

これらの結果は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に対する初回治療として、BR 療法が治療選択肢となることを支持するものであった。

2.7.6.6.9 参考文献

Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1998;9(9):995-1001.

Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al. Rituximab (IDEC-C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. Ther Drug Monit 2000;22(3):295-301.

Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, et al. A sequence of immuno-chemotherapy with Rituximab, mobilization of in vivo purged stem cells, high-dose chemotherapy and autotransplant is an effective and non-toxic treatment for advanced follicular and mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2002;116(1):229-35.

Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit 2005;27(6):785-92.

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.7　2006001 試験

2.7.6.7.1　試験方法の要約

2006001 試験は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する SyB L-0501（本剤）の耐容性、薬物動態及び抗腫瘍効果について検討する多施設共同研究による第 1 相オープン試験（段階的増量法）である。試験方法の要約を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1:　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	2006001
治験課題名	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、塩酸ベンダムスチン（SyB L-0501 : 90 又は 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耐容性、薬物動態及び抗腫瘍効果の検討を目的とした多施設共同試験（略称 : SyB L-0501 第 1 相臨床試験）
開発の相	第 1 相
治験の目的	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本剤の耐容性を調査し、第 2 相臨床試験での推奨投与量を推定すること。更に、本剤の薬物動態及び抗腫瘍効果について検討すること。
治験デザイン	多施設共同研究によるオープン試験（段階的増量法）
治験の対象	既治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者
組入れ基準	選択基準 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。但し、性別は不問とした。: 1. 組織診により、以下に定義された低悪性度 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。 ・ Small lymphocytic lymphoma ・ Lymphoplasmacytic lymphoma ・ Splenic marginal zone lymphoma ・ Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) ・ Nodal marginal zone B-cell lymphoma ・ Follicular lymphoma ・ Mantle cell lymphoma 2. 測定可能病変（コンピュータ断層撮影法［CT］による長径>1.5 cm）を有する患者。 3. 先行化学療法（副腎皮質ホルモンの単独療法は除く）又は抗体療法により部分寛解（PR）に至らない、又は完全寛解（CR）到達後に再発、又は 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のレジメン数は問わないこととした。）。 4. 前治療（抗腫瘍効果を目的とした副腎皮質ホルモン剤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 4 週間以上（ただし、抗体療法の場合は 12 週間以上）あり、前治療の影響が持ち越されていないと判断された患者。 5. 少なくとも 12 週の生存が期待できる患者。 6. 年齢 20 歳以上 75 歳以下の患者（登録時）。 7. Performance Status（P.S.）が 0 又は 1 の患者。

項目	内容
組入れ基準 （続き）	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。 ・好中球数≥1,500 /mm^3 ・血小板数≥100,000 /mm^3 ・AST (GOT)≤各施設の基準値上限の 2.5 倍 ・ALT (GPT) ≤各施設の基準値上限の 2.5 倍 ・総ビリルビン≤各施設の基準値上限の 1.5 倍 ・血清クレアチニン≤各施設の基準値上限の 1.5 倍 ・動脈血 PaO_2≥65 mmHg ・心電図に治療を要する異常所見がない 9.　少なくとも第 1 サイクル終了時（3 週後評価時）まで入院可能な患者。 10. 患者本人より、本治験への参加について文書にて同意が得られた患者。 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1.　明らかな感染症（ウイルス感染を含む）を有する患者。 2.　重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全）を有する患者。 3.　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、登録時に治療を有していない場合、登録可とした。 4.　重篤な消化器症状（悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者。 5.　HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者。 6.　重篤な出血傾向（汎発性血管内凝固症候群など）を有する患者。 7.　中枢神経症状を有する患者。 8.　38°C 以上の発熱を有する患者（ただし、腫瘍熱の場合は除く）。 9.　間質性肺炎又は肺線維症を有する患者。 10. 活動性の重複癌を有する患者。 11. 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。 12. 本治験の登録時検査実施前 2 週間以内に G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、エリスロポエチンなどのサイトカイン製剤投与又は輸血を受けた患者。 13. 本治験の登録前 3 箇月以内に治験中の薬剤の投与を受けた患者。 14. 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。 15. 過去に同種造血幹細胞移植を受けた患者。 16. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。 17. 男女を問わず、避妊が承諾できない患者。 18. 日和見感染予防としてアシクロビルや ST 合剤、又は腫瘍崩壊症候群予防薬としてアロプリノールを投与されている患者。 19. 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：9～12 例（90 mg/m^2/日投与群：3 例、120 mg/m^2/日投与群：6 例。ただし、120 mg/m^2/日投与群において、3 例中 3 例に、あるいは 6 例中 3 例以上に臨界毒性の発現が認められた場合、90 mg/m^2/日投与群へ戻って 3 例追加することとした。） 登録例数：10 例 安全性解析対象例数：9 例（Safety Analysis Set：SAS） 有効性解析対象例数：9 例（Full Analysis Set: FAS）、9 例（Per Protocol Set：PPS）
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：06C21
対照薬	なし

項目	内容
用法・用量	90 又は 120 mg/m^2/日。1 日 1 回 2 日間連日点滴静注。その後、19 日間の経過観察。原則として 1 サイクル投与のみとするが、継続投与の条件を満たす場合に限り、継続投与を最大 3 サイクルまで実施可能とした。治験薬の静脈内投与開始時間は 2 日間ともほぼ同一時刻とした。また、同一サイクルにおける投与量は変更しないものとした。
併用禁止薬・ 併用禁止療法	併用禁止薬剤： 本治験期間中は、原疾患の治療に対しては本治験薬単独投与とし、他の抗癌剤、抗体療法、癌免疫療法剤、副腎皮質ホルモン剤（抗悪性腫瘍薬剤として使用）などの薬剤は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。副腎皮質ホルモン剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととしたが、infusion reaction の予防・治療などの抗腫瘍効果を目的としない使用はできることとした。 併用禁止療法： 本治験期間中は、原疾患の治療に対しては本治験薬単独投与とし、放射線療法、外科療法などの併用は行わないこととした。 支持療法： 本治験の主要目的が第 1 サイクルにおける耐容性の検討であることから、有害事象の軽減を目的とした予防的な投薬（制吐剤などの使用）は行わないこととした。ただし、第 2 サイクル以降については、第 1 サイクルで発現した有害事象に対して予防的投与を行ってもよいこととした。また、本治験薬による免疫抑制が懸念されるため、第 2 サイクル以降については、第 1 サイクルで感染症が発現しなかった場合でも、日和見感染症予防として、ST 合剤は 1 日 1 錠連日、又は 1 日 2 回 2 錠ずつを週 2 日、アシクロビルは 200 mg/日を連日経口投与し、必要に応じて、一般的な感染症対策（イソジンガーグルによるうがいなど）を行うこととした。ただし、支持療法による有害事象が発現した場合はこの限りでないこととした。 なお、第 1 サイクルにおいても、投与第 1 日目に発現した有害事象に対しては、投与第 2 日目に予防投与を行ってもよいこととした。 重篤な有害事象、臨床検査値異常の発現あるいは合併症などが発生した場合、速やかに適切な処置を行うこととした。grade 4 の好中球数減少もしくは 38 ^{o}C 以上の発熱を伴う grade 3 の好中球数減少が生じた場合には、G-CSF 製剤の投与を行ってもよいこととした。また、他に必要な場合は抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与や輸血などの処置を行うこととした。
評価項目	観察・検査スケジュールについては表 2.7.6.7-2 に示す。 有効性： 「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas」に準じた以下の基準にしたがって、抗腫瘍効果を判定した。 1. 効果判定の方法 投与前の評価と再評価（各サイクルにおける第 3 週後又は中止時の評価）により、抗腫瘍効果を判定した。投与前に病変が存在した部位のみ画像検査を行い、増悪の有無及び CR、不確定完全寛解（CRu）の可能性があるかどうかを評価した。標的病変については、それぞれの長径と短径、二方向積及び二方向積和を記録した。病変のみの検査にて CR 又は CRu の条件を満たす場合、頚部・胸部・腹部・骨盤 CT 及び骨髄穿刺（又は骨髄生検）を行い、CR 又は CRu の確認を行った。増悪（PD）又は再発（RD）と判断した場合は、その判断日と根拠を明確にカルテと症例報告書に記入した。また、再評価以前に PD 又は RD がみられた場合には、再評価は行わなかった。PD 又は RD の判定以前に安定（SD）以上の効果が得られていても、抗腫瘍効果は PD とした。 2. 効果判定基準 再評価時の所見を投与前所見と比較し、抗腫瘍効果を基準（表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4）に従い判定した。ただし、再評価以前に CR 又は CRu の判定が得られた場合には、再評価時に RD かどうか（CR 又は CRu が持続しているかどうか）を判定した。

項目	内容
評価項目 （続き）	3. 奏効率 全適格症例のうち最良総合効果（Best Overall Response）が、CR、CRu 又は PR である被験者（奏効症例）の割合を奏効率とした。 4. 標的病変の腫瘍縮小率 選択した標的病変すべてについて、それぞれ長径（cm）と、それと直交する最大の短径（cm）を測定し、両者の積（二方向積 cm^2）を求めることとした。すべての標的病変の二方向積の和（cm^2）を「二方向積和」とすることとした。 なお、二方向積和の縮小率及び増大率は以下の式により算出することとした。 $$縮小率 = \frac{(投与前の二方向積和 - 評価時の二方向積和)}{投与前の二方向積和} \times 100\%$$ $$増大率 = \frac{(評価時の二方向積和 - 最小の二方向積和)}{最小の二方向積和} \times 100\%$$ 安全性： 臨界毒性の発現例数（第 1 サイクルのみ） ＜臨界毒性の定義＞ ・好中球数：grade 4（<500/mm^3）が 1 週間以上持続し、かつその期間内に 38 ℃ 以上の発熱を伴ったもの ・血小板数：<10,000/mm^3 又は血小板輸血を必要とする出血傾向を示したもの ・その他の血液毒性：grade 4 を示したもの。ただし、リンパ球減少，白血球分画（%）は除いた ・その他の非血液毒性：grade 3 以上を示したもの P.S.（第 1 サイクルのみ）、理学検査、臨床検査、有害事象の発現状況。 薬物動態： 投与第 1 日目の静脈内投与開始直前、静脈内投与開始後 30 分、静脈内投与終了時、静脈内投与終了後 15、30 分、1、2、4、6 及び 23 時間後（2 日目の静脈内投与開始直前）、投与第 2 日目静脈内投与終了時、静脈内投与終了後 6 時間に採血を行った。尿中排泄を検討するための尿検体は、1 日目投与開始直後から 3 時間後まで、3 時間後から 6 時間後、6 時間後から 24 時間後（ 2 日目投与開始直前）ごとに採取した。
解析方法	有効性及び安全性に、記述統計学的手法を用いた。 有効性： 本治験は耐容性の検討が主目的であるため、有効性に関する主要評価項目を設定せず、被験者ごとの最良総合効果（投与サイクル中に判定された最も高い抗腫瘍効果）の奏効率を副次評価項目として評価した。 最良総合評価については、投与群ごとに奏効症例数及び割合を示し、効果判定規準「PR 以上」の奏効率を算出し、CR 及び CRu について完全寛解率を算出した。 また、標的病変の腫瘍縮小率について、投与群ごとに記述統計量を算出し、参考として、投与群間における Wilcoxon の順位和検定を行った。 安全性： 有害事象は、「MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集）version 10.0」を用いてコード化した。また、有害事象の評価規準として「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用い、その規準に従い有害事象の内容及び grade を評価した。 1) 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する。また、投与量群ごとの全 grade 及び grade3 以上の発現頻度を算出する。

項目	内容
解析方法 （続き）	2) 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す。 3) 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ほぼベースラインの grade に回復までに要する期間の要約統計量（最小値、平均値、最大値）を示す。 4) 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 を示す時期及びほぼベースラインの grade に回復までに要する期間の要約統計量（最小値、平均値、最大値）を示す。 薬物動態： 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）、消失相半減期（$t_{1/2}$）及び尿中排泄率を算出し、投与量群ごとのベンダムスチン・活性代謝物の薬物動態について検討した。
治験責任医師	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　第一領域外来部） 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　血液内科）
治験実施施設	京都府立医科大学附属病院　血液内科 国立がんセンター中央病院　第一領域外来部 東海大学医学部付属病院　血液内科 名古屋第二赤十字病院　血液内科
治験実施期間	2006/10/31（最初の被験者登録日）～2007/7/5（最終の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表論文	なし

表 2.7.6.7-2:　観察・検査スケジュール

時期[1] ＼ 項目	患者背景	全身状態	理学検査		病変の測定・調査	臨床検査							投与状況	薬物動態	
			バイタルサイン	心電図		血液検査	免疫学的検査	生化学検査	尿検査	骨髄穿刺	ウィルス・マーカー	妊娠検査		採血[14]	蓄尿採尿[15]
登録時 (−14〜−1)	O	O[2]	O	O	O[3]	O[4]	O	O		O[3,5]	O	O[6]			
投与前 (−7〜−1)	O[7]	O[2]	O			O		O[8,19]	O						
第1サイクル 投与第1日 (1)			O[16]	O[17]		O		O[19]					O	O	O
第1サイクル 投与第2日 (2)			O[16]	O[17]		O		O					O		
第1サイクル 1週後 (8〜10)		O	O			O		O[19]	O						
第1サイクル 2週後 (15〜17)		O	O			O		O	O						
第1サイクル 3週後 (22〜24)		O[2]	O	O	O[9]	O	O	O	O	O[9,10]		O[6]			
第2サイクル 開始前 (25〜29)[11]					O[9,11]	O[11]		O[11]		O[9,10,11]					
第2サイクル 投与第1日 (1)			O[16]	O[18]		O		O[19]					O		
第2サイクル 投与第2日 (2)			O[16]	O[18]		O		O					O		
第2サイクル 1週後 (8〜10)		O	O			O		O[19]	O						
第2サイクル 2週後 (15〜17)		O	O			O		O	O						
第2サイクル 3週後 (22〜24)		O[2]	O	O	O	O	O	O	O	O[10]		O[6]			
第3サイクル 開始前 (25〜29)[11]					O[11]	O[11]		O[11]		O[10]					
第3サイクル 投与第1日 (1)			O[16]	O[18]		O		O[19]					O		
第3サイクル 投与第2日 (2)			O[16]	O[18]		O		O					O		
第3サイクル 1週後 (8〜10)		O	O			O		O[19]	O						
第3サイクル 2週後 (15〜17)		O	O			O		O	O						
第3サイクル 3週後 (22〜24)		O[2]	O	O	O[12]	O	O	O	O	O[10]		O[6]			
中止時		O[2]	O	O	O	O	O	O[19]	O	O[10]		O[6]			
追跡調査[13]	継続している副作用の追跡調査に必要な観察・検査項目のみ実施する。														

1　各サイクルの投与第1日目をDay1、投与前日をDay−1とした場合の観察・検査実施時期の許容期間目安を括弧内に示す。

2　体重については登録時、投与前、3週後又は中止時に測定することとした。

3　登録時のCT検査及び骨髄穿刺について、投与前28日以内(−28〜−1)のものを使用することとした。

4　動脈血 PaO_2については登録時のみ実施することとした。

5　染色体異常については登録時のみ実施することとした。

6　妊娠する可能性のある女性のみ実施することとした。登録時、最終サイクルの3週後、又は中止時に実施することとした。

7　患者背景のうち、合併症のみ投与前も観察することとした。

8　クレアチニンクリアランスについては投与前のみ実施することとした。

9　第2サイクルに継続投与を実施する場合第1サイクル3週後データは第2サイクルDay1〜29に実施してもよいこととした。

10 抗腫瘍効果判定に必要な場合（抗腫瘍効果がCR又はCRuの条件を満たしている場合）のみ実施することとした。

11 当該サイクルを実施する場合で、前サイクル3週間後検査で継続投与の条件を満たさなかった場合は、当該サイクル開始前検査で再度検査を実施することとした。また、(25〜29) とは前サイクルから継続した日数換算とした。

12 第3サイクルに継続投与を実施する場合、第3サイクルDay22〜 Day35に実施することとした。

13 追跡調査は、第 1 サイクル観察期間終了時（中止時を含む）あるいは継続投与を実施した場合は継続投与経過観察終了時（中止時を含む）に、治験薬によると考えられる副作用が継続している場合に実施することとした。

14 投与開始前、投与開始 30 分後、投与終了時、投与終了 15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、23 時間後、（2 日目の投与開始直前）、2 日目投与終了時、2 日目投与終了 6 時間後に実施することとした。

15 24 時間蓄尿及び採尿を実施する。また、投与第 1 日目の投与前に採尿のみ実施することとした。

16 バイタルサインの投与第 1、2 日は、治験薬投与開始前、治験薬投与開始後 30 分、治験薬投与終了直後に実施することとした。

17 第 1 サイクルの投与第 1 日～投与第 2 日の心電図検査の実施は、投与開始後 40 分～60 分に 1 回、投与終了後 5 時間後（投与開始 6 時間後）に 1 回実施することとした。

18 第 2、3 サイクルの投与第 1 日～投与第 2 日の心電図検査の実施は、投与開始後 40 分～60 分に 1 回、投与終了後 2 時間以内（投与開始 3 時間以内）に 1 回実施することとした。

19 血糖（空腹時）は、投与前、投与第 1 日、第 1 週後又は中止時に実施することとした。

Protocol 表 1

表 2.7.6.7-3:　非ホジキンリンパ腫に対する効果判定規準（1）

完全寛解（Complete Response：CR）

以下のすべてを満たす。

① 腫瘍関連のすべての自他覚症状が消失、かつ腫瘍関連の検査値異常がすべて正常化
② すべての節外性病変が画像上消失、かつ肝腫大、脾腫、腎腫大の消失
③ すべてのリンパ節病変が正常化
- 登録前に長径が 1.5 cm を越えていたリンパ節は長径が 1.5 cm 以下に縮小
- 登録前に長径が>1.0 cm かつ≤1.5 cm であったリンパ節は長径が 1.0 cm 以下に縮小

④ 骨髄浸潤の消失（陰性）

不確定完全寛解（Complete Response / unconfirmed：CRu）

以下の①②の両方を満たし、かつ③④のいずれかもしくは両方を満たす。

① 腫瘍関連のすべての自他覚症状が消失、かつ腫瘍関連の検査値異常がすべて正常化
② 肝腫大、脾腫、腎腫大の消失、かつ標的病変以外の節外性病変が画像上消失
③ 標的病変の二方向積和が 75%以上縮小
④ 骨髄浸潤は不確定

部分寛解（Partial Response：PR）

以下のすべてを満たす。

① 標的病変の二方向積和が 50%以上縮小
② いずれの非標的病変の増大もなく、肝、脾、腎の増大もない
③ 腫瘍関連のすべての自他覚症状が消失、かつ腫瘍関連の検査値異常がすべて正常化
④ 骨髄浸潤の有無は問わない（検査不要）
⑤ 新病変の出現がない

