

総合製品情報概要



抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 874219

[薬価基準収載]

トレアキシシン[®] 点滴静注用 25mg
トレアキシシン[®] 点滴静注用 100mg

TREAKISYM[®] Injection 一般名：ベンダムスチン塩酸塩

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

開発の経緯	2
特性	3
製品情報 Drug Information	8
警告・禁忌の解説	8
組成・性状	9
効能又は効果の解説	10
用法及び用量に関連する使用上の注意の解説	11
使用上の注意の解説	14
臨床成績	26
未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫	26
再発又は難治性の低悪性度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	46
再発又は難治性のびまん性大細胞型細胞リンパ腫	81
慢性リンパ性白血病	105
薬物動態	115
薬効薬理	125
安全性薬理	131
毒性	132
有効成分に関する理化学的知見	135
製剤学的事項	136
取扱い上の注意、包装、関連情報	138
主要文献	139
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	140
略語一覧	141

開発の経緯

ベンダムスチン塩酸塩は、1960年代初めに旧東ドイツで合成され、1971年より同国内で造血器悪性腫瘍及び乳癌などの固形腫瘍に対して用いられてきた薬剤である。本剤はアルキル化剤のナイトロジェンマスタード化学構造と代謝拮抗剤であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物を目標にデザインされ、合成された。

東西ドイツ統一後は、旧東ドイツで承認されていた適応症についての再評価並びに欧州諸国への承認申請のため低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験が実施された。ドイツでは2005年に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多発性骨髄腫の2つの適応症が再承認された。また、2008年には未治療の慢性リンパ性白血病の適応症が追加申請された。2007年にはドイツを参照国として再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、未治療の多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病を適応症とした承認申請がなされ、各国で順次承認された。米国では2008年3月に未治療の慢性リンパ性白血病、2008年10月には再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の適応症が承認された。

本邦では再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫を対象として、2006年10月から第1相臨床試験、2008年1月から第2相臨床試験が実施された。2009年10月には希少疾病用医薬品として指定を受け、同月「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫」を適応症として、トリアキシン点滴静注用100mgを製造販売承認申請し、2010年10月に承認された。

慢性リンパ性白血病の適応については、2010年12月に厚生労働省より開発要請され、2012年6月には希少疾病用医薬品に指定された。2013年1月から未治療及び既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象として国内第2相臨床試験を開始し、2015年12月に「慢性リンパ性白血病」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2016年8月に承認された。

さらに、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫」並びに「慢性リンパ性白血病」を適応症として、点滴静注用25mg製剤を合せて製造販売承認申請し、2016年9月に承認された。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫を対象として、本剤とリツキシマブ併用療法(BR療法)の第3相臨床試験がドイツで2003年9月から実施され、2009年4月から米国を含む国際共同第3相臨床試験が実施された。本邦では、未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫を対象として、BR療法の第2相臨床試験が2011年10月から実施され、2014年10月から追跡調査が実施された。2015年12月に「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2016年12月に承認された。

ホフマン・ラ・ロシュ社により低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、本剤とオビヌツズマブ併用療法の海外第3相臨床試験及び国際共同第3相臨床試験がそれぞれ2010年4月及び2011年7月から実施され、本邦では、中外製薬株式会社により国際共同第3相臨床試験が2011年から実施された。本剤につき、2017年8月に低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の用法及び用量の承認事項一部変更承認申請し、2018年7月に承認された。

キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法の前処置として本剤を選択肢とした臨床試験がノバルティスファーマ株式会社により実施された。これに伴い、2018年9月に「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2019年3月に承認された。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(以下、DLBCL)を対象として、本剤とリツキシマブ併用療法(BR療法)の国際共同第2相臨床試験(2010001試験)ならびに国内第3相試験(2017002試験)が実施された。DLBCLを適応症として、BR療法に関して、2020年5月に効能又は効果、用法及び用量追加の承認事項一部変更承認申請し、2021年3月に承認された。

また、DLBCLを対象として、BRとポラツズマブ ベドチンの併用療法(BR+Pola療法)の海外第2相試験(GO29365試験)、ならびに国内第2相試験(JO40762試験)が実施された。中外製薬株式会社がDLBCLに対する新たな治療選択肢としてポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)の製造販売承認申請を行うにあたり、併用薬である本剤の製造販売会社として承認事項一部変更承認申請し、2021年3月に承認された。

1. トレアキシンの化学構造及び作用機序

P.125-127

- アルキル化剤が有するナイトロジェンマスタード化学構造とプリンアナログ様化学構造を併せ持つようにドラッグデザインされた新規DNA作用剤である。
- p53依存性及び非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。(in vitro)
- 有糸分裂期チェックポイントの抑制を介して分裂期崩壊を誘導する。(in vitro)
- 既存のアルキル化剤によるDNA修復機構の影響を受けず交差耐性が少ない。(in vitro)

2. トレアキシンの有効性(未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫)

■ 国内第2相臨床試験(2011002試験、2014001試験)

P.26-31

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する本剤の完全寛解率は、68.1%(47/69例)であり、奏効率は95.7%(66/69例)であった。本試験の追跡調査である2014001試験において30ヵ月無増悪生存率は71.5%であった。

■ 海外第3相臨床試験(参考データ：NHL1-2003試験)

P.32-39

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、本剤とリツキシマブ併用(BR)療法の無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は61.4ヵ月であり、対照群のR-CHOP(リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン^注)では31.3ヵ月であった。

注：国内未承認

■ 国際共同第3相臨床試験(GALLIUM試験)

P.40-43

未治療のCD20陽性の濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、化学療法とオビヌツズマブ併用療法の化学療法とリツキシマブ併用療法に対する無増悪生存期間(主要評価項目)のハザード比は0.66(95%信頼区間：0.51-0.85、層別Log-rank検定：p=0.0012[主要解析時点での有意水準両側0.012])であった。また、部分集団解析で本剤とオビヌツズマブ併用療法の本剤とリツキシマブ併用療法に対する無増悪生存期間のハザード比は0.61(95%信頼性区間：0.43-0.86)であった。

3. トレアキシンの有効性(再発又は難治性の低悪性度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)

■ 国内第2相臨床試験(2007002試験)

P.49-54

がん化学療法又は抗体療法の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に対する本剤の奏効率は89.7%(52/58例)、100.0%(11/11例)であった。また、無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は21.1ヵ月であった。

■ 海外第3相臨床試験(参考データ:SDX-105-03試験)

P.61-66

リツキシマブに対し治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本剤の奏効率は75.0%(75/100例)であった。

■ 海外第3相臨床試験(参考データ:GADOLIN試験)

P.67-70

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした無作為化非盲検比較試験において、本剤とオビヌツズマブ併用療法の無増悪生存期間(主要評価項目)中央値は未達であり、本剤単剤療法では14.9ヵ月であった。

4. トレアキシンの有効性 (再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

1. 国際共同第2相試験-(参考データ:2010001試験)

P.81-88

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした本剤とリツキシマブ併用による国際共同第2相臨床試験において、奏効率は62.7%(37/59例、95%信頼区間:49.1~75.0%)であった。また完全寛解率は、37.3%(22/59例、95%信頼区間:25.0~50.9%)、無増悪生存期間の中央値は200.0日(95%信頼区間:109.0~410.0日)であった。

2. 国内第3相臨床試験(参考データ:2017002試験)

P.89-96

再発又は再燃びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした本剤とリツキシマブ併用による国内第3相臨床試験において、奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間:59.8~88.6%)であった。完全寛解率は47.4%(18/38例、95%信頼区間:31.0~64.2%)、無増悪生存期間の中央値は357.0日(95%信頼区間:151.0日~上限得られず)であった。

3. 海外第2相試験(参考データ:GO29365試験)

P.97-100

自家造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした多施設共同非盲検試験のランダム化パートにおいて、対照群の本剤+リツキシマブ併用療法(BR療法)の完全奏効率は17.5%(7/40例、95%信頼区間:7.3~32.8%)であり、BRとポラツズマブ ベドチンの併用療法(BR+pola療法)群では40%(16/40例、95%信頼区間:24.9~56.7%)であった。全生存期間(OS)中央値はBR療法群が4.7ヵ月(95%信頼区間:3.7~8.3ヵ月)、BR+pola療法群が12.4ヵ月(95%信頼区間:9.0ヵ月~推定不能)であった(ハザード比0.42)。

4. 国内第2相試験(参考データ:JO40762試験)

P.101-102

自家造血幹細胞移植不適合の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした単群非盲検試験において、主要評価項目の医師評価によるPRA(Primary Response Assessment;ポラツズマブ ベドチン最終投与後6~8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効率は34.3%(12/35例、95%信頼性区間:19.1~52.2%)であった。奏効率は42.9%(15/35例、95%信頼性区間:26.3~60.7%)、無増悪生存期間の中央値は5.2ヵ月(95%信頼性区間:3.6ヵ月~推定不能)、OS中央値は未達(95%信頼性区間:8.4ヵ月~推定不能)であった。

5. トレアキシンの有効性(慢性リンパ性白血病)

■ 国内第2相臨床試験(2012003試験)

P.105-108

慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の奏効率は60.0%(6/10例)であった。無増悪生存期間が観察期間中に増悪イベントがみられず算出できなかった。

■ 海外第3相臨床試験(参考データ: 02CLLⅢ試験)

P.109-113

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした無作為化非盲検比較試験において、対照薬のクロラムブシル^注の奏効率39.2%(49/125例)に対して、本剤は67.6%(94/139例)であった。無増悪生存期間中央値はクロラムブシル^注の9.3ヵ月に対して、本剤では21.7ヵ月であった。

注: 国内未承認

6. トレアキシンの副作用(一部変更承認時)