安定（Stable Disease：SD）

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

増悪（Progressive Disease：PD）

CR、CRu のいずれかと判定されていない患者で以下のいずれかを満たす。

① 新病変の出現
② 標的病変の二方向積和が最小の二方向積和から 50%以上増大
③ 節外性病変、肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増大
④ 腫瘍関連の自他覚症状の明らかな増悪
⑤ 腫瘍関連の臨床検査値異常の明らかな増悪

再発（Relapsed Disease：RD）

CR もしくは CRu の判定が得られた後に以下のいずれかを満たす。

① 新病変の出現
② 画像上消失していた節外性病変の再出現
③ 正常化していたリンパ節の長径が、最も小さくなったときの長径から 50%以上増大
④ 標的病変の二方向積和が最小の二方向積和から 50%以上増大
⑤ 肝腫大、脾腫、腎腫大の再出現
⑥ 消失していた腫瘍関連自他覚症状の再出現
⑦ 正常化していた臨床検査値異常の再出現

CSR 表 9-6

表 2.7.6.7-4:　非ホジキンリンパ腫に対する効果判定規準（2）

総合効果	標的病変の二方向積和	リンパ節又はリンパ節塊の長径	肝腫大 脾腫 腎腫大	腫瘍関連症状と検査値異常	節外性の非標的病変	骨髄浸潤
CR	100%縮小（消失）	すべて正常化	消失	消失	消失	陰性
CRu	100%縮小（消失）	すべて正常化	消失	消失	消失	不確定
	75%以上縮小	すべて正常化	消失	消失	消失	陰性又は不確定
PR	100%縮小（消失）	すべて正常化	消失	消失	消失	陽性
	50%以上縮小	増大なし	増大なし	消失	増大なし	問わない
SD	50%未満の縮小 50%未満の増大	50%以上の増大なし	増大なし	増悪なし	増大なし	問わない
PD	50%以上増大	50%以上増大	増大	増悪	増大	陽性化

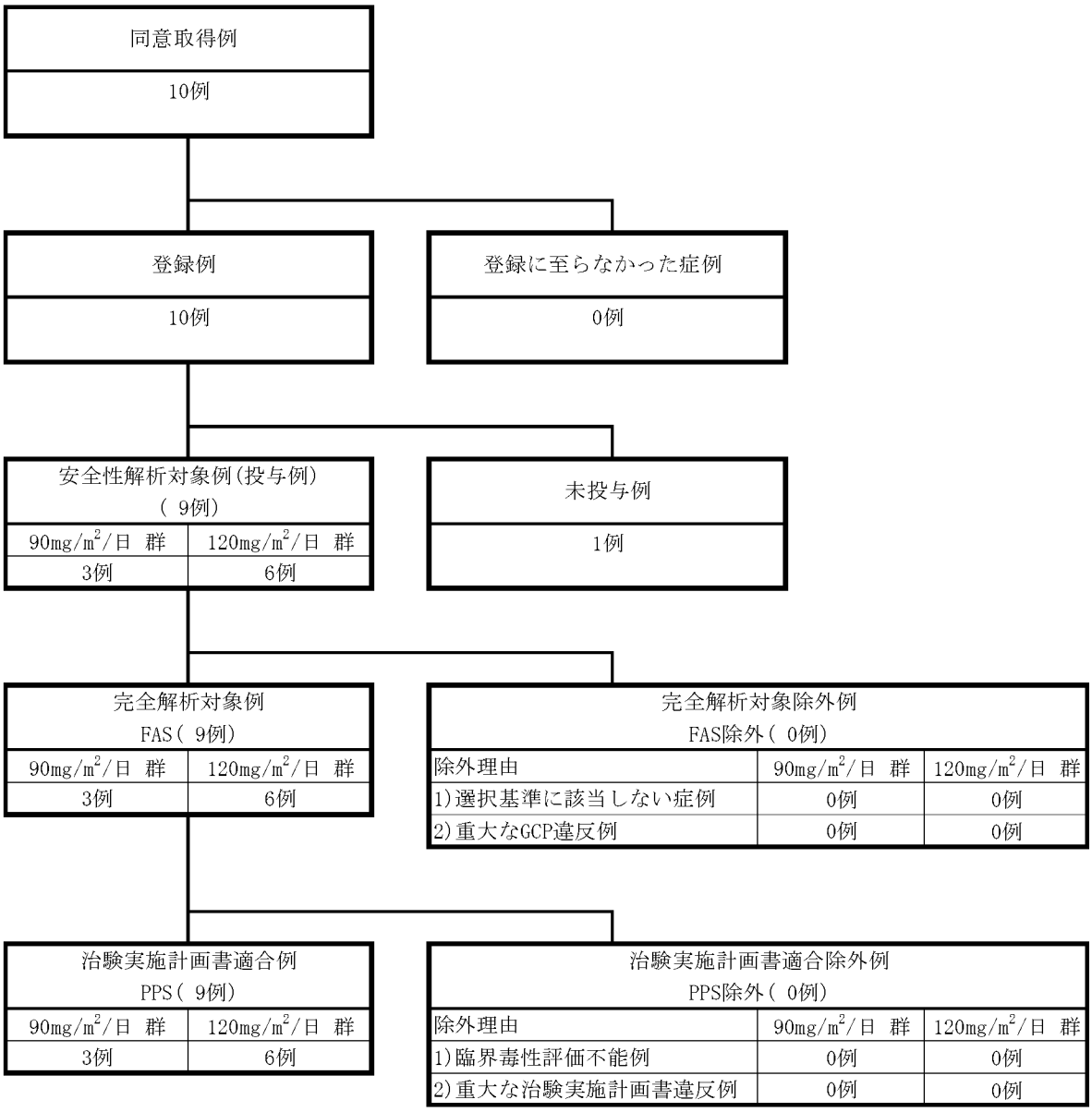
CSR 表 9-7

2.7.6.7.2　被験者の内訳

本治験では 10 例から治験参加への同意が得られ登録されたが、登録後に治験薬投与に至らなかった症例が 1 例（被験者番号 0201；下記を参照）あったため、治験薬が投与されたのは、90 mg/m^2/日投与群 3 例、120 mg/m^2/日投与群 6 例の計 9 例であった。

患者標本全体と解析対象群との関係を図 2.7.6.7-1 に示す。

登録後の中止症例は 2 例（被験者番号 0201 と 0302）あった。1 例（0201）は上述の未投与例であり、すべての評価対象から除いた。もう 1 例（0302）は治験実施計画書逸脱であり、当該データ（第 2 サイクル）を有効性評価からは除いたが、安全性評価では採用した。



CSR 図 10-1

図 2.7.6.7-1:　　患者標本全体と解析対象群との関係

治験実施計画書からの逸脱が認められた症例は 2 例（被験者番号 0302 と 0303）であった。治験実施計画書からの逸脱例の詳細及びその取り扱いを以下に示す。

なお、「組入れ基準を満たしていないにもかかわらず，治験に登録された患者」、「治験期間中に中止基準に該当するようになったが，中止されなかった患者」、「治療方法や投与量が不適切であった患者」、「禁止されている併用療法を受けた患者」はなかった。

＜被験者番号 0302＞
白血球は 3000 /mm^3 以上、好中球数は 1500 /mm^3 以上まで回復した後、次サイクル投与を開始しなければならなかったが、当該症例はそれぞれ、2400 /mm^3（grade 2）、1008 /mm^3（grade 2）で次サイクル（第 2 サイクル）を開始した。本件に関し、結果的には本状態で第 2 サイクル投与を開始したことに起因すると考えられる問題は発生していないが、白血球数及び好中球数が grade 2 の状態で次サイクルに進んだことは、治験実施計画書違反であると判断される。したがって、第 1 サイクルの有効性データは採用するが、回復を待たずに開始された第 2 サイクルの有効性データは不採用とした。

＜被験者番号 0303＞
第 3 サイクルの腫瘍縮小効果判定において、CT 検査結果で、部分的病変部位の未撮像部位が存在した（病変番号 1 及び 2）が、変則的な測定を実施し、評価を行った。測定時期が異なるデータ（当該サイクルの前後サイクルの値）を、推測値として効果判定に引用しているため、データとして不適切であると考える。有効性データの一部に欠側があるため、当該データを評価から外すこととした。したがって、第 2 サイクルまでの有効性データは採用するが、第 3 サイクルの有効性データは不採用とした。

2.7.6.7.3　評価対象集団

＜完全解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）＞

安全性解析対象例のうち、選択基準を満たしており、治験薬を一度でも投与された症例を、完全解析対象集団（FAS）と定義した。ただし、重大な GCP 違反のある症例（治験実施計画書締結前に同意取得された症例、文書による同意取得が得られていない症例）は、この集団より除外することとした。この FAS は、90 mg/m^2/日投与群 3 例、120 mg/m^2/日投与群 6 例の計 9 例であった。

＜治験実施計画書適合対象集団（Per Protocol Set：PPS）＞

FAS のうち、治験実施計画書に適合と判断される症例を対象に、治験実施計画書適合対象集団（PPS）と定義した。したがって、臨界毒性評価判定が実施されていない症例又は重大な治験実施計画書規定違反のある症例は除外することとした。

PPS は、90 mg/m^2/日投与群 3 例、120 mg/m^2/日投与群 6 例の計 9 例であった。ただし、被験者番号 0302 は、元々第 1 サイクルでは当該データは評価されておらず、第 2 サイクルのデータは治験実施計画書規定の逸脱により評価に用いるのは不適切であると判断されたため、結果的に有効性の評価対象データは欠測となり、評価不能の扱いとした。その結果、主要評価項目ではない有効性評価の一部（奏効率及び縮小率）の検討の際に、対象は 8 例となった。

2.7.6.7.4 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-5 及び表 2.7.6.7-6 に示す。

9 例の疾患の内訳（WHO 分類）は、Follicular lymphoma 8 例、Mantle cell lymphoma 1 例であった。

連続データ（レジメン数、身長、体重、体表面積）については t 検定で群ごとに記述統計量を算出し、カテゴリーデータ（連続データ以外）については Fishe の直接確率計算法を用いて各群間の症例数の不均衡の有無を確認した。いずれの項目においても、投与群間で不均衡は認められなかった。9 例の疾患の内訳（WHO 分類）は、Follicular lymphoma（FL）8 例、マントル細胞リンパ腫 1 例であった。

表 2.7.6.7-5:　人口統計学的及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	2	3	p=1.000 1)
	女性	4	1	3	
年齢	20-29	0	0	0	p=1.000 1)
	30-39	1	0	1	
	40-49	3	1	2	
	50-59	1	0	1	
	60-69	4	2	2	
	70-75	0	0	0	
WHO 分類	Small lymphocytic lymphoma（SLL）	0	0	0	p=0.333 1)
	Lymphoplasmacytic lymphoma（LPL）	0	0	0	
	Splenic marginal zone lymphoma（SMZL）	0	0	0	
	B-EMZL(MALT lymphoma)（EMZL）	0	0	0	
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma（NMZL）	0	0	0	
	Follicular lymphoma（FL）	8	2	6	
	マントル細胞リンパ腫（MCL）	1	1	0	
臨床病期 (Ann Arbor 分類)	I	3	1	2	p=1.000 1)
	II	2	1	1	
	III	2	0	2	
	IV	2	1	1	
	不明	0	0	0	
	A (全身症状なし)	9	3	6	p=- 1)
	B (全身症状あり)	0	0	0	
既往歴	なし	2	0	2	p=0.500 1)
	あり	7	3	4	
合併症	なし	0	0	0	p=- 1)
	あり	9	3	6	
前治療	なし	0	0	0	p=- 1)
	あり	9	3	6	
前治療 * (内訳)	CHOP 療法	3	1	2	
	CVP または COP 療法	3	0	3	
	他の治療 2)	2	1	1	
	他の治療 3)	0	0	0	
	プリンアナログ	4	2	2	
	免疫療法	7	2	5	
	放射線療法	2	2	0	
	副腎皮質ホルモン	0	0	0	
	その他	1	1	0	
併用薬剤/ 併用療法	なし	6	2	4	p=1.000 1)
	あり	3	1	2	

* 前治療については複数選択
1) Fisher の直接確率計算法、2)アントラサイクリン系薬剤を含む他の治療、3)アルキル化剤を含む他の治療

CSR 表 14-1-1

表 2.7.6.7-6:　人口統計学的及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/m^2/日)										p-value
						90					120					
	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					
レジメン数	2.7	2.1	2.0	1	7	3.7	3.1	3.0	1	7	2.2	1.5	2.0	1	5	p=0.336 1)
身長(cm)	163.66	8.53	163.20	151.0	174.0	164.40	11.96	168.20	151.0	174.0	163.28	7.67	162.85	151.0	174.0	p=0.867 1)
体重(kg)	62.38	13.46	68.10	47.4	76.0	63.77	14.69	68.10	47.4	75.8	61.68	14.21	61.10	48.5	76.0	p=0.843 1)
体表面積(m^2)	1.6302	0.2059	1.7280	1.367	1.858	1.6510	0.2544	1.7280	1.367	1.858	1.6198	0.2039	1.6220	1.392	1.847	p=0.847 1)

1）t検定

CSR 表 14-1-2

2.7.6.7.5　有効性

1)　奏効率

最良総合効果の奏効率（PR 以上）を表 2.7.6.7-8 に示した。

主要な解析対象集団である FAS における最良総合効果の奏効率は、90 mg/m^2/日投与群で 100.0%（3 例中 3 例）、120 mg/m^2/日投与群で 83.3%（6 例中 5 例）であった。一方、副次的な解析対象集団である PPS における最良総合効果の奏効率は、90 mg/m^2/日投与群で 100.0%（3 例中 3 例）、120 mg/m^2/日投与群で 80.0%（5 例中 4 例）であった。

なお、投与された 9 例を疾患（WHO 分類）で分類したとき、Follicular lymphoma（8 例）及びマントル細胞リンパ腫（1 例）に対する最良総合効果の奏効率は、それぞれ 87.5%（8 例中 7 例）、100.0%（1 例中 1 例）であった。

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性による層別奏効率

有効性評価項目の解析結果について、人口統計学的及び他の基準値の特性における各分類データの各分類（各部分集合）における層別奏効率を、FAS 及び PPS ごとに表 2.7.6.7-7 に示す。

本治験では症例数が少ないため、仮説検定による比較はしていない。しかしながら、その集計結果から極端な偏りは認められなかった。

表 2.7.6.7-7:　人口統計学的及び他の基準値の特性による層別奏効率

解析対象集団：FAS

患者背景項目		FAS					PPS				
		例数	≧PR*		≦SD*		例数	≧PR*		≦SD*	
			例数	%	例数	%		例数	%	例数	%
性別	男性	5	5	100.0	0	0.0	5	5	100.0	0	0.0
	女性	4	3	75.0	1	25.0	3	2	66.7	1	33.3
年齢	20-39	1	0	0.0	1	100.0	1	0	0.0	1	100.0
	40-59	4	4	100.0	0	0.0	3	3	100.0	0	0.0
	60-75	4	4	100.0	0	0.0	4	4	100.0	0	0.0
WHO分類	SLL	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	LPL	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	SMZL	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	EMZL	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	NMZL	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	FL	8	7	87.5	1	12.5	7	6	85.7	1	14.3
	MCL	1	1	100.0	0	0.0	1	1	100.0	0	0.0
臨床病期 (Ann Arbor 分類)	Ⅰ	3	3	100.0	0	0.0	2	2	100.0	0	0.0
	Ⅱ	2	1	50.0	1	50.0	2	1	50.0	1	50.0
	Ⅲ	2	2	100.0	0	0.0	2	2	100.0	0	0.0
	Ⅳ	2	2	100.0	0	0.0	2	2	100.0	0	0.0
	不明	0	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0

＊　最良効果判定

CSR 表 11-3

3)　完全寛解率

主要な解析対象集団である FAS における最良総合効果の完全寛解率は、90 mg/m^2/日投与群で 66.7%（3 例中 2 例）、120 mg/m^2/日投与群で 0%（6 例中 0 例）であった。

一方、副次的な解析対象集団である PPS における最良総合効果の完全寛解率は、90 mg/m^2/日投与群で 66.7%（3 例中 2 例）、120 mg/m^2/日投与群で 0%（5 例中 0 例）であった。

表 2.7.6.7-8:　最良総合効果の要約（PR 以上）

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m^2/日)	例数	最良総合効果　例数(%)				
		CR	CRu	PR	奏効率*	CR率
90	3	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)
120	6	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	0 (0.0)
合計	9	0 (0.0)	2 (22.2)	6 (66.7)	8 (88.9)	2 (22.2)

＊ PR以上

CSR 表 11-1

4)　標的病変の腫瘍縮小率

標的病変の腫瘍縮小率を表 2.7.6.7-9 に示した。

主要な解析対象集団である FAS における標的病変の腫瘍縮小率は、90 mg/m^2/日投与群（3 例）で 88.3%、120 mg/m^2/日投与群（6 例）で 64.8%であった。

一方、副次的な解析対象集団である PPS における標的病変の腫瘍縮小率は、90 mg/m^2/日投与群（3 例）で 88.3%、120 mg/m^2/日投与群（5 例）で 59.0%であった。

なお、標的病変の腫瘍縮小率について、参考として、90 mg/m^2/日投与群と 120 mg/m^2/日投与群の間で Wilcoxon の順位和検定を実施したが、FAS 及び PPS のどちらでも、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-9:　標的病変の腫瘍縮小率

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m^2/日)	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	p-value
90	3	88.3	8.6	90.0	79	96	66.9 ～ 100.0	p=0.121 1)
120	6	64.8	27.0	70.5	17	94	36.5 ～ 93.2	
合計	9	72.7	24.8	79.0	17	96	53.6 ～ 91.7	

1) Wilcoxonの順位和検定(90mg投与群vs120mg投与群)
＊　最良効果サイクル時の腫瘍縮小率

CSR 表 11-2

2.7.6.7.6 安全性

本治験への登録例のうち、治験薬が一度でも投与された症例を、安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）として定義した。SAS は、90 mg/m^2/日投与群 3 例、120 mg/m^2/日投与群 6 例の計 9 例であった。

1) 曝露量

各投与群の症例数、平均投与期間、投与量（1 日平均投与量及び総投与量）を表 2.7.6.7-10 に、また、投与されたサイクルごとの症例数を表 2.7.6.7-11 に示す。

90 mg/m^2/日投与群 3 例及び 120 mg/m^2/日投与群 6 例はすべて、第 2 サイクルへ移行した。このうち第 3 サイクルへ移行したのは、90 mg/m^2/日投与群 2 例及び 120 mg/m^2/日投与群 4 例であった。

90 mg/m^2/日投与群の 1 例（被験者番号 0202）は、好中球数が Day 29 時点で 1500 /mm^3 に戻らなかったため第 3 サイクルへ移行しなかった。また、120 mg/m^2/日投与群の 1 例（被験者番号 0302）は、第 2 サイクル開始時の治験実施計画書規定の逸脱により、残る 1 例（被験者番号 0402）は、白血球数が Day 29 時点で 3000 /mm^3 に戻らなかったことにより第 3 サイクルへ移行しなかった。