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人中78人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心85.9%(67人)、食欲不振65.4%(51人)、便秘47.4%(37人)、嘔吐41.0%(32人)、疲労39.7%(31人)、発疹37.2%(29人)、発熱34.6%(27人)、体重減少33.3%(26人)、静脈炎30.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、リンパ球数減少98.7%(77人)、白血球数減少97.4%(76人)、好中球数減少87.2%(68人)、血小板数減少76.9%(60人)、CD4リンパ球減少69.2%(54人)、ヘモグロビン減少69.2%(54人)、赤血球数減少69.2%(54人)、LDH増加50.0%(39人)、C-反応性蛋白増加47.4%(37人)、IgM低下43.6%(34人)、AST(GOT)上昇38.5%(30人)、ALT(GPT)上昇35.9%(28人)、IgA低下30.8%(24人)等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人中69人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心66.7%(46人)、便秘62.3%(43人)、倦怠感53.6%(37人)、食欲不振43.5%(30人)、注入に伴う反応40.6%(28人)、発疹39.1%(27人)、貧血34.8%(24人)、静脈炎34.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少100%(69人)、リンパ球数減少97.1%(67人)、好中球数減少94.2%(65人)、CD4リンパ球減少92.8%(64人)、血小板数減少55.1%(38人)、低γグロブリン血症52.2%(36人)、AST(GOT)上昇31.9%(22人)、LDH増加30.4%(21人)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する国際共同第3相臨床試験において、本剤を投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676人(日本人12人を含む)中578人(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用[10%以上を記載]は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する海外第3相臨床試験において、本剤を投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330人中304人(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用[20%以上を記載]は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等であった。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国際共同第2相臨床試験において、本剤とリツキシマブを併用投与した結果、安全性評価対象例59人中58人(98.3%)に副作用が認められた。主な副作用は[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少69.5%(41/59人)、白血球数減少62.7%(37/59人)、好中球数減少57.6%(34/59人)、リンパ球数減少55.9%(33/59人)、貧血49.2%(29/59人)、便秘47.5%(28/59人)、血中免疫グロブリンG減少及び血小板数減少[各44.1%(26/59人)]、血中免疫グロブリンM減少42.4%(25/59人)、血中免疫グロブリンA減少40.7%(24/59人)、C-反応性蛋白増加35.6%(21/59人)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退[各33.9%(20/59人)]、好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加[各32.2%(19/59人)]、並びに悪心30.5%(18/59人)であった。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国内第3相臨床試験において、本剤とリツキシマブを併用投与した結果、安全性評価対象例38人中37人(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用[30%以上を記載]は、リンパ球数減少(89.5%)、好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)、並びに発熱及び血中免疫グロブリンM減少(各31.6%)であった。

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する海外第1b/2相臨床試験において、本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用(BR+Pola; 40人)と本剤とリツキシマブの併用(BR; 40人)を投与した結果、第1b相パート及び第2相ランダム化パートで、BR+Pola(P1b/2)群45人中45人(100.0%)、BR群38人中39人(97.4%)に副作用が認められた。

主な副作用[20%以上を記載]は、BR+Pola(P1b/2)群では好中球減少症、血小板減少症、貧血が各46.7%、疲労40.0%、下痢37.8%、悪心及び発熱が各33.3%、食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%、BR群では悪心41.0%、好中球減少症38.5%、疲労35.9%、血小板減少症及び下痢が各28.2%、貧血25.6%、発熱23.1%、食欲減退、便秘及び咳嗽が各20.5%であった。

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国内第2相臨床試験において、BR+Polaを投与した結果、安全性評価対象例35人中33人(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用[20%以上を記載]は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161人中137人(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱23.6%(38人)、悪心19.3%(31人)、貧血18.6%(30人)、嘔吐14.9%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少27.3%(44人)、血小板数減少24.2%(39人)、白血球数減少17.4%(28人)等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10人中10人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心80.0%(8人)、便秘70.0%(7人)、倦怠感50.0%(5人)、食欲不振50.0%(5人)、静脈炎30.0%(3人)、そう痒症30.0%(3人)、斑状丘疹状皮疹30.0%(3人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少100%(10人)、好中球数減少100%(10人)、リンパ球数減少90.0%(9人)、血小板数減少90.0%(9人)、白血球数減少90.0%(9人)、低γグロブリン血症50.0%(5人)、AST(GOT)上昇30.0%(3人)等であった。

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載している副作用の発現率は、再発又は難治性の低悪性度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に対する国内臨床試験(69人)[2007002試験]、未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する国内臨床試験(69人)[2011002試験]及び海外臨床試験(267人)[NHL1-2003試験]、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する国内臨床試験(38人)[2017002試験]、並びに慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験(161人)[02CLLⅢ試験]の併合データ(計604人)を基に算出した。

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシーが報告された。

添付文書の11. 副作用及び17. 臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

警告・禁忌の解説

警告の解説

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

- 1.1 副作用に対して適切な処置を講じるためにも、副作用発現による緊急時に十分な対応ができる医療施設において造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例を慎重に選択する必要があることから設定した。
なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要がある。
- 1.2 本剤の投与により、骨髄抑制(白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少等)が起こり、感染症等の副作用が発現した報告があることから設定した。安全性確保のために頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

禁忌の解説

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

- 2.1 本剤は、ベンダムスチン塩酸塩の他に添加物としてD-マンニトールを含有している。これらの成分に重篤な過敏症の既往のある患者では、これらの成分に対する抗体が存在する可能性があることから設定した。
- 2.2 動物実験において、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。

組成・性状

販売名	トレアキシ点滴静注用 25mg	トレアキシ点滴静注用 100mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg含有	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg含有
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5 (本剤1バイアル*を注射用水10mLに溶解したとき)	2.5～3.5 (本剤1バイアル*を注射用水40mLに溶解したとき)
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約0.9 [100mg製剤 1バイアル*に注射用水40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、 250mLとした液(0.4mg/mL)]	

バイアル内は窒素置換されている。

効能又は効果の解説

4. 効能又は効果

- 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

悪性リンパ腫のWHO分類(第4版)における成熟B細胞腫瘍のなかで、トリアキシンの効能又は効果に該当する病型分類を青字で示す(表)。

成熟B細胞腫瘍
小リンパ球性リンパ腫(Small lymphocytic lymphoma : SLL)
脾辺縁帯B細胞リンパ腫(Splenic marginal zone lymphoma : SMZL)
リンパ形質細胞リンパ腫(Lymphoplasmacytic lymphoma : LPL)
MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : MALT)
節性辺縁帯B細胞リンパ腫(Nodal marginal zone B-cell lymphoma : NMZL)
濾胞性リンパ腫(Grade 1、2、3a) (Follicular lymphoma : FL)
マンテル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma : MCL)
慢性リンパ性白血病(Chronic lymphocytic leukemia : CLL)
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL、Not otherwise specified : NOS)
B細胞前リンパ球白血病(B-cell prolymphocytic leukemia : B-PLL)
ヘアリー細胞白血病(Hairy cell leukemia : HCL)
脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型
重鎖症
形質細胞腫瘍(plasmacytoma)
骨孤立性形質細胞腫瘍
骨外性形質細胞腫瘍
濾胞性リンパ腫(3b) (FL)
慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
リンパ腫様肉芽腫症
原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
血管内大細胞型B細胞リンパ腫
ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫
形質細胞芽性リンパ腫
HHV8関連多中心性Castleman病起因大細胞型B細胞リンパ腫
原発性滲出液リンパ腫
パーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma : BL)
B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLとパーキットリンパ腫の中間型)
B細胞リンパ腫、分類不能型(DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間型)

中村 直哉：日本内科学会雑誌,100,1787(2011)より参照

5. 効能又は効果に関連する注意

<未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病>

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3、17.1.4、17.1.9参照]

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6、17.1.7、17.1.8参照]

用法及び用量に関連する使用上の注意の解説

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[11.1.1 参照]

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数75,000/mm ³ 以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数500/mm ³ 未満 又は 血小板数25,000/mm ³ 未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 <リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合> ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 <リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合> ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：70mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量70mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止	<リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合> 好中球数500/mm ³ 未満、好中球数1,000/mm ³ 未満が2週間以上持続する、 又は 血小板数75,000/mm ³ 未満 <リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合> 好中球数500/mm ³ 未満 又は 血小板数25,000/mm ³ 未満

7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 [※] 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m ² の場合：90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量90mg/m ² の場合：60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量60mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m ² の場合：75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量75mg/m ² の場合：50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量50mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3 [※] 以上の非血液毒性

注：NCI-CTCAE Version 4.0

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマンツル細胞リンパ腫>

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2、17.1.3、17.1.4、17.1.5参照]

<再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病>

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

7.1 「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫」(78人)、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫」(69人)及び「慢性リンパ性白血病」(10人)を対象とした国内臨床試験においてGrade 3以上の好中球数減少及び血小板数減少がそれぞれ76.4%(120/157人)、10.8%(17/157人)に報告されているので、本剤による治療中に骨髄抑制が認められた場合には、骨髄の状態に注意して次サイクルを開始する必要がある。

投与開始の目安を国内臨床試験及び米国の添付文書を参考に設定した。

適応症にかかわらず、投与開始直前の血液検査で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認してから投与すること。

また、治療中に高度な骨髄抑制(好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満)が認められた場合には、上記の基準を参考に次サイクルの減量又は中止を考慮すること。

減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。

7.2 国内臨床試験及び米国の添付文書を参考に、非血液毒性が認められた場合の休薬、減量又は投与中止の目安を設定した。投与開始直前の臨床検査等で非血液毒性がGrade2以下、総ビリルビンが $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 未満又は血清クレアチニンが $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 未満であることを確認してから投与すること。また、治療中にGrade3以上の非血液毒性を認めた場合には、上記の基準を参考に次サイクルの減量又は中止を考慮すること。

減量した場合、以降は投与量を維持し、増量しないこと。

7.3 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、未治療のマンテル細胞リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は、リツキシマブ併用下において確認されており、また、濾胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は、オビヌツズマブ併用下においても確認されている。治療にあたっては、本剤添付文書の「17. 臨床成績」及びリツキシマブ又はオビヌツズマブの添付文書を熟読し、十分理解したうえで治療する必要があることから、注意喚起のために設定した。

7.4 再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病では、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確認できていないことから、注意喚起のために設定した。

トレアキシンの使用上の注意は以下のとおり。

14.1 薬剤調製時の注意、より抜粋

14.1.1 1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

使用上の注意の解説

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。

また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

<解説>

8.1 本剤の投与により骨髄抑制が高頻度に認められ、感染症等の副作用が発現する可能性があることから設定した。安全性確保のため頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.2 「再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL」(78人)を対象とした国内臨床試験においてGrade3以上のリンパ球数減少、CD4リンパ球減少が高頻度に認められ、重症の免疫不全が発現又は増悪する可能性があることから、免疫不全の兆候や真菌、ウイルス及びニューモシスティス等による重症日和見感染に対して注意する必要があることから設定した。また、本剤投与後にB型肝炎ウイルスの再活性化による重篤な肝炎を認めた症例が報告されていることから、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることを追記した(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成24年4月24日付薬食安発0424第1号)に基づく改訂)。本剤投与前にHBs抗原陰性であっても、HBVの再活性化が認められる可能性があることについて十分注意すること。また、感染が認められた患者の治療にあたっては、必要に応じ、肝臓専門医と連携のうえ、本剤投与前に適切な処置を行うとともに、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会と、同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)^注」が作成されているので、本ガイドラインに従った検査及び処置を実施すること。

注：一般社団法人日本肝臓学会編「B型肝炎治療ガイドライン」(第3.3版)2021年1月
資料3：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン
http://www.jsh.or.jp/files/uploads/b_shiry03_20200716.pdf

8.3 未治療の低悪性度B-NHL及びMCLの国内外の臨床試験(観察期間外を含む)において、本剤による治療後に二次発がんが発生したとの報告があり、基礎疾患等の影響等も考えられるが、本剤との関連が否定できないことから注意喚起のために設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

<解説>

「再発又は難治性の低悪性度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」(78例)を対象とした国内臨床試験において、リンパ球数減少98.7%(77/78例)、白血球数減少97.4%(76/78例)、好中球数減少87.2%(68/78例)、血小板数減少76.9%(60/78例)、CD4リンパ球減少69.2%(54/78例)、ヘモグロビン減少69.2%(54/78例)、赤血球数減少69.2%(54/78例)の副作用が認められた。骨髄抑制のある患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増強されるおそれがあることから設定した。

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

<解説>

「再発又は難治性の低悪性度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」(78例)を対象とした国内臨床試験において、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が28.2%(22/78例)に認められた。複数例に認められた副作用は、鼻咽頭炎(10例)、ヘルペスウイルス感染(3例)、膀胱炎及び带状疱疹(各2例)であった。また、重篤な副作用として、ウイルス性咽頭炎、带状疱疹、好中球減少性感染が各1例に認められた。本剤の投与により骨髄抑制が生じ、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性の低悪性度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」(78例)を対象とした国内臨床試験において、「心臓障害」に分類される副作用が14.1%(11/78例)に認められた。複数例に認められた副作用は、動悸(6例)、心室性期外収縮(3例)、洞性頻脈(2例)及び左室機能不全(2例)であった。また、臨床検査値異常として、心電図QT延長が7例、心電図T波振幅減少が1例に認められた。2例の左室機能不全のうち、1例は重篤な副作用として判定された。本剤の投与により心疾患の合併または既往歴のある患者では心毒性の発現が増加するおそれがあることから設定した。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

<解説>

本剤投与前にHBs抗原陰性であっても、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められる可能性があることについて十分注意すること。また、感染が認められた患者の治療にあたっては、必要に応じ、肝臓専門医と連携のうえ、本剤投与前に適切な処置を行うとともに、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会と、同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)注」が作成されているので、本ガイドラインに従った検査及び処置を実施すること。

注：一般社団法人日本肝臓学会編『B型肝炎治療ガイドライン』(第3.3版)2021年1月

資料3：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

http://www.jsh.or.jp/files/uploads/b_shiry3_20200716.pdf

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性の低悪性度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」(78人)を対象とした国内臨床試験において、腎障害(血清クレアチニン施設基準値上限の1.5倍以上)を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

「再発又は難治性の低悪性度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」(78人)を対象とした国内臨床試験において、肝機能障害(血清ビリルビン施設基準値上限の1.5倍以上、AST(GOT)/ALT(GPT)施設基準値上限の2.5倍以上)を有する患者に対する使用経験がなく、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

<解説>

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験とラット出生前及び出生後の胚・胎児発生並びに母体の機能に関する試験を実施した結果、胚・胎児毒性が認められた。このため、生殖能及び胎児への影響を避けるため、男性患者、女性患者を問わず、避妊指導を徹底する必要があることから設定した。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
[15.2参照]

<解説>

動物実験において、単回投与毒性試験でマウス及びラットに精巣の小型化が観察されていること、間歇投与試験でイヌの精巣で精細管の萎縮が観察されていること、及び、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

<解説>

動物実験において、生殖発生毒性試験で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

<解説>

本剤の母乳への移行を評価した試験はないが、本剤が基質となるBCRPは薬物の乳汁移行に関与するトランスポーターであることから、本剤投与中の授乳を避けるように注意喚起するため設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していないことから設定した。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

<解説>

高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があるため、一般的な注意事項として設定した。国内臨床試験において、安全性解析集団の20%以上で発現した有害事象を65歳未満、65歳以上で層別解析したところ、65歳未満に比べ、65歳以上で発現頻度が10%以上高かった有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加、体重減少、便秘、倦怠感、C-反応性蛋白増加、血小板数減少、赤血球数減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。65歳以上の高齢者に多く認められた有害事象の特定の器官分類への偏りは認められなかった。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

<解説>

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制作用等の副作用が相互に増強される可能性があり、注意喚起のため設定した。

副作用

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78人中78人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心85.9%(67人)、食欲不振65.4%(51人)、便秘47.4%(37人)、嘔吐41.0%(32人)、疲労39.7%(31人)、発疹37.2%(29人)、発熱34.6%(27人)、体重減少33.3%(26人)、静脈炎30.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、リンパ球数減少98.7%(77人)、白血球数減少97.4%(76人)、好中球数減少87.2%(68人)、血小板数減少76.9%(60人)、CD4リンパ球減少69.2%(54人)、ヘモグロビン減少69.2%(54人)、赤血球数減少69.2%(54人)、LDH増加50.0%(39人)、C-反応性蛋白増加47.4%(37人)、IgM低下43.6%(34人)、AST(GOT)上昇38.5%(30人)、ALT(GPT)上昇35.9%(28人)、IgA低下30.8%(24人)等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69人中69人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心66.7%(46人)、便秘62.3%(43人)、倦怠感53.6%(37人)、食欲不振43.5%(30人)、注入に伴う反応40.6%(28人)、発疹39.1%(27人)、貧血34.8%(24人)、静脈炎34.8%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少100%(69人)、リンパ球数減少97.1%(67人)、好中球数減少94.2%(65人)、CD4リンパ球減少92.8%(64人)、血小板数減少55.1%(38人)、低 γ グロブリン血症52.2%(36人)、AST(GOT)上昇31.9%(22人)、LDH増加30.4%(21人)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する国際共同第3相臨床試験において、本剤を投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676人(日本人12人を含む)中578人(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用[10%以上を記載]は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する海外第3相臨床試験において、本剤を投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330人中304人(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用[20%以上を記載]は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等であった。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国際共同第2相臨床試験において、本剤とリツキシマブを併用投与した結果、安全評価対象例59人中58人(98.3%)に副作用が認められた。主な副作用は[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少69.5%(41/59人)、白血球数減少62.7%(37/59人)、好中球数減少57.6%(34/59人)、リンパ球数減少55.9%(33/59人)、貧血49.2%(29/59人)、便秘47.5%(28/59人)、血中免疫グロブリンG減少及び血小板数減少[各44.1%(26/59人)]、血中免疫グロブリンM減少42.4%(25/59人)、血中免疫グロブリンA減少40.7%(24/59人)、C-反応性蛋白増加35.6%(21/59人)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退[各33.9%(20/59人)]、好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加[各32.2%(19/59人)]、並びに悪心30.5%(18/59人)であった。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国内第3相臨床試験において、本剤とリツキシマブを併用投与した結果、安全性評価対象例38人中37人(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用[30%以上を記載]は、リンパ球数減少(89.5%)、好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)、並びに発熱及び血中免疫グロブリンM減少(各31.6%)であった。

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する海外第1b/2相臨床試験において、本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用(BR+Pola; 40人)と本剤とリツキシマブの併用(BR; 40人)を投与した結果、第1b相パート及び第2相ランダム化パートで、BR+Pola(P1b/2)群45人中45人(100.0%)、BR群38人中39人(97.4%)に副作用が認められた。

主な副作用[20%以上を記載]は、BR+Pola(P1b/2)群では好中球減少症、血小板減少症、貧血が各46.7%、疲労40.0%、下痢37.8%、悪心及び発熱が各33.3%、食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%、BR群では悪心41.0%、好中球減少症38.5%、疲労35.9%、血小板減少症及び下痢が各28.2%、貧血25.6%、発熱23.1%、食欲減退、便秘及び咳嗽が各20.5%であった。