表 2.7.6.7-10:　治験薬が投与された症例数、期間及び投与量（第 1 サイクル）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 (mg/m^2/日)	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	3	2.0	148.7	22.9	123	167	297.3	45.8	246	334
120	6	2.0	194.5	24.6	167	222	389.0	49.3	334	444

CSR 表 12-1

表 2.7.6.7-11:　投与されたサイクルごとの症例数

解析対象集団：安全性解析対象集団

治療を受けた投与サイクル		投与群(mg/m^2/日)		
		90	120	合計
		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		2 (66.7)	4 (66.7)	6 (66.7)

CSR 表 12-2

2) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J 用語による SOC、PT 別）を表 2.7.6.7-12 に示す。

有害事象は、90 mg/m^2/日投与群は 126 件、120 mg/m^2/日投与群は 302 件、合計 9 例で 428 件に発現した。主な有害事象である好中球数減少などの骨髄抑制は可逆的であった。

90 mg/m^2/日投与群(3 例)において、CTCAE による血液毒性としては、リンパ球数減少が全例(grade 4 : 1 例、grade 3 : 2 例）に発現した。この他、grade 4 の血液毒性に関する有害事象は認められず、grade 3 の有害事象は 1 例に発現し、好中球数減少及び白血球数減少であった。非血液毒性に関する有害事象としては、grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。grade 2 の有害事象は、悪心（2 例)、低体温（2 例)、頭痛、食欲不振、味覚異常、皮膚潰瘍、爪白癬（各 1 例）が認められた。120 mg/m^2/日投与群（6 例）において、CTCAE による血液毒性に関する有害事象は、リンパ球数減少が全例（grade 4 : 3 例、grade 3 : 3 例）に発現した。この他、1 例に grade 4 の好中球数減少が認められ、grade 3 の有害事象は 3 例に発現し、白血球数減少（3 例)、好中球数減少（1 例）であった。非血液毒性に関する有害事象としては、grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。grade 2 の有害事象は、悪心（5 例)、食欲不振（5 例)、低体温（3 例)、嘔吐（2 例)、発疹（2 例）などが認められた。

表 2.7.6.7-12:　治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J 用語による SOC、PT 別）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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)	126	6	(100.0)	302	9	(100.0)	428
血液及びリンパ系障害		2	(66.7)	6	3	(50.0)	6	5	(55.6)	12
	リンパ球減少症	2	(66.7)	6	3	(50.0)	6	5	(55.6)	12
心臓障害		1	(33.3)	1	1	(16.7)	2	2	(22.2)	3
	動悸	1	(33.3)	1	1	(16.7)	2	2	(22.2)	3
胃腸障害		3	(100.0)	15	6	(100.0)	37	9	(100.0)	52
	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	1	(33.3)	1	4	(66.7)	6	5	(55.6)	7
	下痢	2	(66.7)	3	2	(33.3)	2	4	(44.4)	5
	口内乾燥	1	(33.3)	1	1	(16.7)	1	2	(22.2)	2
	悪心	3	(100.0)	9	6	(100.0)	17	9	(100.0)	26
	胃不快感	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	口内炎	0	(0.0)	0	2	(33.3)	3	2	(22.2)	3
	嘔吐	1	(33.3)	1	2	(33.3)	4	3	(33.3)	5
	消化管運動過剰	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1

表 2.7.6.7-12:　治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J 用語による SOC、PT 別）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		90mg/m²/日 群			120mg/m²/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)	126	6	(100.0)	302	9	(100.0)	428
全身障害及び投与局所様態		3	(100.0)	18	5	(83.3)	22	8	(88.9)	40
	疲労	1	(33.3)	3	2	(33.3)	5	3	(33.3)	8
	低体温	2	(66.7)	11	3	(50.0)	5	5	(55.6)	16
	注射部位紅斑	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	注射部位疼痛	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	倦怠感	1	(33.3)	2	0	(0.0)	0	1	(11.1)	2
	末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	発熱	0	(0.0)	0	5	(83.3)	10	5	(55.6)	10
	圧痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
感染症及び寄生虫症		1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	爪白癬	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
臨床検査		3	(100.0)	71	6	(100.0)	166	9	(100.0)	237
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	4	(66.7)	8	6	(66.7)	10
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(100.0)	5	4	(66.7)	7	7	(77.8)	12
	血中アルブミン減少	1	(33.3)	2	0	(0.0)	0	1	(11.1)	2
	血中ビリルビン	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	血中ビリルビン増加	1	(33.3)	4	1	(16.7)	2	2	(22.2)	6
	血中カルシウム減少	0	(0.0)	0	1	(16.7)	4	1	(11.1)	4
	血中クレアチニン	0	(0.0)	0	2	(33.3)	4	2	(22.2)	4
	血中クレアチニン増加	1	(33.3)	1	1	(16.7)	2	2	(22.2)	3
	血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	血中免疫グロブリンA減少	1	(33.3)	1	3	(50.0)	3	4	(44.4)	4
	血中免疫グロブリンG	0	(0.0)	0	1	(16.7)	3	1	(11.1)	3
	血中免疫グロブリンG減少	1	(33.3)	1	3	(50.0)	4	4	(44.4)	5
	血中免疫グロブリンM	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	血中免疫グロブリンM減少	2	(66.7)	2	3	(50.0)	3	5	(55.6)	5
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	(100.0)	5	2	(33.3)	3	5	(55.6)	8
	血中ナトリウム減少	0	(0.0)	0	1	(16.7)	3	1	(11.1)	3
	血中尿素減少	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	血中尿酸増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	Ｃ－反応性蛋白増加	2	(66.7)	4	4	(66.7)	13	6	(66.7)	17
	ＣＤ４／ＣＤ８比減少	3	(100.0)	3	6	(100.0)	7	9	(100.0)	10
	心電図ＱＴ補正間隔延長	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ	0	(0.0)	0	1	(16.7)	3	1	(11.1)	3
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	3	2	(33.3)	3	4	(44.4)	6
	尿中血陽性	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	ヘモグロビン	0	(0.0)	0	2	(33.3)	7	2	(22.2)	7
	ヘモグロビン減少	2	(66.7)	3	4	(66.7)	7	6	(66.7)	10

表 2.7.6.7-12:　治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J 用語による SOC、PT 別）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		90mg/m²/日 群			120mg/m²/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)	126	6	(100.0)	302	9	(100.0)	428
	リンパ球数減少	1	(33.3)	3	3	(50.0)	4	4	(44.4)	7
	好中球数	0	(0.0)	0	2	(33.3)	5	2	(22.2)	5
	好中球数減少	1	(33.3)	2	3	(50.0)	6	4	(44.4)	8
	血小板数減少	3	(100.0)	3	5	(83.3)	11	8	(88.9)	14
	総蛋白減少	2	(66.7)	5	3	(50.0)	9	5	(55.6)	14
	赤血球数減少	2	(66.7)	5	5	(83.3)	13	7	(77.8)	18
	体重減少	1	(33.3)	2	1	(16.7)	1	2	(22.2)	3
	白血球数	0	(0.0)	0	2	(33.3)	4	2	(22.2)	4
	白血球数減少	3	(100.0)	13	4	(66.7)	10	7	(77.8)	23
	ＣＤ４／ＣＤ８比増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	尿中ウロビリン陽性	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	血中アルカリホスファターゼ減少	0	(0.0)	0	1	(16.7)	3	1	(11.1)	3
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
代謝及び栄養障害		3	(100.0)	5	6	(100.0)	20	9	(100.0)	25
	食欲不振	3	(100.0)	5	6	(100.0)	13	9	(100.0)	18
	高血糖	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	低カルシウム血症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	6	1	(11.1)	6
筋骨格系及び結合組織障害		1	(33.3)	1	2	(33.3)	3	3	(33.3)	4
	関節痛	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	背部痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	四肢痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
神経系障害		2	(66.7)	5	4	(66.7)	13	6	(66.7)	18
	アカシジア	0	(0.0)	0	1	(16.7)	3	1	(11.1)	3
	味覚異常	1	(33.3)	2	1	(16.7)	1	2	(22.2)	3
	頭痛	2	(66.7)	3	4	(66.7)	9	6	(66.7)	12
精神障害		0	(0.0)	0	2	(33.3)	3	2	(22.2)	3
	不眠症	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2	2	(22.2)	2
	気分変動	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		0	(0.0)	0	5	(83.3)	9	5	(55.6)	9
	呼吸困難	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	間質性肺疾患	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	咽喉頭疼痛	0	(0.0)	0	3	(50.0)	3	3	(33.3)	3
	鼻漏	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	咽喉頭不快感	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2	2	(22.2)	2
皮膚及び皮下組織障害		2	(66.7)	2	3	(50.0)	8	5	(55.6)	10
	多汗症	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
	点状出血	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	そう痒症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	1	(11.1)	2
	発疹	0	(0.0)	0	2	(33.3)	3	2	(22.2)	3
	そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1

表 2.7.6.7-12:　治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J 用語による SOC、PT 別）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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)	126	6	(100.0)	302	9	(100.0)	428
	皮膚びらん	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	皮膚潰瘍	1	(33.3)	1	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1
血管障害		1	(33.3)	1	3	(50.0)	13	4	(44.4)	14
	高血圧	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	低血圧	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	静脈炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	血管炎	0	(0.0)	0	2	(33.3)	4	2	(22.2)	4
	血管障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(11.1)	1
	ほてり	1	(33.3)	1	3	(50.0)	5	4	(44.4)	6

CSR 表 12-4

3) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性別の有害事象（MedDRA/J 用語による）を表 2.7.6.7-13 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は、90 mg/m^2/日投与群（3 例）では、126 件の有害事象のうち 118 件（93.7%）、120 mg/m^2/日投与群（6 例）では、302 件の有害事象のうち 291 件（96.4%）、合計 9 例で 409 件に発現した。

表 2.7.6.7-13:　治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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		2 (66.7)	8	3 (50.0)	11	5 (55.6)	19	3 (100.0)	118	6 (100.0)	291	9 (100.0)	409
血液及びリンパ系障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	6	3 (50.0)	6	5 (55.6)	12
	リンパ球減少症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	6	3 (50.0)	6	5 (55.6)	12
心臓障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	2	2 (22.2)	3
	動悸	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	2	2 (22.2)	3
胃腸障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	15	6 (100.0)	37	9 (100.0)	52
	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	1 (33.3)	1	4 (66.7)	6	5 (55.6)	7
	下痢	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	3	2 (33.3)	2	4 (44.4)	5
	口内乾燥	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2
	悪心	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	9	6 (100.0)	17	9 (100.0)	26
	胃不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	口内炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	嘔吐	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	2 (33.3)	4	3 (33.3)	5
	消化管運動過剰	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
全身障害及び投与局所様態		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	18	5 (83.3)	22	8 (88.9)	40
	疲労	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	3	2 (33.3)	5	3 (33.3)	8
	低体温	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	11	3 (50.0)	5	5 (55.6)	16
	注射部位紅斑	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	注射部位疼痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	倦怠感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2
	末梢性浮腫	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	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	5 (83.3)	10	5 (55.6)	10
	圧痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
感染症及び寄生虫症		1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	爪白癬	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査		2 (66.7)	6	1 (16.7)	7	3 (33.3)	13	3 (100.0)	65	6 (100.0)	159	9 (100.0)	224
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1	2 (22.2)	2	1 (33.3)	1	3 (50.0)	7	4 (44.4)	8

表 2.7.6.7-13:　治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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
対象例数		3		6		9		3		6		9	
発現例数		2 (66.7)	8	3 (50.0)	11	5 (55.6)	19	3 (100.0)	118	6 (100.0)	291	9 (100.0)	409
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2	1 (16.7)	2	2 (22.2)	4	2 (66.7)	3	3 (50.0)	5	5 (55.6)	8
	血中アルブミン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2
	血中ビリルビン	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	4	1 (16.7)	2	2 (22.2)	6
	血中カルシウム減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	4	1 (11.1)	4
	血中クレアチニン	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	2	2 (22.2)	3
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	3	4 (44.4)	4
	血中免疫グロブリンG	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	4	4 (44.4)	5
	血中免疫グロブリンM	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2	3 (50.0)	3	5 (55.6)	5
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2	2 (66.7)	3	2 (33.3)	3	4 (44.4)	6
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中尿素減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	血中尿素増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	血中尿酸増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	4	4 (66.7)	13	6 (66.7)	17
	ＣＤ４／ＣＤ８比減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	3	6 (100.0)	7	9 (100.0)	10
	心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2	2 (66.7)	3	1 (16.7)	1	3 (33.3)	4
	尿中血陽性	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	ヘモグロビン	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	7	2 (22.2)	7
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	3	4 (66.7)	7	6 (66.7)	10
	リンパ球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	3	3 (50.0)	4	4 (44.4)	7
	好中球数	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	5	2 (22.2)	5
	好中球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2	3 (50.0)	6	4 (44.4)	8
	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)	11	8 (88.9)	14
	総蛋白減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	5	3 (50.0)	9	5 (55.6)	14
	赤血球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	5	5 (83.3)	13	7 (77.8)	18
	体重減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2	1 (16.7)	1	2 (22.2)	3
	白血球数	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	白血球数減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	13	4 (66.7)	10	7 (77.8)	23
	ＣＤ４／ＣＤ８比増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1

表 2.7.6.7-13:　治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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		2 (66.7)	8	3 (50.0)	11	5 (55.6)	19	3 (100.0)	118	6 (100.0)	291	9 (100.0)	409
	尿中ウロビリン陽性	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	血中アルカリホスファターゼ減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝及び栄養障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	5	6 (100.0)	20	9 (100.0)	25
	食欲不振	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (100.0)	5	6 (100.0)	13	9 (100.0)	18
	高血糖	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	低カルシウム血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	6	1 (11.1)	6
筋骨格系及び結合組織障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	2 (33.3)	3	3 (33.3)	4
	関節痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	1 (11.1)	2
	四肢痛	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)	3	1 (11.1)	3	2 (66.7)	5	4 (66.7)	10	6 (66.7)	15
	アカシジア	0 (0.0)	0	1 (16.7)	3	1 (11.1)	3	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)	2	1 (16.7)	1	2 (22.2)	3
	頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (66.7)	3	4 (66.7)	9	6 (66.7)	12
精神障害		0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2
	不眠症	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	気分変動	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、胸郭及び縦隔障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	5 (83.3)	9	5 (55.6)	9
	呼吸困難	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	間質性肺疾患	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (50.0)	3	3 (33.3)	3
	鼻漏	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	上気道の炎症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	咽喉頭不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (22.2)	2
皮膚及び皮下組織障害		1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (33.3)	1	3 (50.0)	8	4 (44.4)	9
	多汗症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	点状出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	そう痒症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	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	2 (33.3)	3	2 (22.2)	3
	そう痒性皮疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	皮膚びらん	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	皮膚潰瘍	1 (33.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管障害		0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	13	4 (44.4)	14
	高血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	低血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	静脈炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1

表 2.7.6.7-13:　治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 10.0)		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		2 (66.7)	8	3 (50.0)	11	5 (55.6)	19	3 (100.0)	118	6 (100.0)	291	9 (100.0)	409
	血管炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	2 (22.2)	4
	血管障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (11.1)	1
	ほてり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1	3 (50.0)	5	4 (44.4)	6

CSR 表 12-5

4) 死亡

本治験期間中に、死亡は認められなかった。ただし、被験者番号 0102 において重篤な有害事象（SAE）として、120 mg/m^2/日投与群の 1 例に間質性肺疾患（grade 2）が認められ、当該被験者は投与終了の約 5 箇月後（追跡期間終了の約 2 箇月後）に間質性肺炎により死亡した。

5) その他の重篤な有害事象

本治験で報告された、その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.7-14 に示す。

重篤な有害事象として、第 3 サイクルにおいて、間質性肺疾患（grade 2）が 1 例に認められた。当該症例では治験薬投与前の胸部 CT 検査においても間質性変化及び陰影が指摘されており、薬剤性との因果関係は否定できないと判断された。本有害事象は、治験責任医師から、患者の日常生活に影響するため重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.7-14:　その他の重篤な有害事象の一覧表

解析対象集団：登録例

投与群 (mg/m^2/日)	被験者番号	施設名	有害事象名 (MedDRA 基本語)	有害事象 (CRF記載)	発現日	注入反応	臨界毒性	重篤度	グレード	投与変更	薬物療法	薬剤以外の処置	回復日	転帰	治験薬との関連性	関連なしの理由	コメント
120	0102	国立がんセンター中央病院	間質性肺疾患	間質性肺炎	20[redacted]/04/25	いいえ	いいえ	重篤	2	変更なし	なし	なし		未回復	関連あるかもしれない	－	※同年, 7.6より後治療(7.6PSL100mg×2)を開始したため、追跡を7.5までとする。

CSR 表 12-11

6) 他の重要な有害事象

特記すべき有害事象は認められなかった。

7) 臨界毒性

本治験では、90 mg/m^2/日及び 120 mg/m^2/日のいずれの投与量でも臨界毒性は認められず、120 mg/m^2/日までの投与量で最大耐量は求められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

8) 臨床検査

CTCAE による grade 3 以上の臨床検査値の異常を示した症例について、発現例数及び発現頻度を表 2.7.6.7-15 に示す。grade 3 以上の臨床検査値の異常は、白血球において 4 例（44.4%、90 mg/m^2/日群：1 例、120 mg/m^2/日群：3 例）に、リンパ球減少において 9 例（100.0%、90 mg/m^2/日群：3 例、120 mg/m^2/日群：6 例）に、好中球、顆粒球において 3 例（33.3%、90 mg/m^2/日群：1 例、120 mg/m^2/日群：2 例）にみられたが、本治験の症例検討会（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、特記すべき個々の臨床的に重要な異常はない、と判断された。

表 2.7.6.7-15:　grade 3 以上の臨床検査値の異常

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名(NCI-CTC)	合計			90mg/m^2/日 群			120mg/m^2/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	Grade3以上	Grade3	Grade4	Grade3以上	Grade3	Grade4
対象例数	9			3			6		
白血球	4 (44.4)	4	0	1 (33.3)	1	0	3 (50.0)	3	0
リンパ球減少	9 (100.0)	5	4	3 (100.0)	2	1	6 (100.0)	3	3
好中球/顆粒球 (ANC/AGC)	3 (33.3)	2	1	1 (33.3)	1	0	2 (33.3)	1	1

CSR 表 12-12

9) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、体温）、心電図（12 誘導）、P.S.（ECOG 基準）及び身体的所見について、いずれの投与群においても、特記すべき症例又は事項はなかった。

2.7.6.7.7 薬物動態

1) 血漿中濃度

ベンダムスチン並びにその薬理活性代謝物（M3 及び M4）の血漿中濃度の推移については、平均値を図 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-3 に示した。