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する国内第2相臨床試験において、BR+Polaを投与した結果、安全性評価対象例35人中33人(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用[20%以上を記載]は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161人中137人(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、発熱23.6%(38人)、悪心19.3%(31人)、貧血18.6%(30人)、嘔吐14.9%(24人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、好中球数減少27.3%(44人)、血小板数減少24.2%(39人)、白血球数減少17.4%(28人)等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10人中10人(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心80.0%(8人)、便秘70.0%(7人)、倦怠感50.0%(5人)、食欲不振50.0%(5人)、静脈炎30.0%(3人)、そう痒症30.0%(3人)、斑丘疹状皮疹30.0%(3人)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、CD4リンパ球減少100%(10人)、好中球数減少100%(10人)、リンパ球数減少90.0%(9人)、血小板数減少90.0%(9人)、白血球数減少90.0%(9人)、低γグロブリン血症50.0%(5人)、AST(GOT)上昇30.0%(3人)等であった。

[11.1 重大な副作用]及び[11.2 その他の副作用]の項に記載している副作用の発現率は、再発又は難治性の低悪性度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に対する国内臨床試験(69人)[2007002試験]、未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する国内臨床試験(69人)[2011002試験]及び海外臨床試験(267人)[NHL1-2003試験]、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する国内臨床試験(38人)[2017002試験]、並びに慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験(161人)[02CLLⅢ試験]の併合データ(計604人)を基に算出した。

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック、アナフィラキシーが報告された。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(68.9%)、血小板減少(37.4%)、好中球減少(34.1%)、リンパ球減少(30.6%)、ヘモグロビン減少(25.7%)、顆粒球減少(24.0%)、CD4リンパ球減少(23.7%)、赤血球減少(9.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(2.0%)、敗血症(0.7%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

<解説>

11.1.1 骨髄抑制

国内外の臨床試験において、白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少等の重篤な骨髄抑制が発現していることから設定した。

高度の骨髄抑制が発現した場合は、【7.1 用法及び用量に関連する注意】を参考に休薬又は減量、投与中止を考慮すること。

11.1.2 感染症

骨髄抑制に関連する免疫能の低下によるものと考えられる重篤な感染症が報告されていることから、本項目を設定した。また、国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した例が報告されており、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成24年4月24日付薬食安発0424第1号)に基づき追記した。

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

再発又は難治性の低悪性度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を対象として実施した国内臨床試験において、Grade 2の間質性肺疾患が認められたことから設定した。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

海外の臨床試験において、腫瘍崩壊症候群が報告されていることから、米国の添付文書を参考に設定した。なお、未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床試験において、腫瘍崩壊症候群が3例報告されている。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

海外の臨床試験において、アロプリノールとの併用で死亡例を含む重篤な皮膚症状(Stevens-Johnson症候群及びToxic Epidermal Necrolysis: TEN)が報告されていることから、注意喚起のために設定した。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

海外の自発報告において、ショック及びアナフィラキシーが発現したことから注意喚起のために設定した。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害		不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓		ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、 γ -GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アマラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、 β 2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚 ^{注1}	発疹(22.8%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮膚疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感、過敏症	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

過量投与<参考>

国内外の臨床経験において、報告されている最高単回投与量は280mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280mg/m²を投与した患者4人中3人で、投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT延長(1人)、洞性頻脈(1人)、ST及びT波の偏位(2人)、左脚前枝ブロック(1人)等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

<解説>

参考情報として海外の臨床試験での最大投与量と主な副作用、対処方法を記載した¹⁾。

1)Rasschaert M. et al.: Anticancer Drugs, 18, 587(2007)
本試験はリボセファーム社の資金提供により実施した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹼及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

<解説>

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 国内臨床試験での調製方法、本剤の性状(溶解性)及び生理食塩液で希釈した投与液の安定性を考慮して設定した。100mL製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解した後、患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈して最終投与液を250mLに調製すること。上記以外の溶解液及び希釈液で調製した投与液の安定性、有効性及び安全性は確立していないので、本項に記載の調製方法を遵守すること。なお、調製時には手袋を着用することが望ましい。

14.1.2 動物実験において本剤の遺伝毒性及びがん原性が報告されていることから、米国及びドイツの添付文書等を参考に設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 海外において重篤な血管外漏出例が報告されていることから、米国の添付文書を参考に設定した。

14.2.2 生理食塩液で希釈した投与液の安定性を考慮して設定した。

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内の臨床試験成績が限られていることから、海外での臨床試験成績を紹介する。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫

1. 国内第2相臨床試験(2011002試験)²⁾³⁾

2) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2011002試験)

3) (承認時評価資料)Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470(2017)
本試験はシンバイオ製薬株式会社、エーザイ株式会社の資金提供により実施した。

1 試験概要

目 的：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び造血幹細胞移植の適応とならないマンテル細胞リンパ腫を対象に、本剤とリツキシマブを併用投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同オープン試験

対 象：未治療の進行期・高腫瘍量*低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度B-NHL)及び造血幹細胞移植の適応とならないマンテル細胞リンパ腫(MCL)患者69人
低悪性度B-NHL：59人 MCL：10人

試験方法：ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日を1、2日目に、リツキシマブ375mg/m²を1日目(第1サイクルは0日目)に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間経過観察する。これを1サイクル(28日間)とし、最大6サイクル繰り返し投与した。第2サイクル以降の1日目は、本剤投与後にリツキシマブを投与したが、同日投与が困難と判断した場合には、0日目にリツキシマブを、1、2日目に本剤を連日投与してもよいこととした。第2サイクル以降については、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察に基づき、必要に応じて本剤の減量、投与開始の延長又は投与の中止を行った。有効性については、全病型の他、病型別の解析を行った。

評価項目：主要評価項目—『International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った完全寛解率
副次評価項目—『IWRC』に従った奏効率、『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)』に従った完全寛解率及び奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性など

* 高腫瘍量の基準は『Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires(GELF)』の基準を参考に以下のように設定した。
以下のいずれかを認める

- | | |
|-----------------------|----------|
| ・B症状あり | ・症候性脾腫 |
| ・血清LDH又はβ2ミクログロブリンの上昇 | ・圧迫症状 |
| ・7cmを超える腫瘍形成 | ・胸水/腹水貯留 |
| ・3cmを超えるリンパ節が3領域以上 | |

2 患者背景

患者背景項目		低悪性度B-NHL	MCL
	登録人数	60	10
	安全性解析対象集団(Safety Analysis Set : SAS)	59	10
	完全解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)	59	10
年齢(歳)	中央値 範囲(最小値-最大値)	62.0 39-79	70.0 67-77
性別	男性 女性	22 37	9 1
診断名 (WHO分類)	小リンパ球性リンパ腫 リンパ形質細胞リンパ腫 MALTリンパ腫 濾胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫	2 2 4 51 —	— — — — 10
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I-II III IV	15 9 35	0 0 10
全身状態 (ECOG基準)	0 1 2	42 16 1	7 3 0
B症状(発熱)	あり なし	0 59	0 10
B症状(盗汗)	あり なし	3 56	0 10
B症状(体重減少)	あり なし	2 57	0 10

■ 投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団 : SAS

項目		全病型	
		人数	終了人数
	対象人数	69	
サイクルごとの投与人数	1サイクル	69	2
	2サイクル	67	1
	3サイクル	66	7
	4サイクル	59	3
	5サイクル	56	4
	6サイクル	52	52
投与サイクル数	平均値	5.3	
	中央値	6.0	
	最頻値	6	
	最小値-最大値	1-6	

トレアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

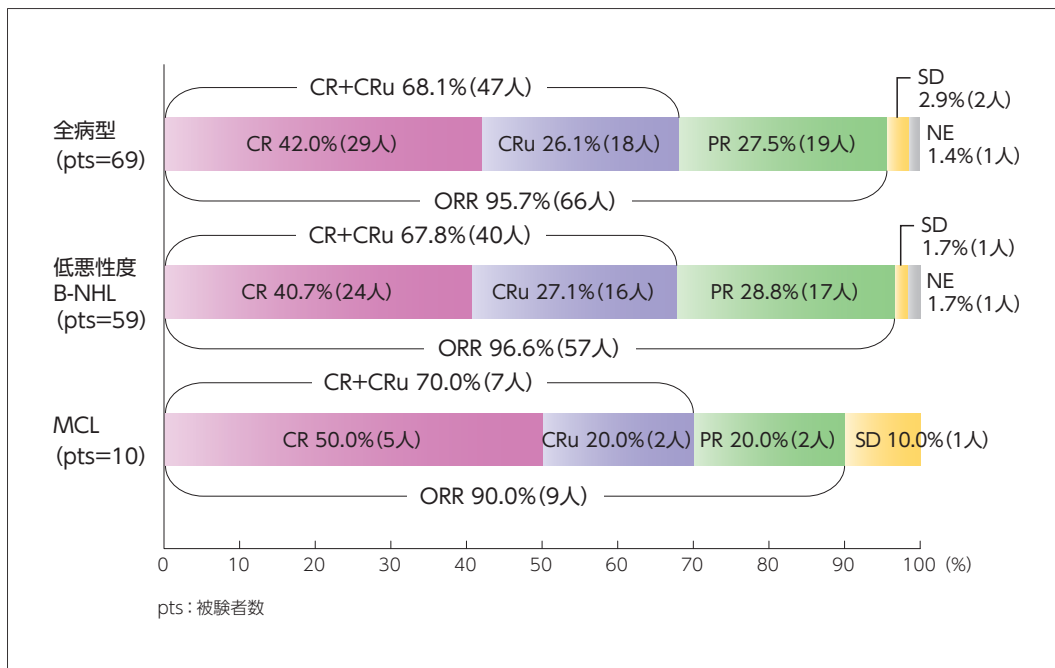
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3 完全寛解率：主要評価項目 (IWRCに従った完全寛解率) 及び副次評価項目 (Revised RC に従った完全寛解率)

奏 効 率：副次評価項目 (IWRCに従った奏効率、Revised RCに従った奏効率)