ベンダムスチン並びにその薬理活性代謝物（M3 及び M4）の薬物動態パラメータについては、平均値を表 2.7.6.7-16 に示した。

(1) 90 mg/m^2/日投与群

投与 1 日目のベンダムスチン未変化体血漿中濃度は、投与後 0.8 ± 0.3 時間（平均値 ± SD）に最高濃度 7249.52 ± 3303.48 ng/mL に達し、このときの AUC は 8327.12 ± 3625.73 ng·hr/mL であった。また、$t_{1/2}$ は 0.53 ± 0.09 時間、V_z は 15074.90 ± 4491.47 mL、クリアランスは 20245.88 ± 8185.49 mL/hr であった（いずれも平均値 ± 標準偏差）。

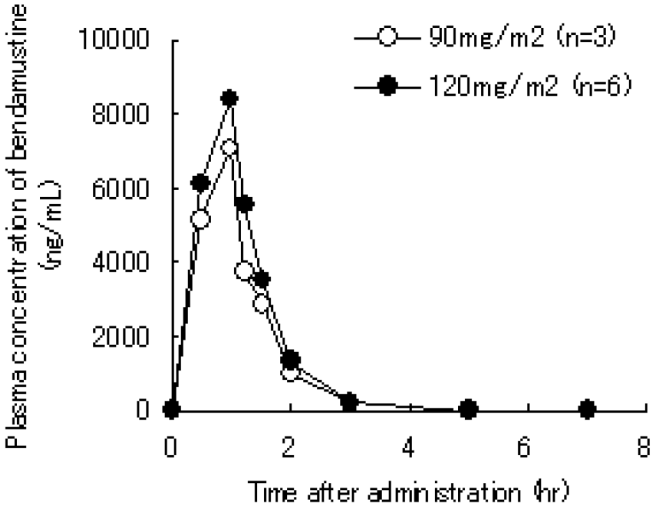
(2)　120 mg/m^2/日投与群

投与 1 日目のベンダムスチン未変化体血漿中濃度は、投与後 0.9 ± 0.2 時間に最高濃度 8615.92 ± 4487.78 ng/mL に達し、このときの AUC は 10212.39 ± 5759.35 ng·hr/mL であった。また、$t_{1/2}$ は 0.47 ± 0.05 時間、V_z は 17531.84 ± 10578.39 mL、クリアランスは 25963.02 ± 15531.30 mL/hr であった。

塩酸ベンダムスチンの 90 mg/m^2 を被験者 3 例に、120 mg/m^2 を 6 例に、1 時間かけて静脈内持続注入後、T_{max} はそれぞれ、0.8 ± 0.3 時間、0.9 ± 0.2 時間と、ほぼ持続注入終了時間であり、投与量における違いはなかった。

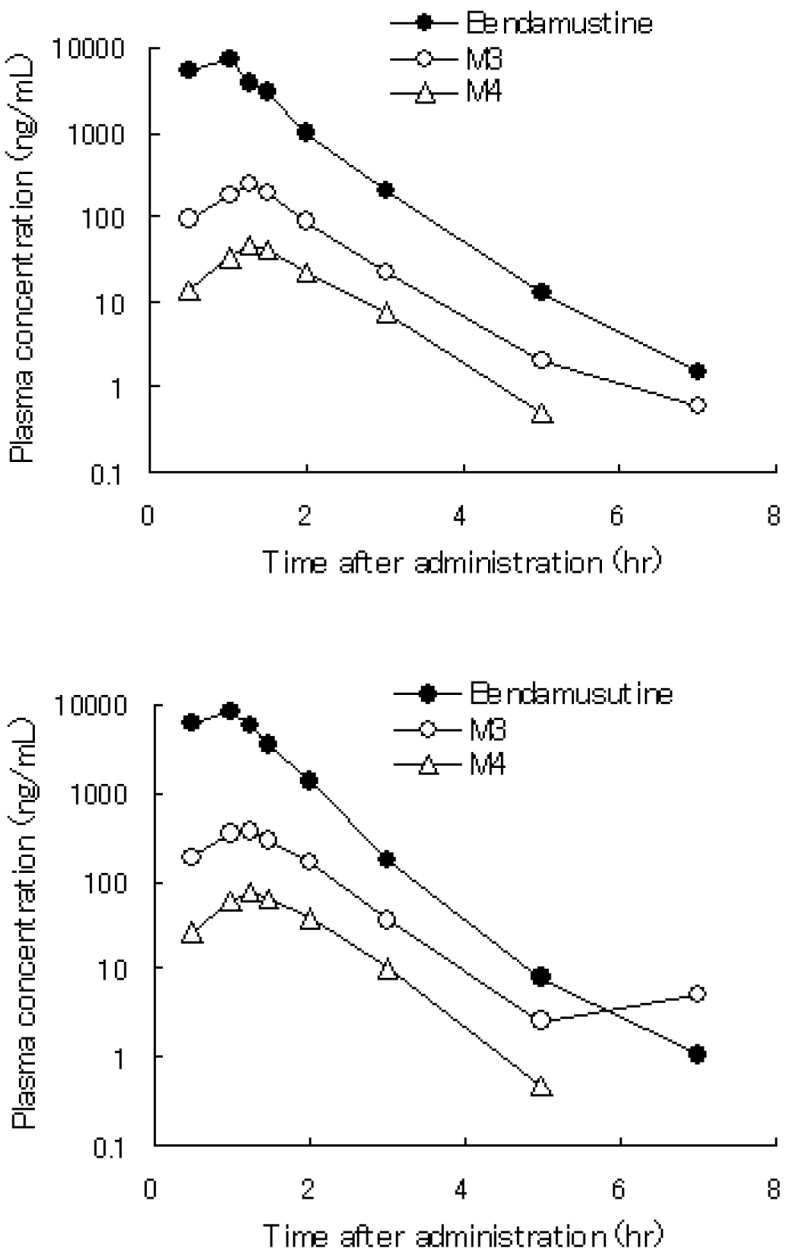
C_{max} 及び AUC は、被験者間でばらつきは大きいものの、投与量増加に伴って増加した。C_{max} 後の $t_{1/2}$ は、両投与量ともほぼ 0.5 時間と、速い消失を示した。

薬理活性代謝物（M3 及び M4）についても、C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴って増加した。代謝物の T_{max} は、ベンダムスチンの T_{max} に遅れること約 20 分の 1.2～1.3 時間であり、その後の消失はベンダムスチン未変化体と類似していた。



CSR 図 11-1

図 2.7.6.7-2:　　ベンダムスチンの平均血漿中濃度の推移



CSR 図 11-2

図 2.7.6.7-3:　ベンダムスチン薬理活性代謝物（M3 及び M4）の平均血漿中濃度の推移
（上：90 mg/m^2/日投与群、下：120 mg/m^2/日投与群）

表 2.7.6.7-16:　薬物動態パラメータ

Dose (mg/m^2/日)	測定物質	被験者 No.	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{all} (ng•hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	Bendamustine	0202	0.46	0.5	3657.19	4146.68	19870.83	29693.66
		0301	0.50	1.0	7934.66	10220.10	10967.38	15283.83
		0401	0.63	1.0	10156.70	10614.57	14386.50	15760.14
		平均値	0.53	0.8	7249.52	8327.12	15074.90	20245.88
		標準偏差	0.09	0.3	3303.48	3625.73	4491.47	8185.49
	M3	0202	0.66	1.3	180.59	250.68	–	–
		0301	0.63	1.3	233.49	363.67	–	–
		0401	0.64	1.3	322.45	468.51	–	–
		平均値	0.64	1.3	245.51	360.95	–	–
		標準偏差	0.02	0.0	71.69	108.94	–	–
	M4	0202	0.46	1.3	30.07	44.54	–	–
		0301	0.61	1.3	45.87	80.14	–	–
		0401	0.56	1.3	62.20	98.57	–	–
		平均値	0.54	1.3	46.05	74.42	–	–
		標準偏差	0.08	0.0	16.07	27.47	–	–
120	Bendamustine	0101	0.46	1.0	3598.71	3526.95	32808.49	49967.05
		0302	0.41	0.5	5861.38	6370.56	16279.27	27317.68
		0402	0.42	1.0	15370.70	17674.41	5796.08	9456.54
		0303	0.48	1.0	10889.73	14792.76	9997.11	14482.06
		0403	0.52	1.0	10847.00	13235.48	12529.26	16781.06
		0102	0.51	1.0	5127.97	5674.17	27780.80	37773.73
		平均値	0.47	0.9	8615.92	10212.39	17531.84	25963.02
		標準偏差	0.05	0.2	4487.78	5759.35	10578.39	15531.30
	M3	0101	1.21	1.3	319.75	617.99	–	–
		0302	0.65	1.0	454.98	711.24	–	–
		0402	0.62	1.3	421.47	766.41	–	–
		0303	0.67	1.3	348.11	659.64	–	–
		0403	0.61	1.3	375.92	502.96	–	–
		0102	0.65	1.0	363.07	583.64	–	–
		平均値	0.74	1.2	380.55	640.31	–	–
		標準偏差	0.23	0.2	49.58	93.68	–	–
	M4	0101	0.51	1.3	57.44	74.78	–	–
		0302	0.50	1.0	68.39	114.29	–	–
		0402	0.49	1.3	102.87	173.94	–	–
		0303	0.55	1.5	74.08	156.08	–	–
		0403	0.53	1.3	83.59	110.75	–	–
		0102	0.60	1.0	58.99	105.97	–	–
		平均値	0.53	1.2	74.23	122.64	–	–
		標準偏差	0.04	0.2	17.07	36.14	–	–

–: 算出せず。

CSR 表 11-4

2) 尿中排泄率

薬物の尿中排泄率を表 2.7.6.7-17 に示す。

尿中排泄率データから、90 mg/m^2/日投与群では、投与した本剤の 3.7%がベンダムスチンとして尿中に排泄され、薬理活性代謝物（M3 及び M4）の排泄はそれぞれ、0.3%及び 0.1%であった。120 mg/m^2/日投与群では、ベンダムスチン、M3 及び M4 の尿中排泄率はそれぞれ、1.6%、0.2%及び 0.1%であった。

表 2.7.6.7-17:　薬物の尿中排泄率（% of dose）

Dose (mg/m^2/day)	No.	Dose (mg/day)	Rate (%) Bendamustine	M3	M4
90	0202	123	7.0	0.5	0.2
	0301	156	0.4	0.0	0.0
	0401	167	3.8	0.4	0.2
	Mean		3.7	0.3	0.1
	SD		3.3	0.3	0.1
120	0101	176	2.0	0.3	0.1
	0302	174	0.1	0.0	0.0
	0402	167	2.0	0.2	0.1
	0303	214	3.1	0.3	0.2
	0403	222	0.7	0.0	0.0
	0102	214	1.6	0.2	0.1
	Mean		1.6	0.2	0.1
	SD		1.1	0.1	0.1

CSR 表 11-5

2.7.6.7.8　結論

本治験は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にして、本剤 90 又は 120 mg/m^2/日の 2 日間連日 1 回 60 分の点滴静脈内投与を行った場合の本剤の耐容性を調査し、投与制限を示す臨界毒性を検討して、第 2 相臨床試験での推奨投与量を推定する目的で実施された。合わせて、各投与群における薬物動態及び抗腫瘍効果についても検討した。

本治験における安全性の主要評価項目は臨界毒性の発現例数とし、副次評価項目は有害事象の発現頻度とした。本治験は耐容性の検討が主目的であり、有効性評価は副次的なものと考えたので、有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。最良総合効果の奏効率を副次評価項目とした。各被験者における、投与サイクル中（中止時を含む）に判定された最も高い抗腫瘍効果を最良総合効果とし、最良総合効果の奏効率を求め評価を行った。

副次評価項目の 1 つである本剤の最良総合効果の奏効率（PR 以上）は、90 mg/m^2/日投与群で 100.0%（3 例中 3 例）、120 mg/m^2/日投与群で 83.3%（6 例中 5 例）であった。投与された 9 例を疾患（WHO 分類）で分類したとき、Follicular lymphoma（8 例）及び Mantle cell lymphoma（1 例）に対する最良総合効果の奏効率（PR 以上）は、それぞれ 87.5%（8 例中 7 例）、100.0%（1 例中 1 例）であった。

また、もう 1 つの副次評価項目である有害事象についても、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象として、第 3 サイクルにおいて、120 mg/m^2/日投与群の 1 例に間質性肺疾患（grade 2）が認められた。しかしながら、90 及び 120 mg/m^2/日のいずれの投与量でも臨界毒性は認められず、120 mg/m^2/日までの投与量で最大耐量は求められなかった。また、主な有害事象である好中球数減少などの骨髄抑制は可逆的であった。

更に、副次評価項目の一つである薬物動態パラメータに関しては、C_{max} 及び AUC は、被験者間でばらつきは大きいものの、投与量増加に伴って増加した。C_{max} 後の $t_{1/2}$ は、両投与量ともほぼ 0.5 時間と、速い消失を示した。また、薬理活性代謝物（M3 及び M4）についても、C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴って増加した。代謝物の T_{max} は、ベンダムスチンの T_{max} に遅れること約 20 分の 1.2～1.3 時間であり、その後の消失は未変化体と類似していた。

一方、主要評価項目の臨界毒性の発現例数については、1 例も臨界毒性を示した症例は認められなかった。

本剤は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、120 mg/m^2/日までの投与量で耐容性の問題はなかった。安全性及び有効性を総合的に勘案して、第 2 相臨床試験での推奨投与量を「120 mg/m^2/日」とした。

2.7.6.8　2007002 試験

2.7.6.8.1　試験方法の要約

2007002 試験は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に、本剤を 120 mg/m^2/日、3～6 サイクル投与（1 サイクル：2 日間連日点滴静脈内投与、その後 19 日間経過観察）した際の抗腫瘍効果及び安全性を検討する多施設共同研究による第 2 相オープン試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1:　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	2007002
治験課題名	SyB L-0501 の低悪性度 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に対する第 II 相臨床試験（多施設共同研究によるオープン試験）
開発の相	第 2 相
治験の目的	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に、本剤（120 mg/m^2/日）を 3～6 サイクル投与（1 サイクル：2 日間連日点滴静脈内投与、その後 19 日間経過観察）した際の抗腫瘍効果及び安全性を検討する。 【有効性の主要評価項目】 • 「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（IWRC）」に従った総合効果の奏効率（抗腫瘍効果：部分奏効［Partial Response；PR］以上） 【有効性の副次評価項目】 • 「IWRC」に従った総合効果の完全寛解（完全奏効［Complete Response；CR］又は不確定完全奏効［Complete Response/unconfirmed；CRu］）率 • 「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Revised RC)」に従った奏効率及び完全寛解率 • 無増悪生存期間 【安全性】 • 有害事象、臨床検査値の変化
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
組入れ基準	選択基準 1　病理組織学的に、以下に定義された低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫のいずれかであることが確認されている患者。 WHO 分類： ・ Small lymphocytic lymphoma ・ Lymphoplasmacytic lymphoma ・ Splenic marginal zone B-cell lymphoma ・ Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) ・ Nodal marginal zone B-cell lymphoma ・ Follicular lymphoma ・ Mantle cell lymphoma 2　測定可能病変（コンピュータ断層撮影法［CT］による長径：>1.5 cm）を有する患者。

項目	内容
組入れ基準 （続き）	3　先行化学療法（副腎皮質ホルモンの単独療法は除く）又は抗体療法により PR に至らない、CR 到達後に再発又は PR 到達後に再燃した患者。（ただし、先行化学療法及び抗体療法のレジメン数は問わないこととした） 4　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 4 週間以上（抗体療法の場合は 3 箇月以上）あり、前治療の影響が持ち越されていないと判断された患者。 5　少なくとも 3 箇月の生存が期待できる患者。 6　年齢 20 歳以上 75 歳以下の患者（登録時）。 7　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。 ・ 好中球数：1,500 /mm^3 以上 ・ 血小板数：100,000 /mm^3 以上 ・ AST (GOT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍未満 ・ ALT (GPT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍未満 ・ 総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍未満 ・ 血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍未満 ・ 動脈血 PaO_2 ≥65 mmHg ・ 心電図に治療を要する異常所見がない 9　患者本人より、本治験への参加について文書にて同意が得られた患者。 除外基準 1　明らかな感染症（ウイルス感染を含む）を有する患者。 2　重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全）を有する患者。 3　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。 4　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。 5　HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者。 6　重篤な出血傾向（汎発性血管内凝固症候群など）を有する患者。 7　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。 8　38.0℃ 以上の発熱を有する患者（ただし、腫瘍熱の場合は除く）。 9　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。 10　活動性の重複癌を有する患者。 11　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。 12　過去に本治験薬を投与された患者。 13　本治験の登録時検査実施前 2 週間以内に、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、エリスロポエチンなどのサイトカイン製剤の投与又は輸血を受けた患者。 14　本治験の登録前 3 箇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。 15　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。 16　過去に同種造血幹細胞移植を受けた患者。 17　妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。 18　男女を問わず、避妊が承諾できない患者。 19　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（ST）合剤やアシクロビル、又は腫瘍崩壊症候群予防薬としてアロプリノールを投与されている患者。 20　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	目標被験者数： 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫：46 例 マントル細胞リンパ腫：10 例 登録被験者数：69 例

項目	内容
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：051007
対照薬	なし
用法・用量	本剤 120 mg/m^2/日を 1 日 1 回、2 日間（Day 1 及び Day 2）連日点滴静脈内投与し、その後 19 日間（Day 3～Day 21）の経過観察を行う。これを 1 サイクルとし（原則 21 日間）、3～6 サイクル繰り返し投与する。第 2 サイクル以降の投与については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察により、必要に応じて投与量の減量又は投与を中止する。安全性確保のため、第 1 サイクルの Day 2 の投与翌日（Day 3）までは被験者の入院を必要とするが、第 2 サイクル以降については、被験者の状態や有害事象の発現状況により、治験責任医師又は治験分担医師が外来治療可能と判断した場合には、外来にて実施してもよいこととした。
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本剤単独投与とし、他の抗癌剤、抗体療法、癌免疫療法剤、副腎皮質ホルモン剤（抗悪性腫瘍薬剤として使用）などの薬剤は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。副腎皮質ホルモン剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととするが、infusion reaction の予防・治療などを目的とした使用は可能とした。 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本剤単独投与とし、放射線療法、外科療法などの併用を行わないこととした。 3　支持療法 ・悪心及び嘔吐に対する予防的投薬（制吐剤など）を推奨することとした。 ・本剤による免疫抑制が懸念されるため、第 1 サイクル投与開始日から最終サイクル投与開始日より 15 週までの間は、日和見感染症予防として、ST 合剤 1 日 1 錠連日又は 1 日 2 回 2 錠ずつの週 2 日、アシクロビルは 200 mg/日の連日経口投与及び一般的な感染症対策（イソジンガーグルによるうがいなど）を行うことを推奨することとした。 ・腫瘍量が多く、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis sindorome）が懸念される場合は、アロプリノールなどの高尿酸血症治療剤の投与、輸液による利尿、アルカリ化などを推奨することとした。 ・G-CSF は、第 2～6 サイクル目は、Day 3 以降に投与を行っても良い。 ただし、第 1 サイクルは、grade 3 の好中球数減少を確認後に投与しても良い。また、他に必要な場合は、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与又は輸血などの処置を行うこととした。 ・重篤な有害事象又は臨床検査値異常の発現あるいは合併症の悪化などが発生した場合、速やかに適切な処置を行うこととした。
評価項目	観察・検査スケジュールについては表 2.7.6.8-2 に示す。 有効性： (1)有効性の主要評価項目 施設外効果判定委員会にて、「IWRC」に従って判定した総合効果（表 2.7.6.8-3）の奏効率を主要評価項目とした。なお、各治験実施医療機関における効果判定結果と異なる場合は、本委員会の判定を優先することとした。 各被験者について、第 3 サイクル及び最終サイクル（中止時を含む）における再評価に基づき総合効果を判定した。解析は PR 以上の奏効率を求め、その正確な信頼区間を求めることとした。

項目	内容
評価項目 （続き）	なお、本治験では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、期待奏効率を 55%、閾値奏効率を 35%とし、マントル細胞リンパ腫は、期待奏効率を 40%、閾値奏効率を 15%とした。 (2)有効性の副次評価項目 施設外効果判定委員会にて、以下の 3 項目について判定されたものを副次評価項目とした。 1 「IWRC」に従って判定した総合効果（表 2.7.6.8-3）の完全寛解（CR 又は CRu）率 2 「Revised RC」に従って判定した奏効率及び完全寛解率 3 無増悪生存期間 登録日を起算日として、進行（再発／再燃を含む）又は理由を問わない死亡日のうち、早い方の日までの期間を無増悪生存期間とした。 最終サイクルの総合効果が CR、CRu、PR のいずれかの場合、無治療で経過観察し、最終症例の最終サイクル投与開始日より 15 週までの間、可能な限り 3 箇月に 1 回程度、無増悪生存期間の調査を行った。 (3)その他の評価項目 標的病変の二方向積和（Sum of the Products of the Greatest Diameters；SPD）の縮小率と増大率 標的病変の SPD の縮小率及び増大率は、以下の式により算出することとした。 $$縮小率 = \frac{(投与前の\ SPD - 評価時の\ SPD)}{投与前の\ SPD} \times 100\%$$ $$増大率 = \frac{(評価時の\ SPD - 最小の\ SPD)}{最小の\ SPD} \times 100\%$$ <u>安全性：</u> 有害事象（種類、発現頻度、程度、可逆性）及び臨床検査値の推移。 【被験者に対する治験の中止】 治験を中止する場合は中止例とする手続きを行う前に、治験薬の投与を中止し、その時点で可能な限り、規定の検査及び調査を行った上で、評価結果と共に、中止日及び中止理由を症例報告書に記入することとした。ただし、同意の撤回の場合は、安全性確保のために必要な検査を除き、不必要な検査を行ってはならないこととした。また、被験者が途中で来院しなくなった場合は、その後の経過について電話又は手紙などにより確認し、症例報告書に記入することとした。
解析方法	<u>有効性：</u> 記述統計学的手法を用いた。 (1)主要評価項目 「IWRC」に従って判定した奏効率（総合効果において PR 以上と判定された症例の割合）を算出し、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 (2)副次評価項目 1 完全寛解率の解析 「IWRC」に従って判定した総合効果において CR 又は CRu と判定された症例の割合を算出し、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 2 奏効率の解析 「Revised RC」に従って判定した奏効率及び完全寛解率を算出し、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。

項目	内容
解析方法 （続き）	3 無増悪生存期間の解析 「完全解析対象例（FAS）」及び「奏効例（FAS の中）」を対象とした無増悪生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による 50%点及びその 95%信頼区間を算出した。 (3)その他の評価項目 標的病変の腫瘍縮小率の解析 腫瘍縮小率の中央値及び 95%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の評価基準として「有害事象共通用語規準 v3.0［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 Regulatory Activities［MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集）］を用いてコード化することとした。 記述統計学的手法を用いた。
治験責任医師	山本一仁（愛知県がんセンター中央病院　血液・細胞療法部　血液診療科医長） 照井康仁（癌研究会有明病院　血液腫瘍科　担当部長） 谷脇雅史（京都府立医科大学附属病院　血液内科　教授） 飛内賢正（国立がんセンター中央病院　血液内科　第一領域外来部長） 伊藤國明（国立がんセンター東病院　化学療法科　8 階病棟医長） 石澤賢一（国立大学法人東北大学　東北大学病院　血液・免疫科　講師） 鵜池直邦（国立病院機構　九州がんセンター　血液内科部　血液内科部長） 河野文夫（国立病院機構　熊本医療センター　内科　副院長） 永井宏和（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） 黒澤光俊（国立病院機構　北海道がんセンター　血液内科　医長） 宇都宮與（慈愛会　今村病院分院　血液内科　院長、血液内科主任部長兼任） 安藤潔（東海大学医学部付属病院　血液内科　教授） 阿久津美百生（栃木県立がんセンター　血液内科　第二病棟部長） 小椋美知則（名古屋第二赤十字病院　血液・腫瘍内科　部長） 鈴木憲史（日本赤十字社医療センター　血液内科　部長） 大西一功（浜松医科大学医学部附属病院　腫瘍センター　教授） 臼杵憲祐（東日本電信電話株式会社　関東病院　血液内科　部長） 魚嶋伸彦（松下記念病院　内科部　血液科　部長）
治験実施施設	愛知県がんセンター中央病院　血液・細胞療法部　血液診療科 癌研究会有明病院　血液腫瘍科 京都府立医科大学附属病院　血液内科 国立がんセンター中央病院　血液内科 国立がんセンター東病院　化学療法科 国立大学法人東北大学　東北大学病院　血液・免疫科 国立病院機構　九州がんセンター　血液内科部 国立病院機構　熊本医療センター　内科 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 国立病院機構　北海道がんセンター　血液内科 慈愛会　今村病院分院　血液内科 東海大学医学部付属病院　血液内科 栃木県立がんセンター　血液内科 名古屋第二赤十字病院　血液・腫瘍内科 日本赤十字社医療センター　血液内科 浜松医科大学医学部附属病院　腫瘍センター 東日本電信電話株式会社　関東病院　血液内科

項目	内容
治験実施施設 （続き）	松下記念病院　内科部　血液科 計 18 施設
治験実施期間	2008/1/18（最初の被験者登録日）～2009/4/28（最後の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表論文	なし

表 2.7.6.8-2:　観察・検査スケジュール

項目 / 時期[1]		被験者背景	全身状態	身長[2]・体重	理学検査		病変の測定・調査		臨床検査						妊娠検査	有害事象
					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	ウィルスマーカー	免疫学的検査		
登録時 (登録日 -14 日以内)		○	○	○	○	○	○[5]	△[5]	○	○		○[6]	○	○	○	○
投与前 (Day -7～-1)			○						○	○	○					
第1サイクル	Day 1					○[3]										○
	Day 2					○[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					○[3]										○
	Day 2					○[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					○[3]										○
	Day 2					○[3]										
	1 週 (Day 8±3)		○				○[5]		○	○		△[6]		○		
	2 週 (Day 15±3)		○						○	○						
	3 週 (Day 22±3)		○	○	○	○			○	○	○					
	4 週[4] (Day 29±3)		△						△	△						
	5 週[4] (Day 33-36)		△						△	△						

表 2.7.6.8-2:　観察・検査スケジュール（続き）

項目 / 時期[1]		被験者背景	全身状態	身長[2]・体重	理学検査		病変の測定・調査		臨床検査						妊娠検査	有害事象
					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	ウィルスマーカー	免疫学的検査		
第4サイクル	Day 1					○[3]										
	Day 2					○[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5サイクル	Day 1					○[3]										
	Day 2					○[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					○[3]										
	Day 2					○[3]										
	1 週 (Day 8±3)		○						○	○						○
	2 週 (Day 15±3)		○						○	○						
	3 週 (Day 22±3)		○	○	○	○			○	○	○					
中止時		表 2.7.6.8-1　評価項目【被験者に対する治験の中止】参照														
最終サイクル							○[5]	△[5]				△[6]		○	○	
最終サイクル投与開始日より 15 週(±14 日)							○[5]			○[5]		△[6]				○[8]
転帰調査[7]							○[5]			○[5]		△[6]				

1　各サイクルで「投与開始日：Day 1」及び「投与開始前日から投与開始日の投与直前まで：Day -1」として、検査実施時期の許容期間（日）を括弧内に示す。
2　身長については、登録時（登録日-14 日以内）のみ実施する。
3　Day 1 及び Day 2 では、それぞれの日の投与後、点滴静脈内投与終了から 2 時間以内に心電図検査を実施する。
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。
5　CT 検査は、登録時（登録日-28 日以内）、第 3 サイクル（Day5 から次サイクル投与前日）、最終サイクル（Day 5～36）及び最終サイクル投与開始日より 15 週（± 14 日）に実施する。PET 検査は、登録時（登録日-28 日以内）及び最終サイクル（Day 29～50）に実施する。ただし、中止時又は途中で進行（PD）になった場合は、必要に応じその判定時に実施する。なお、最終サイクルの PET 検査は、登録日-28 日以内に実施する検査にて PET 検査結果が陽性であった場合のみ実施する。また、最終サイクル投与開始日より 15 週（± 14 日）に実施する生化学検査は、腫瘍関連検査の LDH、CRP のみ必須とする。
6　登録時（登録日-28 日以内）に実施する。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 又は CRu となる可能性が生じた場合のみ実施する。
7　3 箇月に 1 回程度、最終症例の最終サイクル投与開始日より 15 週の時点まで、転帰調査を行う。
8　最終サイクル経過観察終了時（最終サイクル day25 まで、中止時を含む）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。

CSR 表 9-4

表 2.7.6.8-3:　非ホジキンリンパ腫に対する効果判定規準

完全奏効（Complete Response；CR）

以下のすべてを満たす：

1) 標的病変の標的病変の二方向積和（SPD）が登録時に比して 75%以上減少（縮小）
2) 節性非標的病変がすべて正常
3) 節外性非標的病変がすべて消失
4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない（いずれも消失）
5) 腫瘍関連症状がすべて消失、かつ腫瘍関連検査値異常がいずれも正常
6) 登録時の評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合、骨髄浸潤が陰性。登録時の評価で骨髄浸潤が陰性であった場合は、骨髄検査は必須ではないため「陰性」扱いとする
7) 新病変出現がない

不確定完全奏効（Complete Response / unconfirmed；CRu）

登録時の評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であり、かつ以下のすべてを満たす：

1) 標的病変の SPD が登録時に比して 75%以上減少（縮小）
2) 節性非標的病変がすべて正常
3) 節外性非標的病変がすべて消失
4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない（いずれも消失）
5) 腫瘍関連症状がすべて消失、かつ腫瘍関連検査値異常がいずれも正常
6) 骨髄浸潤が不確定
7) 新病変出現がない

部分奏効（Partial Response；PR）

上記 CRu 基準の 6)以外のすべてを満たし、かつ登録時の評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合は再評価時の骨髄浸潤が陽性。又は、以下のすべてを満たす：

1) 標的病変の SPD が登録時に比して 50%以上減少（縮小）
2) 節性非標的病変がすべて正常又は非増大（増大がない）
3) 節外性非標的病変がすべて消失又は非増大（増大がない）
4) 肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれもが消失もしくは非増悪（増悪がない）
5) 腫瘍関連症状がすべて消失、かつ腫瘍関連検査値異常がすべて正常化又は非増悪（増悪がない）
6) 骨髄浸潤は問わない。未検でも可
7) 新病変出現がない

安定（Stable Disease；SD）

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

進行（Progressive Disease；PD）/ 再発（Relapsed Disease；RD）

CR、CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす場合は増悪（PD）、CR もしくは CRu の判定が得られた後に以下のいずれかを満たす場合は再発（RD）とする：

1) 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大
2) 節性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現
3) 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現
4) 肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪又は再出現
5) 腫瘍関連症状又は腫瘍関連検査値異常の明らかな増悪又は再出現
6) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化
7) 新病変の出現

表 2.7.6.8-3:　非ホジキンリンパ腫に対する効果判定規準（続き）

総合判定	標的病変のSPD	非標的病変		肝腫大、脾腫、腎腫大	腫瘍関連症状と腫瘍関連検査値異常	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陰性*	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	不確定	なし
PR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陽性	なし
	50%以上縮小	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小かつ50%未満増大	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
PD	50%以上増大	増大	増大	増悪	増悪	陰性化後の陽性	あり

*:登録時の検査にて「陰性」であった場合は、骨髄検査は必須とはせず「陰性」扱いとする。

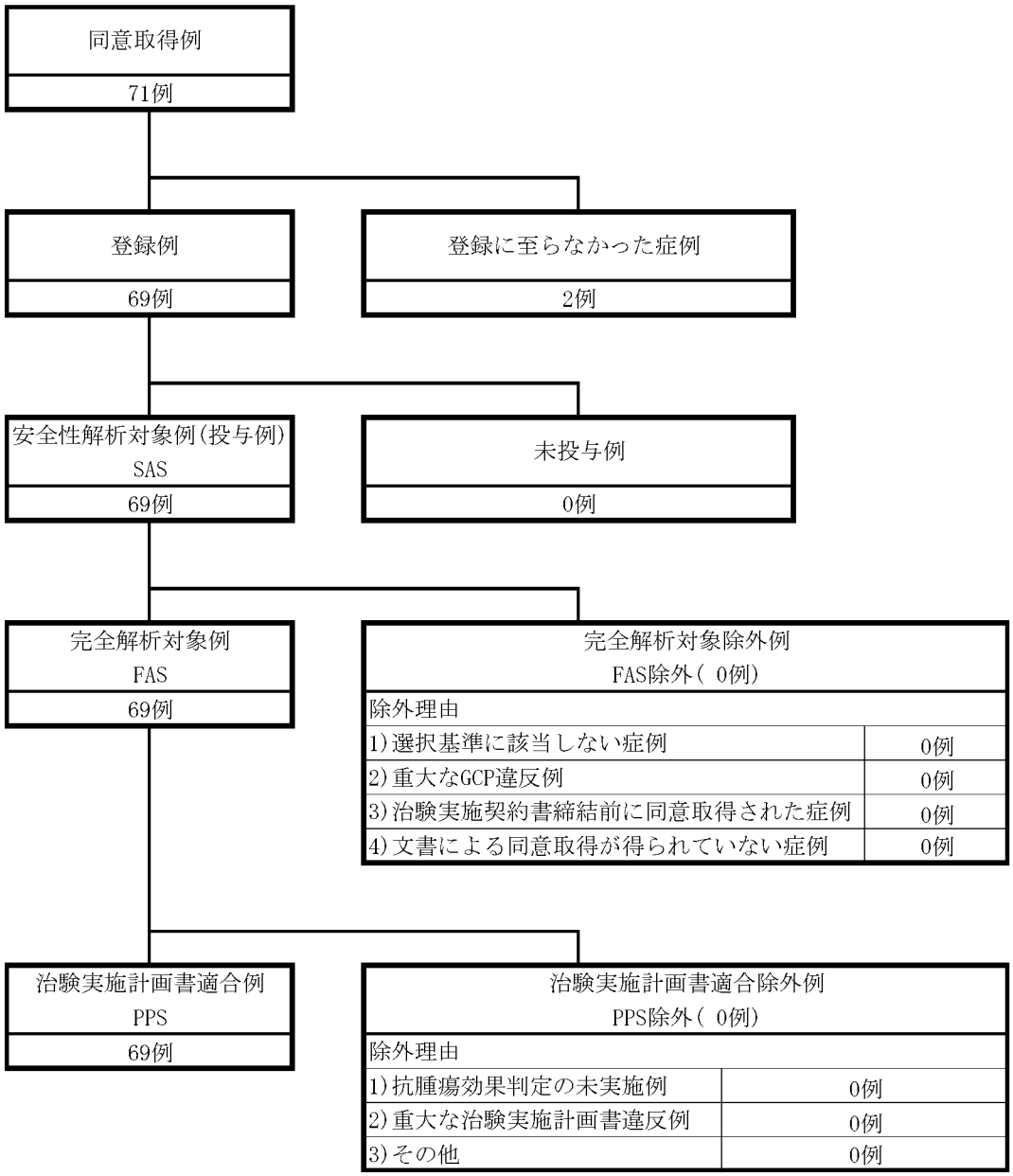
CSR 表 9-10

2.7.6.8.2　被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示す。

本治験では、71 例から同意を取得した。同意取得後、治験開始前検査によって本治験の組入れ基準に合致しないと判断された 2 例を除き、69 例が登録され、本剤が投与された。

登録された 69 例は、選択基準を満たし、FAS の除外理由に該当する被験者はなかった。また、69 例とも抗腫瘍効果判定が実施され、重大な治験実施計画書逸脱例はなく、治験実施計画書適合例（PPS）の除外理由に該当する被験者もなかった。



CSR 図 10-1

図 2.7.6.8-1:　　被験者の内訳

投与サイクルごとの被験者の内訳を表 2.7.6.8-4 に示す。

病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 58 例及びマントル細胞リンパ腫の 11 例に、第 1 サイクルの本剤投与が行われた。このうち、第 2 サイクルに 64 例（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の被験者数 54 例、マントル細胞リンパ腫の被験者数 10 例、以下同様)、第 3 サイクルに 50 例（41 例、9 例)、第 4 サイクルに 41 例（33 例、8 例)、第 5 サイクルに 35 例（28 例、7 例）が移行し、第 6 サイクルまで投与された被験者は 29 例（25 例、4 例）であった。

各投与サイクルを終了した被験者数は、それぞれ第 1 サイクル 5 例（4 例、1 例)、第 2 サイクル 14 例（13 例、1 例)、第 3 サイクル 9 例（8 例、1 例)、第 4 サイクル 6 例（5 例、1 例)、第 5 サ

イクル 6 例（3 例、3 例）、第 6 サイクル 29 例（25 例、4 例）であった。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫とも、第 6 サイクルまで投与された被験者が最も多かった。

表 2.7.6.8-4:　投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団：登録例

項目		全病型		病型			
				低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫		マントル細胞リンパ腫	
		例数	終了例数	例数	終了例数	例数	終了例数
	対象例数	69		58		11	
サイクル毎の投与症例数	第1サイクル	69	5	58	4	11	1
	第2サイクル	64	14	54	13	10	1
	第3サイクル	50	9	41	8	9	1
	第4サイクル	41	6	33	5	8	1
	第5サイクル	35	6	28	3	7	3
	第6サイクル	29	29	25	25	4	4
投与サイクル数	平均値	4.2					
	中央値	5.0					
	最頻値	6					
	最小値-最大値	1～6					