IWRCに従って判定した総合効果の完全寛解率は、全病型68.1%(47/69人、95%信頼区間[CI]: 55.8-78.8%)、低悪性度B-NHL67.8%(40/59人、95%CI: 54.4-79.4%)、MCL70.0%(7/10人、95%CI: 34.8-93.3%)であった(図、表)。

- IWRCによる完全寛解率(CR+CRu)：主要評価項目
- IWRCによる奏効率(ORR)：副次評価項目



■ IWRCによる総合効果：主要評価項目 (完全寛解率) 及び副次評価項目 (奏効率)

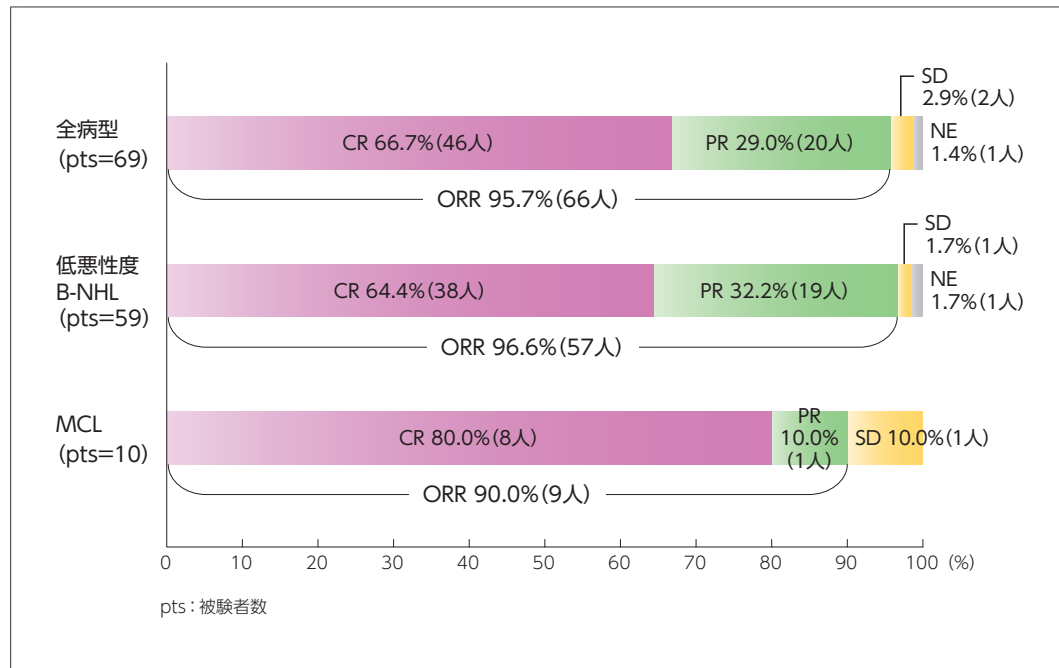
解析対象集団：FAS

病型	人数	人数 (%)						完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0	1 (1.4)	68.1 (55.8-78.8)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B-NHL	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	67.8 (54.4-79.4)	96.6 (88.3-99.6)
MCL	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	70.0 (34.8-93.3)	90.0 (55.5-99.7)

CR：Complete Response (完全寛解)
 CRu：Complete Response/unconfirmed (不確定完全寛解)
 PR：Partial Response (部分寛解)
 SD：Stable Disease (安定)
 PD：Progressive Disease (増悪)
 NE：Not Evaluable (評価不能)
 a CRu 以上
 b 二項確率に基づく正確な95%CI
 c PR 以上

Revised RCに従って判定した総合効果の完全寛解率は、全病型66.7%(46/69人、95%CI: 54.3-77.6%)、低悪性度B-NHL64.4%(38/59人、95%CI: 50.9-76.4%)、MCL80.0%(8/10人、95%CI: 44.4-97.5%)であった(図、表)。

■ Revised RCによる完全寛解率(CR)及び奏効率(ORR): 副次評価項目



■ Revised RCによる総合効果: 副次評価項目(完全寛解率)及び副次評価項目(奏効率)

解析対象集団: FAS

病型	人数	人数(%)					完全寛解率 ^a , % (95%CI) ^b	奏効率 ^c , % (95%CI) ^b
		CR	PR	SD	PD	NE		
全病型	69	46 (66.7)	20 (29.0)	2 (2.9)	0	1 (1.4)	66.7 (54.3-77.6)	95.7 (87.8-99.1)
低悪性度B-NHL	59	38 (64.4)	19 (32.2)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	64.4 (50.9-76.4)	96.6 (88.3-99.6)
MCL	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	80.0 (44.4-97.5)	90.0 (55.5-99.7)

CR: Complete Response(完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)

SD: Stable Disease(安定)

PD: Progressive Disease(増悪)

NE: Not Evaluable(評価不能)

^a CR

^b 二項確率に基づく正確な95%CI

^c PR以上

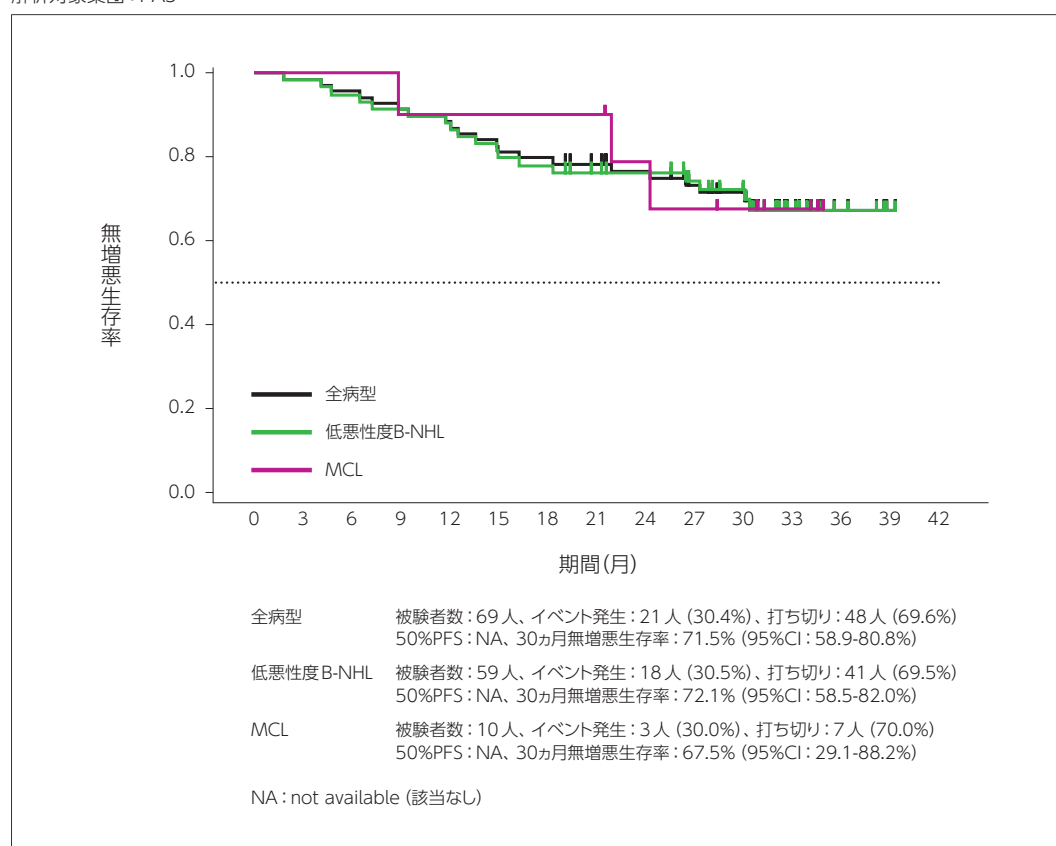
4 無増悪生存期間*：副次評価項目

4) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2014001試験)

本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において無増悪生存期間の中央値(50% PFS)は、全病型、病型別ともに、観察期間中に無増悪生存率が50%に到達しなかったため、算出に至らなかった。なお、全病型における観察期間の中央値は30.1ヵ月(範囲：1.9-39.3ヵ月)であり、30ヵ月無増悪生存率は71.5%(95%CI：58.9-80.8%)であった。病型別の観察期間の中央値及び30ヵ月無増悪生存率は、低悪性度B-NHLでは30.1ヵ月(範囲：1.9-39.3ヵ月)で72.1%(95%CI：58.5-82.0%)、MCLでは29.7ヵ月(範囲：8.9-34.9ヵ月)で67.5%(95%CI：29.1-88.2%)であった(図)。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



* 増悪(再発/再燃を含む)、後治療開始、他の悪性腫瘍確認及び理由を問わない死亡を「増悪イベント」とし、登録日を起算日として、最も早い増悪イベント発生までの期間

5 全生存期間：副次評価項目

4) 社内資料(承認時評価資料)：国内第2相臨床試験(2014001試験)

本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において、全生存期間の中央値(50%OS)は、観察期間中に死亡症例は認められなかったため、全病型、病型別ともに算出に至らなかった。なお、観察期間の中央値は全病型で32.0ヵ月(範囲：4.2-39.4ヵ月)であった。

6 安全性：副次評価項目

有害事象は69人全員(100.0%)に認められた。主な有害事象は、白血球数減少69人(100.0%)、リンパ球数減少67人(97.1%)、好中球数減少64人(92.8%)、CD4 リンパ球減少64人(92.8%)、悪心46人(66.7%)であった。CTCAE Version4.0に基づくGrade4の有害事象は、リンパ球数減少62人(89.9%)、CD4 リンパ球減少34人(49.3%)、好中球数減少34人(49.3%)、白血球減少12人(17.4%)、血小板数減少2人(2.9%)、好中球百分率減少1人(1.4%)であった。