CSR 表 10-1

「次サイクルへの移行」の規定を満たさなかったため、3 サイクル未満で早期終了した被験者は 19 例であった。投与終了理由は、いずれも有害事象であり、その内訳は、好中球数減少 9 例、血小板数減少 2 例、好中球減少・白血球数減少 3 例、白血球数減少、肺炎、疲労・悪心、食欲不振・悪心・嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・発熱・嘔吐が各 1 例であった。

このうち、3 例は、第 2 サイクルの Day 1 の本剤の投与は実施されたが、Day 2 の本剤投与は実施されなかった。

また、第 3 サイクル以上の治療を継続することができたが、Day 1 の本剤投与後、Day 2 の本剤投与が実施されなかったサイクルのある投与不完全例が 2 例あった。これら 5 例は、PPS の除外理由である重大な治験実施計画書逸脱例に該当しなかったことより、解析対象とした。

2.7.6.8.3 評価対象集団

評価対象集団の内訳を表 2.7.6.8-5 に示す。

本治験に登録された 69 例（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫：58 例、マントル細胞リンパ腫：11 例）を FAS とした。また、これらの被験者のうち、重大な治験実施計画書逸脱例が認められなかったことから、PPS と FAS は同数であった。

表 2.7.6.8-5:　評価対象集団

解析対象集団：登録例

項目	区分	全病型	病型	
			低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	マントル細胞リンパ腫
	対象例数	69	58	11
安全性解析対象集団 (SAS)	除外(未投与)例	0	0	0
	対象(投与)例	69	58	11
完全解析対象集団 (FAS)	除外例	0	0	0
	対象例	69	58	11
治験実施計画書適合対象集団 (PPS)	除外例	0	0	0
	対象例	69	58	11

CSR 表 11-1

2.7.6.8.4 被験者の人口統計学的特性

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.8-6 及び表 2.7.6.8-7 に示した。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 58 例のうち、「男性」は 33 例、「女性」は 25 例であり、年齢の中央値（最小値～最大値）は、58.5 歳（33～75 歳）であった。診断名（WHO 分類）では、「Follicular lymphoma」が 52 例と最も多く、その他の診断名はいずれも 0～3 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期（以下、臨床病期）は「I－II 期」が 7 例、「III 期」が 21 例、「IV 期」が 29 例、「不明」が 1 例であった。全身症状は、「症状なし」が 56 例、「症状あり」が 2 例であった。前治療（直近に実施された療法を含む）は、「抗体療法」が 55 例、「化学療法」が 22 例に施行され、前治療のレジメン数の中央値（最小値～最大値）は 2.0（1～9）であり、最終前治療からの休薬期間は 408.5 日（35～5385 日）であった。前治療への反応は「Responder」が 37 例、「Non-Responder」が 15 例、「不明」が 6 例であった。

Follicular lymphoma の予後予測モデルとされる Follicular Lymphoma International Prognostic Index（FLIPI）は、臨床病期（予後不良因子、以下同様：III 期又は IV 期）、血清 LDH 値（正常上限を超える）、年齢（60 歳以上）、節性病変数（5 つ以上）、ヘモグロビン（12g/dL 未満）の該当個数によりリスクカテゴリーに振り分けられ、「Low」（該当個数、以下同様：0～1 個）が 21 例、「Intermediate」（2 個）が 13 例、「High」（3～5 個）が 24 例であった。

マントル細胞リンパ腫の 11 例のうち、「男性」が 7 例、「女性」が 4 例であり、年齢の中央値（最

小値～最大値）は、70 歳（59～75 歳）であった。診断名（WHO 分類）は、いずれも「Mantle cell lymphoma」であり、臨床病期（Ann-Arbor 分類）は「I－II 期」が 4 例、「III 期」が 1 例、「IV 期」が 6 例であった。全身症状は、「症状なし」が 9 例、「症状あり」が 2 例であった。前治療（直近に実施された療法を含む）は、「抗体療法」が 11 例、「化学療法」が 8 例に施行され、前治療のレジメン数の中央値（最小値～最大値）は 4.0（1～16）であり、最終前治療からの休薬期間は 202.0 日（33～1090 日）であった。前治療への反応は「Responder」が 6 例、「Non-Responder」が 4 例、「不明」が 1 例であった。

マントル細胞リンパ腫の予後予測モデルとされる International Prognostic Index（IPI）は、臨床病期（予後不良因子、以下同様：III 期又は IV 期）、血清 LDH 値（正常上限を超える）、年齢（61 歳以上）、節外病変数（2 つ以上）、P.S.（2～4）の該当個数によりリスクカテゴリーに振り分けられ、「Low」（該当個数、以下同様：0～1 個）が 2 例、「Low-Intermediate」（2 個）が 7 例、「High-Intermediate」（3 個）が 2 例であり、「High」（4～5 個）及び「不明」はなかった。

表 2.7.6.8-6:　人口統計学的及び他の基準値の特性（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS除外例
	登録例数	58	58	0
	対象例数	58	58	0
年齢	中央値	58.5	58.5	-
	範囲(最小値～最大値)	33～75	33～75	-
性別	男性	33	33	0
	女性	25	25	0
全身状態	0	52	52	0
(ECOG基準)	1	6	6	0
診断名(WHO分類)	Small lymphocytic lymphoma	3	3	0
	Lymphoplasmacytic lymphoma	1	1	0
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma	0	0	0
	B-EMZL(MALT lymphoma)	1	1	0
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1	1	0
	Follicular lymphoma	52	52	0
臨床病期	Ⅰ-Ⅱ	7	7	0
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	21	21	0
	Ⅳ	29	29	0
	不明	1	1	0
全身症状	症状なし	56	56	0
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2	0
直近に実施された療法	1.CHOP療法	2	2	0
	2.CVPまたはCOP療法	2	2	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	0	0	0
	4.アルキル化剤を含む他の治療	3	3	0
	5.プリンアナログ	3	3	0
	6.抗体療法	43	43	0
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	2	2	0
	9.副腎皮質ホルモン	1	1	0
	10.その他	2	2	0
前治療への反応	Responder	37	37	0
	Non-Responder	15	15	0
	不明	6	6	0
病巣部位	節性	58	58	0
	節外病巣≧２病巣	1	1	0
腫瘍径	5 cm未満	39	39	0
	5 cm以上	19	19	0

表 2.7.6.8-6:　人口統計学的及び他の基準値の特性（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）（続き）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS除外例
	登録例数	58	58	0
	対象例数	58	58	0
LDH	正常値範囲内	44	44	0
	高値	14	14	0
前治療の種類(直近に実施された療法を含む)	化学療法　(1+2+3+4+5)	22	22	0
	1.CHOP療法	12	12	0
	2.CVPまたはCOP療法	4	4	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	3	3	0
	4.アルキル化剤を含む他の治療	10	10	0
	5.プリンアナログ	7	7	0
	6.抗体療法	55	55	0
	7.放射性抗体療法	2	2	0
	8.放射線療法	7	7	0
	9.副腎皮質ホルモン	3	3	0
	10.その他	8	8	0
前治療のレジメン数	中央値	2.0	2.0	-
	最頻値	2	2	-
	範囲(最小値～最大値)	1～9	1～9	-
	不明(例数)	0	0	0
最終前治療からの休薬期間(日数)	中央値	408.5	408.5	-
	範囲(最小値～最大値)	35～5385	35～5385	-
FLIPI risk category	Low　(score=0-1)	21	21	0
	Intermediate　(score=2)	13	13	0
	High　(score=3-5)	24	24	0
	不明	0	0	0

FLIPI：Follicular Lymphoma International Prognostic Index

CSR 表 11-2

表 2.7.6.8-7:　人口統計学的及び他の基準値の特性（マントル細胞リンパ腫）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS除外例
	登録例数	11	11	0
	対象例数	11	11	0
年齢	中央値	70.0	70.0	-
	範囲(最小値～最大値)	59～75	59～75	-
性別	男性	7	7	0
	女性	4	4	0
全身状態	0	7	7	0
(ECOG基準)	1	4	4	0
診断名(WHO分類)	Mantle cell lymphoma	11	11	0
臨床病期	Ⅰ-Ⅱ	4	4	0
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	1	1	0
	Ⅳ	6	6	0
	不明	0	0	0
全身症状	症状なし	9	9	0
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2	0
直近に実施された療法	1.CHOP療法	0	0	0
	2.CVPまたはCOP療法	0	0	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	1	1	0
	4.アルキル化剤を含む他の治療	0	0	0
	5.プリンアナログ	2	2	0
	6.抗体療法	6	6	0
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	0	0	0
	9.副腎皮質ホルモン	0	0	0
	10.その他	2	2	0
前治療への反応	Responder	6	6	0
	Non-Responder	4	4	0
	不明	1	1	0
病巣部位	節性	11	11	0
	節外病巣≧２病巣	1	1	0
腫瘍径	5 cm未満	6	6	0
	5 cm以上	5	5	0

表 2.7.6.8-7:　人口統計学的及び他の基準値の特性（マントル細胞リンパ腫）（続き）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS除外例
	登録例数	11	11	0
	対象例数	11	11	0
LDH	正常値範囲内	8	8	0
	高値	3	3	0
前治療の種類（直近に実施された療法を含む）	化学療法　(1+2+3+4+5)	8	8	0
	1.CHOP療法	5	5	0
	2.CVPまたはCOP療法	0	0	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	3	3	0
	4.アルキル化剤を含む他の治療	4	4	0
	5.プリンアナログ	3	3	0
	6.抗体療法	11	11	0
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	2	2	0
	9.副腎皮質ホルモン	0	0	0
	10.その他	4	4	0
前治療のレジメン数	中央値	4.0	4.0	-
	最頻値	4	4	-
	範囲(最小値～最大値)	1～16	1～16	-
	不明(例数)	0	0	0
最終前治療からの休薬期間(日数)	中央値	202.0	202.0	-
	範囲(最小値～最大値)	33～1090	33～1090	-
IPI risk category	Low　(score=0-1)	2	2	0
	Low-Intermediate　(score=2)	7	7	0
	High-Intermediate　(score=3)	2	2	0
	High　(score=4-5)	0	0	0
	不明	0	0	0

IPI: International Prognostic Index

CSR 表 11-3

2.7.6.8.5 有効性

1)　主要評価項目

(1)　「IWRC」による奏効率

FAS の総合効果の要約を表 2.7.6.8-12 に示した。

主要評価項目である総合効果の奏効率（ORR：総合効果において PR 以上と判定された被験者の割合）は、全病型で 91.3%（63/69 例、95% CI：82.0%～96.7%）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 89.7%（52/58 例、95% CI : 78.8%～96.1%）、マントル細胞リンパ腫で 100%（11/11 例、95% CI：71.5%～100.0%）であった。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫における ORR の 95% CI の下限は 78.8%であり、計画時の閾値奏効率の 35%を上回り、高い ORR が得られた。また、計画時の期待奏効率 55%に対しても高い ORR が得られた。マントル細胞リンパ腫においても、ORR の 95% CI の下限は 71.5%であり、計画時の閾値奏効率の 15%を上回り、高い ORR が得られた。また、計画時の期待奏効率 40%に対しても高い ORR が得られた。

いずれの病型においても高い ORR（全病型の 95% CI：82.0%～96.7%）を示し、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 6 例が SD と判定されたが、PD 及び評価不能（Not Evaluated ; NE）と判定された被験者はなかった。

(2)　被験者の背景因子別の奏効例数及び奏効率

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の被験者の背景因子別の奏効例数及び ORR を表 2.7.6.8-8 及び表 2.7.6.8-9、マントル細胞リンパ腫の被験者の背景因子別の奏効例数及び ORR を表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示した。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうち、FLIPI のリスクカテゴリー（2.7.6.8.4 項参照）ごとの ORR は、「Low」が 95.2%（20/21 例）、「Intermediate」が 100.0%（13/13 例）、「High」が 79.2%（19/24 例）であった。なお、FLIPI が「不明」はなかった。

本治験では治療歴を有する被験者を対象としており、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における前治療の中央値は 2.0 レジメン、マントル細胞リンパ腫患者について 4.0 レジメンが施行されていたが、レジメン数の多寡による ORR への影響は認められなかった。FLIPI のリスクカテゴリーならびに一般的に有効性に影響すると考えられる、臨床病期、LDH 高値、骨髄浸潤の有無、前治療レジメン数、腫瘍径、前治療への反応性などの背景因子とも、ORR への影響は認められなかった。

マントル細胞リンパ腫は、11 例全例が奏効例であることから、背景因子の差異による ORR への影響は認められなかった。

表 2.7.6.8-8:　被験者の背景因子別の奏効例数（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		評価例数	奏効例数	検定[1)]	評価例数	奏効例数	検定[1)]
年齢	60歳未満	30	27	p=1.000			
	60歳以上	28	25				
性別	男性	33	29	p=0.690			
	女性	25	23				
全身状態	0	52	47	p=0.497			
(ECOG基準)	1	6	5				
診断名	Follicular lymphoma	52	47	p=0.497			
(WHO分類)	B-EMZL(MALT lymphoma)	1	1				
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma	0	0				
	Lymphoplasmacytic lymphoma	1	1				
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1	1				
	Small lymphocytic lymphoma	3	2				
臨床病期	Ⅰ－Ⅱ	7	7	p=0.744			p=1.000
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	21	18		28	25	
	Ⅳ	29	26				
	不明	1	1		30	27	
全身症状	症状なし	56	50	p=1.000			
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2				
LDH	正常値範囲内	44	41	p=0.145			
	高値	14	11				
節外病変	0～1病変	57	51	p=1.000			
	2病変以上	1	1				
骨髄浸潤	陽性	18	16	p=1.000			
	陰性	39	35				
	不確定	1	1				
腫瘍径	5 cm未満	39	35	p=1.000			
	5 cm以上	19	17				
前治療レジメン数	1	15	13	p=0.351			p=0.209
	2	17	14		32	27	
	3以上	26	25		26	25	
前治療への反応	完全寛解（CR）	25	22	p=0.265			p=1.000
	部分寛解（PR）	12	11		37	33	
	不変（SD）	13	13				
	増悪（PD）	2	2				
	不明	6	4		21	19	
FLIPI[2)]	Low	21	20	p=0.134			p=0.072
	Intermediate	13	13		34	33	
	High	24	19				
	不明	0	0		24	19	

1）検定はいずれもFisherの直接確率計算法を用いた（有意水準　p<0.05、両側）

2）FLIPI：Follicular Lymphoma International Prognostic Index

CSR 表 11-11

表 2.7.6.8-9:　被験者の背景因子別の奏効率（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		評価例数	奏効例数	奏効率	評価例数	奏効例数	奏効率
年齢	60歳未満	30	27	90.0			
	60歳以上	28	25	89.3			
性別	男性	33	29	87.9			
	女性	25	23	92.0			
全身状態	0	52	47	90.4			
(ECOG基準)	1	6	5	83.3			
診断名	Follicular lymphoma	52	47	90.4			
(WHO分類)	B-EMZL(MALT lymphoma)	1	1	100.0			
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma	0	0	-			
	Lymphoplasmacytic lymphoma	1	1	100.0			
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1	1	100.0			
	Small lymphocytic lymphoma	3	2	66.7			
臨床病期	Ⅰ-Ⅱ	7	7	100.0			
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	21	18	85.7	28	25	89.3
	Ⅳ	29	26	89.7			
	不明	1	1	100.0	30	27	90.0
全身症状	症状なし	56	50	89.3			
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2	100.0			
LDH	正常値範囲内	44	41	93.2			
	高値	14	11	78.6			
節外病変	0～1病変	57	51	89.5			
	2病変以上	1	1	100.0			
骨髄浸潤	陽性	18	16	88.9			
	陰性	39	35	89.7			
	不確定	1	1	100.0			
腫瘍径	5 cm未満	39	35	89.7			
	5 cm以上	19	17	89.5			
前治療レジメン数	1	15	13	86.7			
	2	17	14	82.4	32	27	84.4
	3以上	26	25	96.2	26	25	96.2
前治療への反応	完全寛解 (CR)	25	22	88.0			
	部分寛解 (PR)	12	11	91.7	37	33	89.2
	不変 (SD)	13	13	100.0			
	増悪 (PD)	2	2	100.0			
	不明	6	4	66.7	21	19	90.5
FLIPI[1)]	Low	21	20	95.2			
	Intermediate	13	13	100.0	34	33	97.1
	High	24	19	79.2			
	不明	0	0	-	24	19	79.2

1) FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

CSR 表 11-12

表 2.7.6.8-10:　被験者の背景因子別の奏効例数（マントル細胞リンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		評価例数	奏効例数	検定[1)]	評価例数	奏効例数	検定[1)]
年齢	60歳未満	1	1	p=-			
	60歳以上	10	10				
性別	男性	7	7	p=-			
	女性	4	4				
全身状態	0	7	7	p=-			
(ECOG基準)	1	4	4				
診断名(WHO分類)	Mantle cell lymphoma	11	11				
臨床病期	Ⅰ-Ⅱ	4	4	p=-			p=-
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	1	1		5	5	
	Ⅳ	6	6				
	不明	0	0		6	6	
全身症状	症状なし	9	9	p=-			
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2				
LDH	正常値範囲内	8	8	p=-			
	高値	3	3				
節外病変	0～1病変	10	10	p=-			
	2病変以上	1	1				
骨髄浸潤	陽性	4	4	p=-			
	陰性	7	7				
	不確定	0	0				
腫瘍径	5 cm未満	6	6	p=-			
	5 cm以上	5	5				
前治療レジメン数	1	2	2	p=-			p=-
	2	2	2		4	4	
	3以上	7	7		7	7	
前治療への反応	完全寛解 (CR)	3	3	p=-			p=-
	部分寛解 (PR)	3	3		6	6	
	不変 (SD)	3	3				
	増悪 (PD)	1	1				
	不明	1	1		5	5	
IPI[2)]	Low	2	2	p=-			p=-
	Low-Intermediate	7	7		9	9	
	High-Intermediate	2	2				
	High	0	0				
	不明	0	0		2	2	