治験期間中に重篤な有害事象が9人(13.0%)に発現した。このうち、治験薬との因果関係が「関連性あり」とされたものは、Grade3の発熱性好中球減少症3人(4.3%)並びに腫瘍崩壊症候群、乳癌、サイトメガロウイルス性肺炎各1人(1.4%)、Grade2の細胞遺伝学的異常1人(1.4%)、Grade1の発熱1人(1.4%)であった。有害事象により投与中止となった患者及び死亡例は認められなかった。また、本試験の生存期間データの更新を目的とした追跡調査である2014001試験⁴⁾において、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。

本試験における副作用の発現状況はp.39-40を参照。

2. 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)⁵⁾ (海外データ)

5) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)

1 試験概要

目的: 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を対象に、初回治療における有効性及び安全性について、R-CHOP療法*を対照として本剤とリツキシマブの併用投与を比較する。

試験デザイン: 多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験

対象: 18歳以上の進行期・高腫瘍量**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549人

本剤及びリツキシマブ投与群(BR群): 274人

R-CHOP群: 275人

試験方法: それぞれ以下の用法及び用量で投与を3サイクル行い、治療効果の認められた被験者は6サイクルまで継続した。

BR群: 1サイクルを28日間とし、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1、2日目に30分間かけて静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を1日目に静脈内投与する。

R-CHOP群: 1サイクルを21日間とし、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソルビシン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2.0mg)、リツキシマブ375mg/m²を1日目に静脈内投与、プレドニゾン***100mgを1日目から5日間連日経口投与する。主要評価項目については、全病型の他、病型別の解析を行った。

評価項目: 主要評価項目—『WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (1979) (WHO効果判定基準)』に従った無増悪生存期間****

副次評価項目—奏効率、全生存期間、無イベント生存期間、安全性など

* R-CHOP療法: リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾンの併用療法

** 高腫瘍量の基準は『German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG)』の基準を参考に以下のように設定した。
以下のいずれかを認める

・B症状あり	・リンパ腫に関連する合併症
・5cmを超える病変が3領域以上又は7.5cmを超える病変が1領域以上	・造血機能障害
・過去6ヵ月以内に50%以上のリンパ腫の数の増加又は腫瘤の増大	・過粘稠度症候群

*** 国内未承認

**** 本試験の有効性について、治験責任医師による評価の妥当性を検討するため、独立評価委員会により事後的に二次評価が行われ、WHO効果判定基準で評価可能と判断された353人(BR群: 182人、R-CHOP群: 171人)が対象とされた。

ビンクリスチンの悪性リンパ腫における承認された用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)

【用法・用量】

1. 白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

2 患者背景

患者背景項目		BR群、人数(%)	R-CHOP群、人数(%)
	登録人数	274	275
	安全性解析対象集団(Safety Analysis Set : SAS)	267(97.4)	252(91.6)
	無作為化対象集団(Intent-to-treat population : ITT)	274(100.0)	275(100.0)
年齢(歳)	平均値±S.D.	62.1±10.35	61.9±10.32
性別	男性	142(51.8)	150(54.5)
	女性	132(48.2)	125(45.5)
組織学的病型	濾胞性	146(53.3)	146(53.1)
	免疫細胞腫/リンパ形質細胞性	33(12.0)	39(14.2)
	辺縁帯	38(13.9)	31(11.3)
	マンテル細胞	50(18.2)	52(18.9)
	分類不能	7(2.6)	7(2.5)
臨床病期	I	2(0.7)	2(0.7)
	II	6(2.2)	5(1.8)
	III	49(17.9)	52(18.9)
	IV	208(75.9)	197(71.6)
	不明	9(3.3)	19(6.9)
前治療	なし	244(89.1)	234(85.1)
	放射線療法	4(1.5)	7(2.5)
	化学療法	17(6.2)	13(4.7)
	不明	9(3.3)	21(7.6)
全身状態 (WHO基準)	0	112(40.9)	97(35.3)
	1	130(47.4)	141(51.3)
	2	19(6.9)	17(6.2)
	4	1(0.4)	0
	不明	12(4.4)	20(7.3)

表中の(%)は登録人数に対する割合

■ 投与サイクルごとの被験者の内訳

解析対象集団 : SAS

項目		BR群	R-CHOP群
		対象人数	267
各サイクルにおける 投与人数、人数(%)	1	265(99.3)	252(100.0)
	2	263(98.5)	245(97.2)
	3	255(95.5)	243(96.4)
	4	243(91.0)	230(91.3)
	5	237(88.8)	227(90.0)
	6	224(83.9)	216(85.7)
投与サイクル数	平均値	5.6	5.6
	S.D.	1.11	1.10
	中央値	6.0	6.0
	最小値、最大値	1.0、6.0	1.0、6.0
	投与期間中央値(日) ^a	169	127.5

a BR群の1サイクルは28日間(6サイクル=168日間)、R-CHOP群の1サイクルは21日間(6サイクル=126日間)

S.D. : 標準偏差

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マンテル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

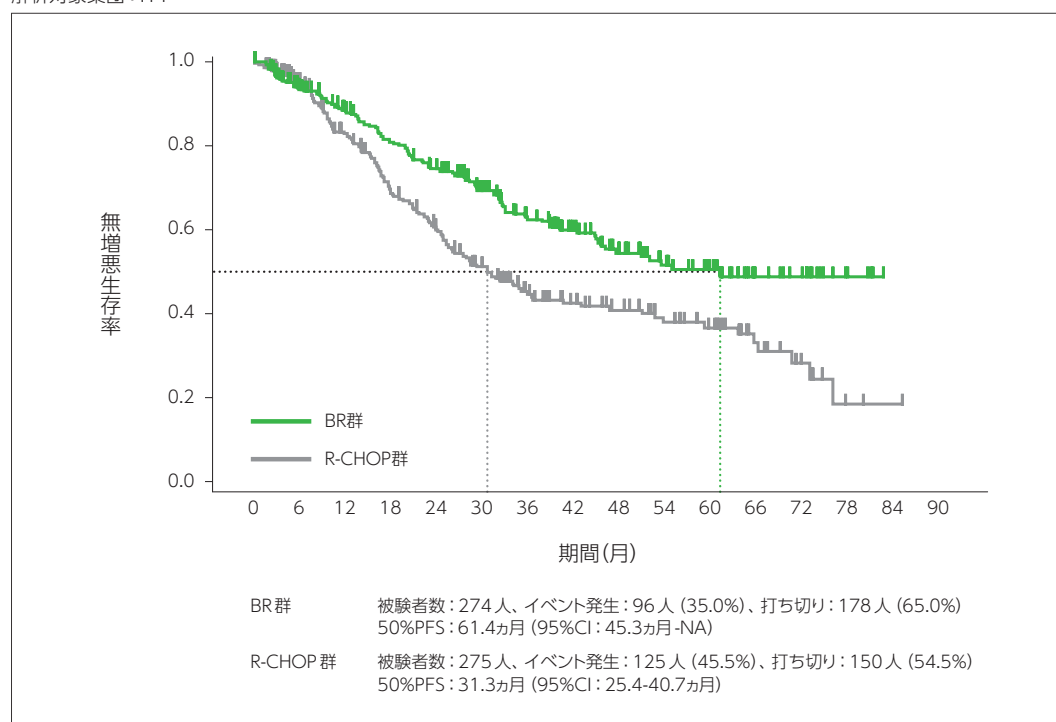
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3 無増悪生存期間*：主要評価項目

治験責任医師の評価において、全病型の無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、BR群で61.4ヵ月(95%信頼区間[CI]：45.3ヵ月-NA)、R-CHOP群で31.3ヵ月(95%CI：25.4-40.7ヵ月)であった(ハザード比：0.607[99%CI：0.43-0.86]、組織学的病型により調整したLog-rank検定； $p < 0.0001$) (図)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対するBR群の優越性は検証されていない。

■ 治験責任医師評価による無増悪生存期間(全病型)：主要評価項目

解析対象集団：ITT



■ 治験責任医師評価による無増悪生存期間(病型別)：主要評価項目

低悪性度B-NHL

	人数	イベント発生人数(%)	打ち切り人数(%)	50%PFS(月)(95%CI)	ハザード比(95%CI) ^a	p値 ^b
BR群	224	71(31.7)	153(68.3)	NA (53.7-NA)	0.611 (0.45-0.83)	0.0015
R-CHOP群	223	95(42.6)	128(57.4)	36.6 (27.6-59.3)		

MCL

	人数	イベント発生人数(%)	打ち切り人数(%)	50%PFS(月)(95%CI)	ハザード比(95%CI) ^a	p値 ^b
BR群	50	25(50.0)	25(50.0)	35.9 (31.5-45.7)	0.534 (0.31-0.92)	0.0209
R-CHOP群	52	30(57.7)	22(42.3)	23.7 (18.0-31.9)		

a ハザード比及び95%CIは比例ハザードモデルに基づく

b Log-rank検定

NA：not available(該当なし)