1) 検定はいずれもFisherの直接確率計算法を用いた（有意水準　p<0.05、両側）

2) IPI: International Prognostic Index

CSR 表 11-13

表 2.7.6.8-11:　被験者の背景因子別の奏効率（マントル細胞リンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		評価例数	奏効例数	奏効率	評価例数	奏効例数	奏効率
年齢	60歳未満	1	1	100.0			
	60歳以上	10	10	100.0			
性別	男性	7	7	100.0			
	女性	4	4	100.0			
全身状態	0	7	7	100.0			
(ECOG基準)	1	4	4	100.0			
診断名(WHO分類)	Mantle cell lymphoma	11	11	100.0			
臨床病期	Ⅰ-Ⅱ	4	4	100.0			
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	1	1	100.0	5	5	100.0
	Ⅳ	6	6	100.0			
	不明	0	0	-	6	6	100.0
全身症状	症状なし	9	9	100.0			
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	2	100.0			
LDH	正常値範囲内	8	8	100.0			
	高値	3	3	100.0			
節外病変	0～1病変	10	10	100.0			
	2病変以上	1	1	100.0			
骨髄浸潤	陽性	4	4	100.0			
	陰性	7	7	100.0			
	不確定	0	0	-			
腫瘍径	5 cm未満	6	6	100.0			
	5 cm以上	5	5	100.0			
前治療レジメン数	1	2	2	100.0			
	2	2	2	100.0	4	4	100.0
	3以上	7	7	100.0	7	7	100.0
前治療への反応	完全寛解 (CR)	3	3	100.0			
	部分寛解 (PR)	3	3	100.0	6	6	100.0
	不変 (SD)	3	3	100.0			
	増悪 (PD)	1	1	100.0			
	不明	1	1	100.0	5	5	100.0
IPI[1)]	Low	2	2	100.0			
	Low-Intermediate	7	7	100.0	9	9	100.0
	High-Intermediate	2	2	100.0			
	High	0	0	-			
	不明	0	0	-	2	2	100.0

1) IPI: International Prognostic Index

CSR 表 11-14

2)　副次評価項目

(1)　完全寛解率

施設外効果判定委員会にて、「IWRC」に従って判定した総合効果の完全寛解率（CR 率：CR 又は CRu と判定された被験者の割合）は、全病型で、66.7%（46/69 例、95% CI：54.3%～77.6%）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 65.5%（38/58 例、95% CI：51.9%～77.5%）、マントル細胞リンパ腫で 72.7%（8/11 例、95% CI：39.0%～94.0%）であった。

(2)　「Revised RC」による奏効率

施設外効果判定委員会にて、「Revised RC」に従って判定した ORR 及び CR 率を表 2.7.6.8-12 に示した。

「Revised RC」に従った判定結果による ORR 及び CR 率は、全病型でそれぞれ 92.8%（64/69 例、95% CI：83.9%～97.6%）及び 56.5%（39/69 例、95% CI：44.0%～68.4%）であった。

病型ごとの ORR 及び CR 率は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫でそれぞれ 91.4%（53/58 例、95% CI：81.0%～97.1%）及び 53.4%（31/58 例、95% CI：39.9%～66.7%）、マントル細胞リンパ腫でそれぞれ 100%（11/11 例、95% CI：71.5%～100.0%）及び 72.7%（8/11 例、95% CI：39.0%～94.0%）であった。

表 2.7.6.8-12:　総合効果の要約

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果[1] 例数(%)									
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	奏効率[3]	奏効率 95%信頼区間[4]	完全寛解率[5]	完全寛解率 95%信頼区間[4]
全病型	69	27 (39.1)	19 (27.5)	17 (24.6)	6 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (91.3)	82.0 ～ 96.7	46 (66.7)	54.3 ～ 77.6
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58	20 (34.5)	18 (31.0)	14 (24.1)	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (89.7)	78.8 ～ 96.1	38 (65.5)	51.9 ～ 77.5
マントル細胞リンパ腫	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	71.5 ～ 100.0	8 (72.7)	39.0 ～ 94.0

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果[2] 例数(%)								
		CR	PR	SD	PD	NE	奏効率[3]	奏効率 95%信頼区間[4]	CR率	CR率 95%信頼区間[4]
全病型	69	39 (56.5)	25 (36.2)	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	64 (92.8)	83.9 ～ 97.6	39 (56.5)	44.0 ～ 68.4
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58	31 (53.4)	22 (37.9)	4 (6.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	53 (91.4)	81.0 ～ 97.1	31 (53.4)	39.9 ～ 66.7
マントル細胞リンパ腫	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	71.5 ～ 100.0	8 (72.7)	39.0 ～ 94.0

1) Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomasに従って判定
2) Revised Response Criteria for Malignant Lymphomaに従って判定
3) PR以上
4) 2項確率に基づく正確な95%信頼区間
5) CRu以上

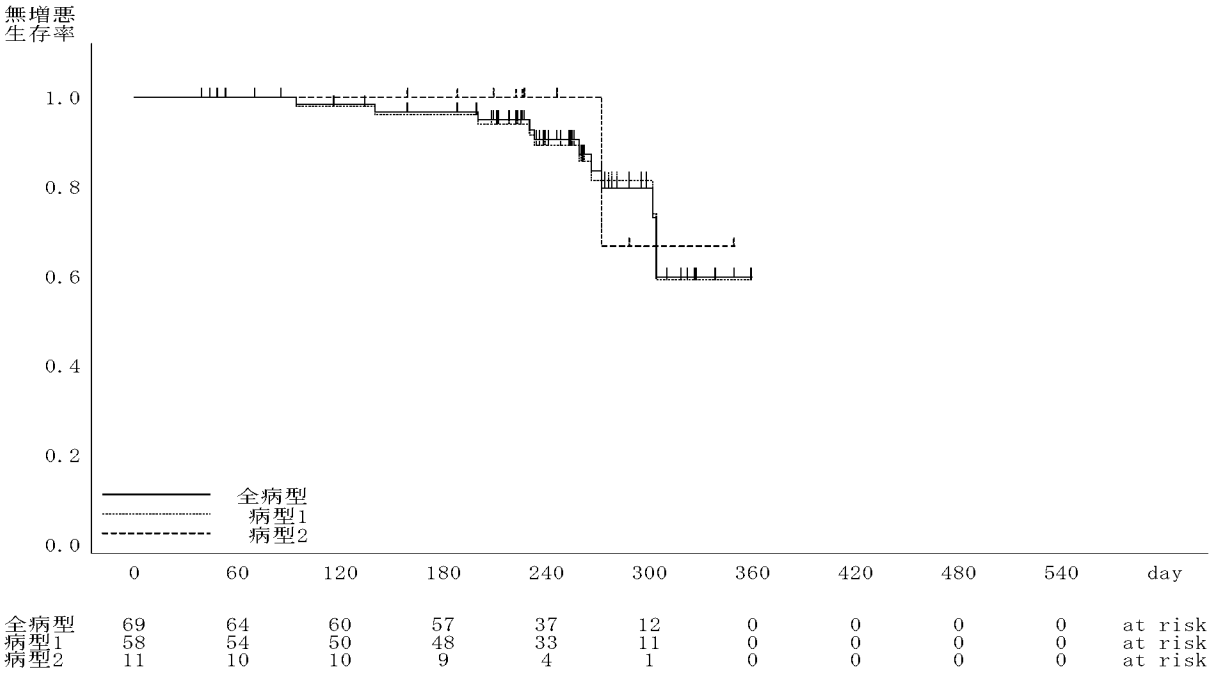
CSR 表 11-4

(3)　無増悪生存期間

Kaplan-Meier 法における累積生存率による無増悪生存期間を図 2.7.6.8-2 に示した。

登録日を起算日として本治験の観察期間終了までに、無増悪生存期間について累積（増悪）イベントの割合が観察期間中に 50%を超えなかったため、無増悪生存期間の中央値の算出に至らなかったが、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫での観察期間の中央値は 36 週を、またマントル細胞リンパ腫での観察期間の中央値は 32 週間を超えており、無増悪生存期間の中央値はそれを上回ることが予測された。

解析対象集団：FAS



病型	対象例数	増悪発現例数	無増悪生存期間		無増悪生存例の観察期間				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全病型	69	11	-	- ～ -	231.3	78.8	248.0	39	359
病型1	58	10	-	- ～ -	233.2	79.8	253.5	39	359
病型2	11	1	-	- ～ -	221.7	75.8	226.0	53	349

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

CSR 図 11-1

図 2.7.6.8-2: Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間

さらに試験終了後の追跡調査の結果低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 58 例については観察期間中央値 352.9 日（約 50 週、最短 39 日～最長 546 日）に合計 19 例の増悪が認められた。一方マントル細胞リンパ腫 11 例については観察期間中央値 378.3 日（約 54 週、最短 53 日～最長 525 日）に計 2 例に増悪が認められた。いずれの病型とも累積（増悪）イベントの割合が 50%を超えなかったため、無増悪生存期間の中央値の算出に至らなかった。ただし、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫では 1 年無増悪生存率 70.4%、またマントル細胞リンパ腫では 1 年無増悪生存率 90.0%が確認された。

3)　その他の評価項目

標的病変の腫瘍縮小率

標的病変の腫瘍縮小率を表 2.7.6.8-13 に示した。

腫瘍縮小率の中央値は、全病型で 89.4%（95% CI：77.9%～87.8%）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 88.6%（95% CI：75.4%～86.8%）、マントル細胞リンパ腫で 92.8%（95% CI：85.5%～98.6%）であった。

表 2.7.6.8-13:　標的病変の腫瘍縮小率

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	腫瘍縮小率[1)]（%）					
		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	82.9	20.6	89.4	18	100	77.9　～　87.8
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58	81.1	21.6	88.6	18	100	75.4　～　86.8
マントル細胞リンパ腫	11	92.1	9.8	92.8	75	100	85.5　～　98.6

1）総合効果サイクル時の腫瘍縮小率

CSR 表 11-7

2.7.6.8.6 安全性

1) 曝露量

本剤が投与された被験者数、期間及び投与量を表 2.7.6.8-14 に示す。

各サイクルの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、第 1、2、3、4、5 及び 6 サイクルでそれぞれ 190.7 ± 21.3、188.8 ± 22.8、184.4 ± 27.9、182.8 ± 32.4、179.0 ± 37.7 及び 176.2 ± 40.4 mg/日であり、総投与量（平均値 ± 標準偏差）は、381.4 ± 42.7、368.8 ± 60.5、361.5 ± 66.8、365.6 ± 64.7、358.0 ± 75.3 及び 352.4 ± 80.8 mg であった。平均投与期間はいずれも 2.0 日であった。

表 2.7.6.8-14:本剤が投与された被験者数、期間及び投与量

解析対象集団：安全性解析対象集団

サイクル	投与例数	平均投与期間 (days)	平均1日投与量 (mg/day)				総投与量 (mg)			
			平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
1	69	2.0	190.7	21.3	160	270	381.4	42.7	320	540
2	64	2.0	188.8	22.8	130	270	368.8	60.5	180	540
3	50	2.0	184.4	27.9	125	270	361.5	66.8	180	540
4	41	2.0	182.8	32.4	120	270	365.6	64.7	240	540
5	35	2.0	179.0	37.7	80	265	358.0	75.3	160	530
6	29	2.0	176.2	40.4	85	265	352.4	80.8	170	530

CSR 表 12-1

2) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J Ver. 11.1 器官別大分類［SOC］、基本語［PT］別）を表 2.7.6.8-15 に示す。

本剤を投与された 69 例全例に計 2275 件の有害事象が発現した。このうち、本剤との関連が否定できない有害事象（以下、「関連あり」とした）が 2227 件、「関連なし」とした有害事象が 48 件であった。

発現した主な有害事象（発現頻度 30%以上の有害事象を MedDRA/J PT に従い発現頻度順に示す）は、リンパ球数減少 98.6%（68/69 例）、白血球数減少 97.1%（67/69 例）、好中球数減少 89.9%（62/69 例）、悪心 85.5%（59/69 例）、CD4 リンパ球減少 78.3%（54/69 例）、血小板数減少 75.4%（52/69 例）、赤血球数減少 68.1%（47/69 例）、ヘモグロビン減少 66.7%（46/69 例）、食欲不振 60.9%（42/69 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 50.7%（35/69 例）、便秘 46.4%（32/69 例）、C-反応性蛋白増加 46.4%（32/69 例）、嘔吐 42.0%（29/69 例）、血中免疫グロブリン M 減少 42.0%（29/69 例）、発疹 42.0%（29/69 例）、疲労 40.6%（28/69 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 36.2%（25/69 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 34.8%（24/69 例）、体重減少 34.8%（24/69

例)、発熱 31.9%（22/69 例)、血中免疫グロブリン A 減少 30.4%（21/69 例)、静脈炎 30.4%（21/69 例）であった。

表 2.7.6.8-15:治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J SOC、PT 別）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	例数(%)	件数
対象例数		69	
発現例数		69 (100.0)	2275
血液およびリンパ系障害		5 (7.2)	9
	貧血	2 (2.9)	5
	発熱性好中球減少症	1 (1.4)	1
	溶血性貧血	1 (1.4)	1
	白血球減少症	1 (1.4)	1
	リンパ球減少症	1 (1.4)	1
心臓障害		9 (13.0)	18
	不整脈	1 (1.4)	1
	房室ブロック	1 (1.4)	1
	心不全	1 (1.4)	1
	動悸	4 (5.8)	6
	洞性頻脈	2 (2.9)	2
	上室性期外収縮	1 (1.4)	1
	心室性期外収縮	3 (4.3)	4
	左室機能不全	2 (2.9)	2
耳および迷路障害		1 (1.4)	1
	耳管閉塞	1 (1.4)	1
眼障害		9 (13.0)	10
	結膜炎	1 (1.4)	1
	眼瞼紅斑	1 (1.4)	1
	角膜炎	2 (2.9)	2
	流涙増加	1 (1.4)	1
	眼充血	2 (2.9)	2
	強膜出血	1 (1.4)	1
	結膜充血	1 (1.4)	1
	眼そう痒症	1 (1.4)	1
胃腸障害		64 (92.8)	371
	腹部膨満	1 (1.4)	1
	腹痛	1 (1.4)	1
	下腹部痛	1 (1.4)	1
	上腹部痛	4 (5.8)	4
	口唇炎	5 (7.2)	7
	便秘	32 (46.4)	43
	下痢	16 (23.2)	25
	口内乾燥	4 (5.8)	6
	消化不良	2 (2.9)	2
	おくび	2 (2.9)	3
	舌炎	2 (2.9)	2
	痔核	1 (1.4)	1
	口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	1
	悪心	59 (85.5)	171
	胃不快感	7 (10.1)	10
	口内炎	12 (17.4)	13
	舌障害	1 (1.4)	1
	嘔吐	29 (42.0)	76
	肛門出血	1 (1.4)	1
	びらん性十二指腸炎	1 (1.4)	1
	口腔障害	1 (1.4)	1

表 2.7.6.8-15:治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	例数(%)	件数
全身障害および投与局所様態		54 (78.3)	169
	無力症	1 (1.4)	2
	悪寒	6 (8.7)	7
	疲労	28 (40.6)	49
	熱感	2 (2.9)	4
	低体温	1 (1.4)	1
	注射部位反応	18 (26.1)	24
	倦怠感	20 (29.0)	38
	浮腫	4 (5.8)	5
	発熱	22 (31.9)	38
	硬結	1 (1.4)	1
肝胆道系障害		1 (1.4)	1
	肝機能異常	1 (1.4)	1
免疫系障害		4 (5.8)	5
	過敏症	3 (4.3)	4
	節足動物刺傷アレルギー	1 (1.4)	1
感染症および寄生虫症		24 (34.8)	34
	膀胱炎	2 (2.9)	2
	ヘルペスウイルス感染	3 (4.3)	4
	帯状疱疹	2 (2.9)	2
	インフルエンザ	1 (1.4)	1
	鼻咽頭炎	11 (15.9)	12
	口腔カンジダ症	1 (1.4)	1
	咽頭炎	1 (1.4)	1
	肺炎	1 (1.4)	1
	副鼻腔炎	2 (2.9)	2
	水痘	1 (1.4)	1
	ウイルス性咽頭炎	1 (1.4)	1
	外陰部炎	1 (1.4)	1
	外陰部腟カンジダ症	1 (1.4)	1
	口腔感染	1 (1.4)	2
	中心静脈カテーテル感染	1 (1.4)	1
	好中球減少性感染	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症		4 (5.8)	5
	医療機器破損	1 (1.4)	2
	挫傷	1 (1.4)	1
	皮膚裂傷	1 (1.4)	1
	頚部損傷	1 (1.4)	1

表 2.7.6.8-15:治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	例数(%)	件数
臨床検査		69 (100.0)	1268
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	24 (34.8)	45
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (36.2)	44
	血中アルブミン減少	7 (10.1)	14
	血中ビリルビン増加	5 (7.2)	8
	血中カルシウム減少	2 (2.9)	3
	血中クロール増加	1 (1.4)	1
	血中クレアチニン増加	14 (20.3)	33
	血中免疫グロブリンＡ減少	21 (30.4)	22
	血中免疫グロブリンＧ減少	19 (27.5)	20
	血中免疫グロブリンＭ減少	29 (42.0)	29
	血中乳酸脱水素酵素増加	35 (50.7)	62
	血中カリウム減少	5 (7.2)	7
	血中カリウム増加	4 (5.8)	5
	血圧上昇	1 (1.4)	2
	血中ナトリウム減少	2 (2.9)	2
	血中尿素増加	2 (2.9)	5
	血中尿酸増加	1 (1.4)	1
	Ｃ－反応性蛋白増加	32 (46.4)	62
	ＣＤ４リンパ球減少	54 (78.3)	54
	心電図ＱＴ延長	7 (10.1)	12
	心電図Ｔ波振幅減少	1 (1.4)	1
	好酸球数増加	6 (8.7)	6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (17.4)	15
	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.4)	1
	尿中血陽性	3 (4.3)	4
	ヘモグロビン減少	46 (66.7)	75
	ヘモグロビン増加	1 (1.4)	1
	リンパ球数減少	68 (98.6)	185
	好中球数減少	62 (89.9)	134
	好中球数増加	2 (2.9)	3
	血小板数減少	52 (75.4)	106
	総蛋白減少	14 (20.3)	26
	脈拍異常	4 (5.8)	7
	赤血球数減少	47 (68.1)	70
	体重減少	24 (34.8)	31
	体重増加	1 (1.4)	1
	白血球数減少	67 (97.1)	143
	白血球数増加	4 (5.8)	5
	心電図異常Ｔ波	1 (1.4)	2
	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (17.4)	21
代謝および栄養障害		42 (60.9)	115
	食欲不振	42 (60.9)	113
	高尿酸血症	1 (1.4)	2
筋骨格系および結合組織障害		10 (14.5)	13
	背部痛	4 (5.8)	4
	筋肉痛	2 (2.9)	3
	頚部痛	2 (2.9)	2
	筋骨格系胸痛	1 (1.4)	1
	筋骨格硬直	2 (2.9)	2
	脊椎炎	1 (1.4)	1