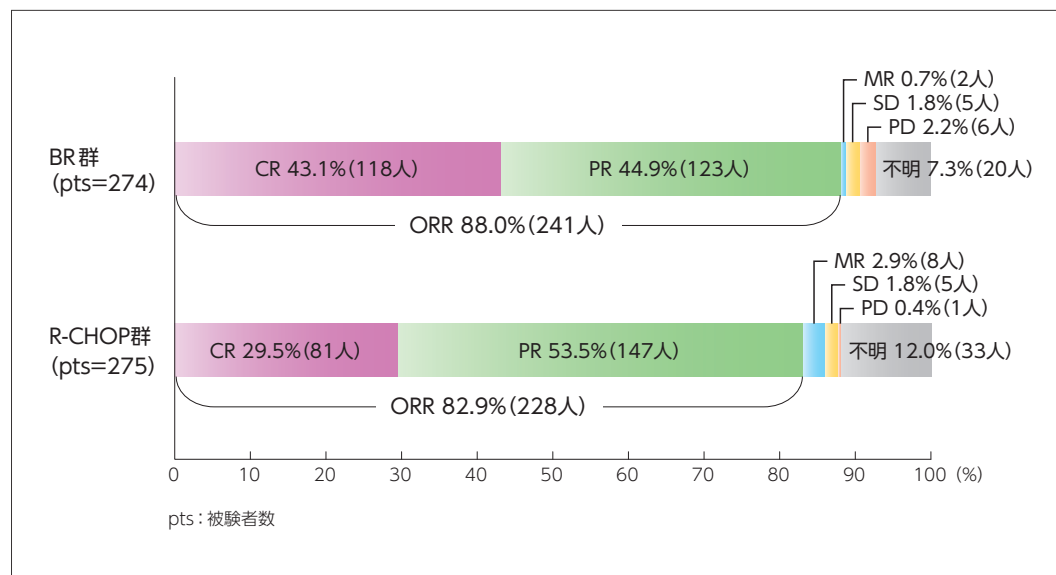
* 治験薬の投与開始後から原疾患の進行、奏効後の再発、又は死亡(理由の如何を問わない)までの期間

なお、独立評価委員会による、WHO効果判定基準で評価可能と判断された353人(BR群：182人、R-CHOP群：171人)の全病型の50%PFSは、BR群で30.6ヵ月(95%CI：23.6-33.3ヵ月)、R-CHOP群で23.3ヵ月(95%CI：16.5-26.0ヵ月)であった(ハザード比：0.735[99%CI：0.50-1.08]、組織学的病型により調整したLog-rank検定； $p=0.0420$)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対するBR群の優越性は検証されていない。

4 奏効率：副次評価項目

治験責任医師評価において、WHO効果判定基準に従って判定した総合効果の奏効率は、BR群で88.0%(241/274人、95%CI: 83.5-91.6%)、R-CHOP群で82.9%(228/275人、95%CI: 77.9-87.2%)であった(図、表)。

■ 治験責任医師評価における奏効率(ORR)：副次評価項目



■ 治験責任医師評価における総合効果：副次評価項目(奏効率)

解析対象集団：ITT

	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	PR	MR	SD	PD	不明	
BR群	274	118 (43.1)	123 (44.9)	2 (0.7)	5 (1.8)	6 (2.2)	20 (7.3)	88.0 (83.5-91.6)
R-CHOP群	275	81 (29.5)	147 (53.5)	8 (2.9)	5 (1.8)	1 (0.4)	33 (12.0)	82.9 (77.9-87.2)

CR：Complete Response(完全寛解)

PR：Partial Response(部分寛解)

MR：Minimal Response(最小寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(進行)

a PR以上

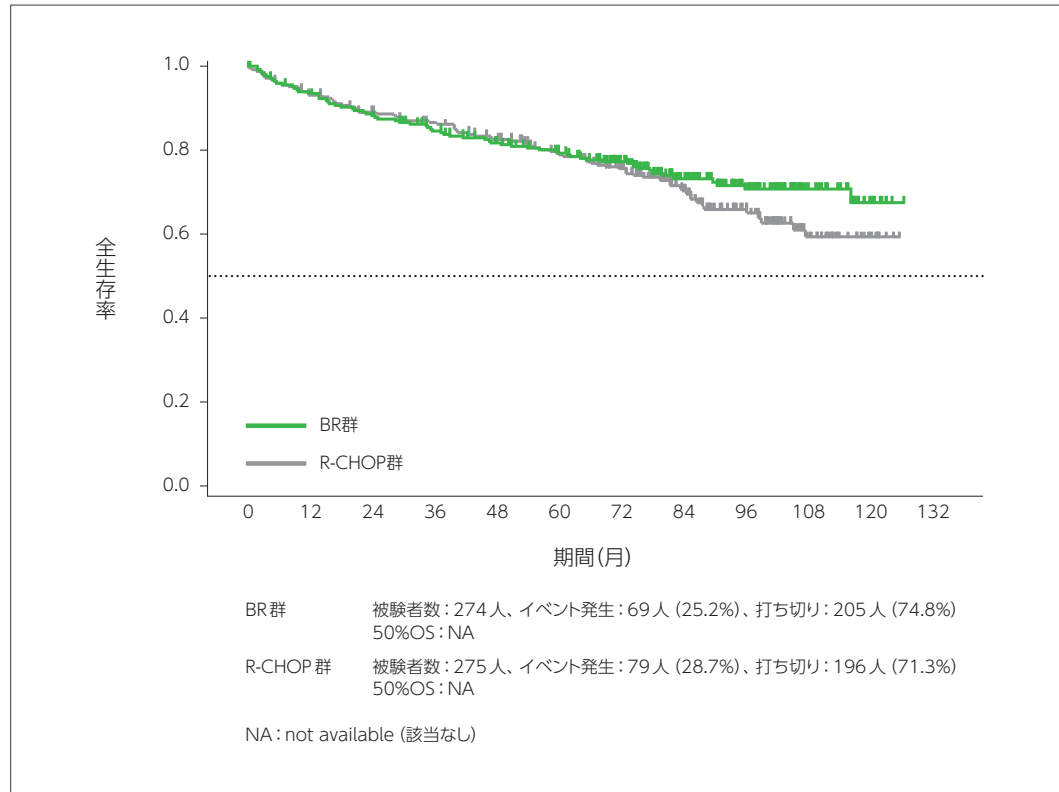
b 二項分布に基づき算出

5 全生存期間：副次評価項目**

試験終了後の追加解析において、全生存期間の中央値(50%OS)は推定できなかった(ハザード比 0.846[95%CI:0.61-1.17]、組織学的病型により調整したLog-rank検定；p=0.3101)(図)。

■ 全生存期間：副次評価項目

解析対象集団：ITT



** 無作為割り付けから死亡までの期間

6 安全性：副次評価項目

副作用はBR群で263人(98.5%)、R-CHOP群で249人(98.8%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ いずれかの群での発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：SAS

副作用	人数(%)	
	BR群 pts=267	R-CHOP群 pts=252
副作用発現人数	263(98.5)	249(98.8)
心臓障害 不整脈	9(3.4)	13(5.2)
胃腸障害 嘔吐 下痢 便秘 口内炎	109(40.8) 36(13.5) 21(7.9) 18(6.7)	115(45.6) 36(14.3) 19(7.5) 63(25.0)
全身障害および投与局所様態 発熱 疲労	55(20.6) 40(15.0)	52(20.6) 31(12.3)
免疫系障害 過敏症	46(17.2)	19(7.5)
感染症および寄生虫症 細菌感染	32(12.0)	50(19.8)
臨床検査 白血球数減少 顆粒球数減少 ヘモグロビン減少 血小板数減少 トランスアミナーゼ上昇 血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加	218(81.6) 145(54.3) 96(36.0) 73(27.3) 59(22.1) 25(9.4) 23(8.6)	228(90.5) 182(72.2) 145(57.5) 77(30.6) 41(16.3) 15(6.0) 21(8.3)
神経系障害 末梢性感覚ニューロパチー	20(7.5)	77(30.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺障害	26(9.7)	35(13.9)
皮膚および皮下組織障害 発疹 脱毛症	65(24.3) 42(15.7)	38(15.1) 179(71.0)

MedDRA/J Version 13.0

pts：被験者数

解析対象集団(SAS)において、WHO基準の重症度分類に基づくGrade3又は4の副作用がBR群で153人(57.3%)、R-CHOP群で221人(87.7%)に発現した。このうち、主なものは白血球数減少(BR群:95人[35.6%]、R-CHOP群:177人[70.2%])、顆粒球数減少(BR群:65人[24.3%]、R-CHOP群:158人[62.7%])、脱毛症(BR群:11人[4.1%]、R-CHOP群:94人[37.3%])であった。

重篤な有害事象がBR群で101人(37.8%)、R-CHOP群で103人(40.9%)に発現した。このうち、いずれかの群で3%以上に発現したものは発熱(BR群:11人[4.1%]、R-CHOP群:10人[4.0%])、全身健康状態低下(BR群:9人[3.4%]、R-CHOP群:10人[4.0%])であった。

投与中止に至った有害事象がBR群で7人(2.6%)、R-CHOP群で7人(2.8%)に発現した。

2011年3月18日安全性データのカットオフにおける死亡例は、解析対象集団(ITT)においてBR群で55人(20%)、R-CHOP群で47人(17%)であり、R-CHOP群に割付けられた3人は治験薬投与前に死亡した。主な死亡に至った事象は悪性リンパ腫(BR群:24人[9%]、R-CHOP群:17人[6%])、死因不明(BR群:15人[5%]、R-CHOP群:9人[3%])であった。

3. 国際共同第3相臨床試験(GALLIUM試験)^{6) 7)}

※ ホフマン・ラ・ロシュ社によるオビヌツズマブの臨床試験

6) Marcus R. et al.: N. Engl. J. Med., 377, 1331 (2017)

7) Hiddemann W. et al.: J. Clin. Oncol. (2018) doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960

1 試験概要

目的： 濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫患者を対象に、リツキシマブと化学療法との併用療法(リツキシマブ/化学療法群)を標準療法として、オビヌツズマブ*と化学療法(本剤又はCHOP**、CVP**)との併用療法(オビヌツズマブ/化学療法群)の無増悪生存期間における優越性を検証する。

試験デザイン： 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象： 未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者

オビヌツズマブ/化学療法群：702人、リツキシマブ/化学療法群：699人(ITT集団)

試験方法： 以下のいずれかの化学療法にオビヌツズマブ又はリツキシマブを併用した導入療法(本剤を選択した場合は6サイクルまで、CHOP又はCVPを選択した場合は8サイクルまで)終了時にCR又はPRを認めた患者についてオビヌツズマブ又はリツキシマブの維持療法を行う。