表 2.7.6.8-15:治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	例数(%)	件数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2 (2.9)	2
	皮膚乳頭腫	1 (1.4)	1
	腫瘍疼痛	1 (1.4)	1
神経系障害		32 (46.4)	68
	浮動性めまい	3 (4.3)	3
	体位性めまい	4 (5.8)	4
	味覚異常	17 (24.6)	21
	頭痛	17 (24.6)	34
	知覚過敏	1 (1.4)	1
	感覚鈍麻	3 (4.3)	3
	嗅覚錯誤	2 (2.9)	2
精神障害		10 (14.5)	17
	無感情	2 (2.9)	4
	錯乱状態	1 (1.4)	1
	不眠症	8 (11.6)	11
	落ち着きのなさ	1 (1.4)	1
腎および尿路障害		6 (8.7)	7
	頻尿	1 (1.4)	1
	蛋白尿	5 (7.2)	6
生殖系および乳房障害		1 (1.4)	1
	不規則月経	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		21 (30.4)	31
	アレルギー性胞隔炎	1 (1.4)	1
	咳嗽	8 (11.6)	11
	呼吸困難	1 (1.4)	1
	鼻出血	1 (1.4)	1
	しゃっくり	2 (2.9)	3
	胸水	1 (1.4)	1
	湿性咳嗽	1 (1.4)	2
	アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	1
	上気道の炎症	6 (8.7)	7
	口腔咽頭不快感	1 (1.4)	1
	口腔咽頭痛	2 (2.9)	2
皮膚および皮下組織障害		40 (58.0)	65
	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.4)	1
	湿疹	1 (1.4)	3
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.4)	1
	皮下出血	1 (1.4)	1
	皮膚疼痛	1 (1.4)	1
	そう痒症	8 (11.6)	11
	発疹	29 (42.0)	37
	全身性皮疹	1 (1.4)	1
	皮膚びらん	1 (1.4)	1
	皮膚剥脱	1 (1.4)	3
	皮膚壊死	1 (1.4)	1
	蕁麻疹	2 (2.9)	2
	色素沈着障害	2 (2.9)	2

表 2.7.6.8-15:治験期間中に発現した有害事象（MedDRA/J SOC、PT 別）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	例数(%)	件数
血管障害		38 (55.1)	65
	潮紅	1 (1.4)	1
	低血圧	4 (5.8)	4
	静脈炎	21 (30.4)	25
	静脈血栓症	1 (1.4)	1
	血管障害	20 (29.0)	32
	ほてり	2 (2.9)	2

CSR 表 12-4

CTCAE による grade 4 の血液毒性に関する有害事象（以下、血液毒性有害事象）は、リンパ球減少 50 例、好中球/顆粒球 33 例、CD4 陽性細胞数 26 例、白血球 8 例、血小板 4 例、ヘモグロビン 2 例に発現した。grade 5 の有害事象は認められなかった。血液毒性に対する処置として、grade 4 の血小板の減少が発現した 2 例に血小板輸血が行われ、溶血性貧血及びヘモグロビンの減少が発現した 2 例に赤血球濃厚液が投与された。その他の血液毒性有害事象に対する処置として、27 例に G-CSF 製剤が投与された。血小板減少との関連が危惧される出血の有害事象は、grade 1 の有害事象が 3 例 3 件に発現したが、grade 4 の血小板減少と同時期に発現した被験者はなかった。

grade 3 の主な非血液毒性有害事象（CTCAE、grade 3 が 2 例以上発現した有害事象）の発現頻度は、GGT（γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ）5.8%、嘔吐 4.3%、食欲不振 2.9%、ALT, SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）2.9%、血清カリウム値低下（低カリウム血症）2.9%、静脈炎（表在性血栓症を含む）2.9%であった。grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

主な消化管の有害事象（CTCAE）は、悪心が 59 例 171 件、食欲不振が 42 例 113 件、嘔吐が 29 例 76 件に発現した。食欲不振の 2 例及び嘔吐の 3 例が grade 3 であり、grade 3 の有害事象が発現した 5 例のうち、3 例が体重減少を示した。その他の主な消化管の有害事象はいずれも grade 1 又は grade 2 であり、制吐剤投与又は経過観察により回復したため、管理可能と考えられた。なお、体重減少と grade 2 及び grade 3 の主な消化管症状発現との間に、関連性は認められなかったが、オッズ比が grade 2 の消化管症状では 2.2 倍、grade 3 の消化管症状では 3.1 倍であることが示された。

3) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性別の有害事象（MedDRA/J 用語による）を表 2.7.6.8-16 に示す。

すべての有害事象のうち、「関連あり」とした有害事象が 2227 件、「関連なし」が 48 件であり、すべての被験者において、「関連あり」とした有害事象が発現した（69/69 例）。

「関連あり」とした有害事象のうち、発現頻度 30%以上の有害事象を MedDRA/J PT に従い発現頻度順に示す。リンパ球数減少 98.6%（68/69 例）、白血球数減少 97.1%（67/69 例）、好中球数減少 89.9%（62/69 例）、悪心 84.1%（58/69 例）、CD4 リンパ球減少 78.3%（54/69 例）、血小板数減少 75.4%（52/69 例）、赤血球数減少 68.1%（47/69 例）、ヘモグロビン減少 66.7%（46/69 例）、食欲不振 60.9%（42/69 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 50.7%（35/69 例）、便秘 46.4%（32/69 例）、C-反応性蛋白増加 44.9%（31/69 例）、嘔吐 42.0%（29/69 例）、疲労 40.6%（28/69 例）、血中免疫グロブリン M 減少 40.6%（28/69 例）、発疹 39.1%（27/69 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 36.2%（25/69 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 34.8%（24/69 例）、体重減少 34.8%（24/69 例）、発熱 31.9%（22/69 例）、静脈炎 30.4%（21/69 例）であった。

表 2.7.6.8-16:治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)		関連なし		関連あり	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数
対象例数		69			
発現例数		0 (0.0)	48	69 (100.0)	2227
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0	5 (7.2)	9
	貧血	0 (0.0)	0	2 (2.9)	5
	発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	溶血性貧血	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	白血球減少症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	リンパ球減少症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
心臓障害		0 (0.0)	0	9 (13.0)	18
	不整脈	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	房室ブロック	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	心不全	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	動悸	0 (0.0)	0	4 (5.8)	6
	洞性頻脈	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	上室性期外収縮	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0	3 (4.3)	4
	左室機能不全	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
耳および迷路障害		0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	耳管閉塞	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
眼障害		1 (1.4)	1	8 (11.6)	9
	結膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	眼瞼紅斑	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	角膜炎	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	流涙増加	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	眼充血	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	強膜出血	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	結膜充血	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	眼そう痒症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
胃腸障害		0 (0.0)	6	64 (92.8)	365
	腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	腹痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	下腹部痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	上腹部痛	0 (0.0)	0	4 (5.8)	4
	口唇炎	0 (0.0)	1	5 (7.2)	6
	便秘	0 (0.0)	0	32 (46.4)	43
	下痢	2 (2.9)	3	14 (20.3)	22
	口内乾燥	0 (0.0)	0	4 (5.8)	6
	消化不良	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	おくび	0 (0.0)	0	2 (2.9)	3
	舌炎	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	痔核	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	悪心	1 (1.4)	1	58 (84.1)	170
	胃不快感	0 (0.0)	0	7 (10.1)	10
	口内炎	0 (0.0)	0	12 (17.4)	13
	舌障害	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	嘔吐	0 (0.0)	1	29 (42.0)	75
	肛門出血	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	びらん性十二指腸炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	口腔障害	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1

表 2.7.6.8-16:治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)		関連なし		関連あり	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数
全身障害および投与局所様態		0 (0.0)	0	54 (78.3)	169
	無力症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	2
	悪寒	0 (0.0)	0	6 (8.7)	7
	疲労	0 (0.0)	0	28 (40.6)	49
	熱感	0 (0.0)	0	2 (2.9)	4
	低体温	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	注射部位反応	0 (0.0)	0	18 (26.1)	24
	倦怠感	0 (0.0)	0	20 (29.0)	38
	浮腫	0 (0.0)	0	4 (5.8)	5
	発熱	0 (0.0)	0	22 (31.9)	38
	硬結	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
肝胆道系障害		0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	肝機能異常	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
免疫系障害		0 (0.0)	0	4 (5.8)	5
	過敏症	0 (0.0)	0	3 (4.3)	4
	節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
感染症および寄生虫症		2 (2.9)	3	22 (31.9)	31
	膀胱炎	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0	3 (4.3)	4
	帯状疱疹	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	インフルエンザ	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	鼻咽頭炎	1 (1.4)	1	10 (14.5)	11
	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	肺炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	副鼻腔炎	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1
	水痘	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	外陰部炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	口腔感染	0 (0.0)	0	1 (1.4)	2
	中心静脈カテーテル感染	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	好中球減少性感染	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症		4 (5.8)	5	0 (0.0)	0
	医療機器破損	1 (1.4)	2	0 (0.0)	0
	挫傷	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	皮膚裂傷	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	頚部損傷	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0

表 2.7.6.8-16:治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)		関連なし		関連あり	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数
臨床検査		0 (0.0)	12	69 (100.0)	1256
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	24 (34.8)	45
	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	25 (36.2)	44
	血中アルブミン減少	0 (0.0)	0	7 (10.1)	14
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0	5 (7.2)	8
	血中カルシウム減少	0 (0.0)	0	2 (2.9)	3
	血中クロール増加	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0	14 (20.3)	33
	血中免疫グロブリンＡ減少	1 (1.4)	1	20 (29.0)	21
	血中免疫グロブリンＧ減少	1 (1.4)	1	18 (26.1)	19
	血中免疫グロブリンＭ減少	1 (1.4)	1	28 (40.6)	28
	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0	35 (50.7)	62
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0	5 (7.2)	7
	血中カリウム増加	0 (0.0)	0	4 (5.8)	5
	血圧上昇	0 (0.0)	0	1 (1.4)	2
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	血中尿素増加	0 (0.0)	0	2 (2.9)	5
	血中尿酸増加	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.4)	1	31 (44.9)	61
	ＣＤ４リンパ球減少	0 (0.0)	0	54 (78.3)	54
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0	7 (10.1)	12
	心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	好酸球数増加	0 (0.0)	0	6 (8.7)	6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1	11 (15.9)	14
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	尿中血陽性	0 (0.0)	0	3 (4.3)	4
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	46 (66.7)	75
	ヘモグロビン増加	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	リンパ球数減少	0 (0.0)	0	68 (98.6)	185
	好中球数減少	0 (0.0)	0	62 (89.9)	134
	好中球数増加	1 (1.4)	2	1 (1.4)	1
	血小板数減少	0 (0.0)	0	52 (75.4)	106
	総蛋白減少	0 (0.0)	0	14 (20.3)	26
	脈拍異常	0 (0.0)	0	4 (5.8)	7
	赤血球数減少	0 (0.0)	0	47 (68.1)	70
	体重減少	0 (0.0)	0	24 (34.8)	31
	体重増加	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	白血球数減少	0 (0.0)	0	67 (97.1)	143
	白血球数増加	2 (2.9)	3	2 (2.9)	2
	心電図異常Ｔ波	1 (1.4)	2	0 (0.0)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0	12 (17.4)	21
代謝および栄養障害		0 (0.0)	2	42 (60.9)	113
	食欲不振	0 (0.0)	0	42 (60.9)	113
	高尿酸血症	1 (1.4)	2	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害		3 (4.3)	5	7 (10.1)	8
	背部痛	3 (4.3)	3	1 (1.4)	1
	筋肉痛	0 (0.0)	0	2 (2.9)	3
	頚部痛	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	筋骨格系胸痛	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	筋骨格硬直	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	脊椎炎	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0

表 2.7.6.8-16:治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)		関連なし		関連あり	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	腫瘍疼痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
神経系障害		1 (1.4)	1	31 (44.9)	67
	浮動性めまい	0 (0.0)	0	3 (4.3)	3
	体位性めまい	0 (0.0)	0	4 (5.8)	4
	味覚異常	0 (0.0)	0	17 (24.6)	21
	頭痛	1 (1.4)	1	16 (23.2)	33
	知覚過敏	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0	3 (4.3)	3
	嗅覚錯誤	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
精神障害		3 (4.3)	5	7 (10.1)	12
	無感情	0 (0.0)	0	2 (2.9)	4
	錯乱状態	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	不眠症	3 (4.3)	3	5 (7.2)	8
	落ち着きのなさ	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害		0 (0.0)	0	6 (8.7)	7
	頻尿	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	蛋白尿	0 (0.0)	0	5 (7.2)	6
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	不規則月経	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	2	20 (29.0)	29
	アレルギー性胞隔炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	咳嗽	2 (2.9)	2	6 (8.7)	9
	呼吸困難	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	鼻出血	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	しゃっくり	0 (0.0)	0	2 (2.9)	3
	胸水	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	湿性咳嗽	0 (0.0)	0	1 (1.4)	2
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	上気道の炎症	0 (0.0)	0	6 (8.7)	7
	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
皮膚および皮下組織障害		3 (4.3)	5	37 (53.6)	60
	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	湿疹	0 (0.0)	0	1 (1.4)	3
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	皮下出血	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	皮膚疼痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	そう痒症	0 (0.0)	0	8 (11.6)	11
	発疹	2 (2.9)	2	27 (39.1)	35
	全身性皮疹	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	皮膚びらん	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	皮膚剥脱	0 (0.0)	0	1 (1.4)	3
	皮膚壊死	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
	蕁麻疹	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
	色素沈着障害	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2

表 2.7.6.8-16:治験薬との関連性別 有害事象（MedDRA/J 用語による）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1)		関連なし		関連あり	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数
血管障害		0 (0.0)	1	38 (55.1)	64
	潮紅	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	低血圧	1 (1.4)	1	3 (4.3)	3
	静脈炎	0 (0.0)	0	21 (30.4)	25
	静脈血栓症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
	血管障害	0 (0.0)	0	20 (29.0)	32
	ほてり	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2

CSR 表 12-6

4)　死亡

本治験期間中に、死亡は認められなかった。

5)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 11 例に 20 件発現した。永続的な障害はなかった。発現した重篤な有害事象（MedDRA/J）は、血小板数減少、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 2 例 2 件、溶血性貧血、口腔内潰瘍形成、ウイルス性咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミル・トランスフェラーゼ増加、肝機能異常、血中アルカリホスファターゼ増加、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、左室機能不全、帯状疱疹、嘔吐、好中球減少性感染、発熱性好中球減少症がそれぞれ 1 例 1 件であった。血小板数減少が発現した 2 例のうち 1 例は、骨髄での原病再発が確認され、別治療を開始するため、未回復のまま治験による追跡調査は終了した。その他の重篤な有害事象は、すべて治療及び経過観察により軽快又は回復した。発現した重篤な有害事象は、本剤投与による骨髄抑制作用との関連性を否定できず、いずれも治験薬と「関連あり」と判断された。

6)　その他の重要な有害事象

有害事象により、治験終了に至った被験者は 69 例中 20 例であった。その有害事象（MedDRA/J、PT）の内訳は、好中球数減少 9 例、血小板数減少 2 例、好中球数減少・白血球数減少 3 例、白血球数減少 1 例、肺炎 1 例、疲労・悪心 1 例、食欲不振・悪心・嘔吐 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・発熱・嘔吐 1 例、心室性期外収縮 1 例であった。治験終了に至った有害事象と治験薬との因果関係はいずれも否定できなかったが、すべての治験終了に至った有害事象は治療及び経過観察により回復した。

その他の重要な有害事象（MedDRA/J）は、注射部位反応及び血管炎などの局所における有害事象として、静脈炎が 21 例 25 件、血管障害が 20 例 32 件、注射部位反応が 18 例 24 件、心毒性に関連する有害事象として、心電図 QT 延長が 7 例 12 件、脈拍異常が 4 例 7 件、心室性期外収縮が 3 例 4 件、心電図異常 T 波が 1 例 2 件、心電図 T 波振幅減少が 1 例 1 件、不整脈が 1 例 1 件、

血液及びリンパ系障害の有害事象として、溶血性貧血が 1 例 1 件、皮膚の有害事象として、発疹が 29 例 37 件、湿疹が 1 例 3 件、皮膚剥脱が 1 例 3 件、蕁麻疹が 2 例 2 件、全身性皮疹が 1 例 1 件、ざ瘡様皮膚炎が 1 例 1 件、呼吸器の有害事象として呼吸困難が 1 例 1 件、感染の有害事象として、ヘルペスウイルス感染が 3 例 4 件、帯状疱疹が 2 例 2 件、口腔感染が 1 例 2 件、インフルエンザ、咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、口腔カンジダ症、外陰部膣カンジダ症、水痘、肺炎がそれぞれ 1 例 1 件であった。また、体重減少が 24 例に 31 件発現した。心室性期外収縮が発現した 1 例は、第 3 サイクルの Day 1 まで本剤を投与したが、心室性期外収縮の発現頻度増加により、Day 2 の本剤投与は行われず、当該サイクルで治験を終了した。

7)　臨床検査

臨床検査値の異常のうち、grade 4 の血液毒性有害事象（CTCAE）は、リンパ球減少 50 例、好中球/顆粒球 33 例、CD4 陽性細胞数 26 例、白血球 8 例、血小板 4 例、ヘモグロビン 2 例であった。非血液毒性有害事象はいずれも grade 3 以下であった。

8)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの有害事象（MedDRA/J）は、低血圧が 4 例 4 件、脈拍異常が 4 例 7 件、体重減少が 24 例 31 件、低体温が 1 例 1 件であった。低血圧の 1 例と体重減少の 5 例が未回復であったが、その他の有害事象は、軽快又は回復した。心臓全般及び不整脈の有害事象（CTCAE）は、QTc 延長 7 例 12 件、不整脈-その他（T 波異常など）6 例 11 件、心悸亢進 4 例 6 件、低血圧 4 例 4 件、心室性不整脈-心室性期外収縮 3 例 4 件、上室性及び結節性不整脈-洞性頻脈 2 例 2 件、左室収縮機能不全 2 例 2 件、高血圧 1 例 2 件であり、伝導異常/房室ブロック-伝導異常-細分類不能、上室性及び結節性不整脈-上室性期外収縮及び心臓全般-その他がそれぞれ 1 例 1 件であった。上室性及び結節性不整脈-洞性頻脈の 1 例と低血圧の 1 例が未回復であったが、その他の有害事象は、軽快又は回復した。

P.S.が 2 と判定されたのは 69 例中 6 例であり、うち 2 例は、重篤な有害事象（左室機能不全及び発熱性好中球減少症、各 1 例 1 件）の発現時に P.S.が 2 となった。6 例の P.S.は 0 又は 1 に回復した。

2.7.6.8.7　結論

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 58 例、マントル細胞リンパ腫の 11 例の計 69 例を対象に、本剤（120 mg/m^2/日）を 2 日間連日点滴静脈内投与により、3～6 サイクル投与し、その抗腫瘍効果及び安全性を検討した。

本剤投与により骨髄抑制などの重篤な有害事象が発現し、骨髄機能の回復が遷延化する可能性のある症例については、早期に投与量を減量し継続を可能とすることが推奨される。また、複数の前治療が施行された患者集団が対象であるにもかかわらず、背景因子の別に関わりなく極めて高い奏効率（ORR）及び完全寛解率（CR 率）が得られ、無増悪生存期間の持続をもたらすこと

により、患者の長期生存に貢献する可能性が期待される。よって、本剤（120 mg/m^2/日）は、再発･再燃、治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に対する有用な治療法となり得ると考える。