本剤：28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²/日を1、2日目に静脈内投与する。第1サイクルの1日目にはプレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与する。

CHOP：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を1日目に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mg/日を1日目から5日間連日経口投与する。

CVP：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²(最大2mg)を1日目に静脈内投与し、プレドニゾン/プレドニゾン***/メチルプレドニゾン80又は100mg/日を1日目から5日間連日経口投与する。

オビヌツズマブは、1,000mgを第1サイクルは1、8、15日目、第2サイクル以降は1日目に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1,000mg単剤を2ヵ月間隔で病勢進行又は最長2年間のどちらか早い方まで静脈内投与する。

リツキシマブは、375mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与する。維持療法期では、リツキシマブ375mg/m²単剤を2ヵ月間隔で病勢進行又は最長2年間のどちらか早い方まで静脈内投与する。

評価項目： 主要評価項目—改変版『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007 (Revised RC)』に従って治験責任医師が判定した濾胞性リンパ腫患者の無増悪生存期間****

* オビヌツズマブの承認された効能又は効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

** CHOP：シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン/プレドニゾン/メチルプレドニゾンの併用療法

CVP：シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン/プレドニゾン/メチルプレドニゾンの併用療法

*** 国内未承認

**** 無作為化した日を起算日として、増悪又は病状悪化、形質転換、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

2 無増悪生存期間*

■ 濾胞性リンパ腫患者の治験責任医師判定による無増悪生存期間：主要評価項目<検証的な解析結果>

オビヌツズマブ/化学療法群では、治験責任医師による改変版Revised RCに基づく無増悪生存期間の有意な延長が認められた(ハザード比0.66(95%信頼区間:0.51-0.85)、層別Log-rank検定:p=0.0012(主要解析時点での有意水準0.012)、2016年1月31日データカットオフ)。

投与群別の無増悪生存期間：治験責任医師判定
解析対象：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
オビヌツズマブ/化学療法群	601	101(16.8)	NE[NE-NE]	0.66 [0.51-0.85]	0.0012
リツキシマブ/化学療法群	601	144(24.0)	NE[47.1-NE]		

a Log-rank検定

■ 本剤併用濾胞性リンパ腫患者集団における治験責任医師判定による無増悪生存期間<参考データ>(部分集団解析**)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

化学療法として本剤を選択された濾胞性リンパ腫患者における治験責任医師判定による無増悪生存期間は下表のようになった。

本剤を選択した投与群別の無増悪生存期間：治験責任医師判定
解析対象：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]
オビヌツズマブ/本剤群	345	50(14.5)	NE[48.7-NE]	0.61 [0.43-0.86]
リツキシマブ/本剤群	341	78(22.9)	NE[47.1-NE]	

NE：Not Evaluable(評価不能)

- * 無作為化した日を起算日として、増悪又は病状悪化、形質転換、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間
- ** プロトコールで事前に規定されていない部分集団解析

トレアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

ピンクリスチンの悪性リンパ腫における承認された用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)

【用法・用量】

1. 白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ピンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

3 安全性

■ 有害事象のまとめ

解析対象集団：SAS(濾胞性リンパ腫患者)

	人数(%)	
	オビヌツズマブ／化学療法群	リツキシマブ／化学療法群
安全性評価人数	595	597
全有害事象	593(100)	585(98)
Grade3以上の有害事象	449(75)	409(69)
死亡に至った有害事象	42(7)	52(9)
重篤な有害事象	281(47)	246(41)
投与中止に至った有害事象	98(16)	88(15)

■ 有害事象のまとめ(参考データ)(部分集団解析*)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

解析対象集団：SAS(本剤投与患者)

	人数(%)	
	オビヌツズマブ／本剤群	リツキシマブ／本剤群
安全性評価人数	413	402
全有害事象	413(100)	391(97.3)
Grade3以上の有害事象	294(71.2)	277(68.9)
死亡に至った有害事象	30(7.3)	20(5.0)
重篤な有害事象	227(55.0)	196(48.8)
投与中止**に至った有害事象	66(16.0)	56(13.9)
休薬***に至った有害事象	277(67.1)	235(58.5)
減量****に至った有害事象	61(14.8)	55(13.7)

* プロトコルでは本剤併用患者での比較は事前に規定されていない

** 本剤を含むすべての治験薬の投与中止

*** 本剤又はオビヌツズマブ、リツキシマブのいずれか1剤以上の休薬

**** 本剤の減量(オビヌツズマブ又はリツキシマブの減量基準は設定されなかった)

■ いずれかの群での発現頻度10%以上の有害事象(参考データ)(部分集団解析*)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

解析対象集団：SAS(本剤投与患者)

事象名	人数(%)			
	オビヌツズマブ／本剤群 pts=413		リツキシマブ／本剤群 pts=402	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	413(100)	294(71.2)	391(97.3)	277(68.9)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	149(36.1)	132(32.0)	141(35.1)	123(30.6)
血小板減少症	54(13.1)	29(7.0)	35(8.7)	14(3.5)
胃腸障害				
悪心	235(56.9)	7(1.7)	218(54.2)	10(2.5)
便秘	134(32.4)	0	112(27.9)	0
下痢	124(30.0)	11(2.7)	100(24.9)	8(2.0)
嘔吐	115(27.8)	6(1.5)	86(21.4)	7(1.7)
腹痛	49(11.9)	4(1.0)	42(10.4)	4(1.0)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	91(22.0)	5(1.2)	89(22.1)	5(1.2)
鼻咽頭炎	64(15.5)	0	64(15.9)	0
肺炎	56(13.6)	33(8.0)	36(9.0)	20(5.0)
带状疱疹	52(12.6)	7(1.7)	33(8.2)	4(1.0)
尿路感染	48(11.6)	8(1.9)	39(9.7)	5(1.2)
副鼻腔炎	48(11.6)	1(0.2)	35(8.7)	3(0.7)
下気道感染	42(10.2)	10(2.4)	57(14.2)	6(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	188(45.5)	5(1.2)	178(44.3)	6(1.5)
発熱	115(27.8)	14(3.4)	91(22.6)	8(2.0)
悪寒	77(18.6)	2(0.5)	48(11.9)	2(0.5)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	251(60.8)	23(5.6)	186(46.3)	17(4.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	83(20.1)	7(1.7)	89(22.1)	8(2.0)
そう痒症	72(17.4)	1(0.2)	60(14.9)	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	124(30.0)	2(0.5)	110(27.4)	1(0.2)
呼吸困難	69(16.7)	11(2.7)	55(13.7)	5(1.2)
神経系障害				
頭痛	95(23.0)	1(0.2)	73(18.2)	2(0.5)
浮動性めまい	46(11.1)	1(0.2)	36(9.0)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節炎	62(15.0)	0	51(12.7)	1(0.2)
背部痛	51(12.3)	3(0.7)	55(13.7)	3(0.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	58(14.0)	0	41(10.2)	2(0.5)
精神障害				
不眠症	54(13.1)	1(0.2)	35(8.7)	1(0.2)

MedDRA/J ver 19.1

Pts：被験者数

*プロトコールでは本剤併用患者での比較は事前に規定されていない

4. 副作用

■ 国内臨床試験(2011002試験)で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)
(一部変更承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	69			
発現例数	69	2,035	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害	26	61	37.7	8.7
貧血	24	56	34.8	4.3
発熱性好中球減少症	4	4	5.8	4.3
リンパ節炎	1	1	1.4	0.0
心臓障害	5	6	7.2	1.4
心不全	1	1	1.4	1.4
洞性徐脈	3	3	4.3	0.0
心室性不整脈	2	2	2.9	0.0
耳および迷路障害	2	4	2.9	0.0
耳鳴	1	1	1.4	0.0
回転性めまい	1	2	1.4	0.0
外耳の炎症	1	1	1.4	0.0
眼障害	1	1	1.4	0.0
閃輝暗点	1	1	1.4	0.0
胃腸障害	62	250	89.9	1.4
腹部不快感	1	1	1.4	0.0
腹部膨満	1	1	1.4	0.0
口唇炎	4	4	5.8	0.0
便秘	43	61	62.3	0.0
下痢	8	15	11.6	0.0
消化不良	2	2	2.9	0.0
胃炎	1	1	1.4	0.0
胃食道逆流性疾患	1	1	1.4	0.0
悪心	46	120	66.7	1.4
食道痛	1	1	1.4	0.0
口内炎	12	15	17.4	0.0
嘔吐	13	28	18.8	1.4
一般・全身障害および 投与部位の状態	55	163	79.7	1.4
胸痛	5	5	7.2	0.0
悪寒	1	1	1.4	0.0
疲労	6	10	8.7	1.4
注射部位内出血	1	1	1.4	0.0
注射部位硬結	1	1	1.4	0.0
注射部位疼痛	8	9	11.6	0.0
注射部位静脈炎	1	1	1.4	0.0
注射部位反応	7	11	10.1	0.0
倦怠感	37	89	53.6	0.0
浮腫	2	2	2.9	0.0
末梢性浮腫	1	1	1.4	0.0
疼痛	2	2	2.9	0.0
発熱	16	23	23.2	0.0
注射部位腫脹	1	1	1.4	0.0
非心臓性胸痛	1	1	1.4	0.0
注入部位血管外漏出	1	1	1.4	0.0
注射部位血管炎	1	4	1.4	0.0

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	69			
発現例数	69	2,035	100.0	100.0
肝胆道系障害	8	10	11.6	1.4
胆石症	1	1	1.4	0.0
肝機能異常	5	6	7.2	0.0
肝障害	1	1	1.4	1.4
胆嚢ポリープ	1	1	1.4	0.0
薬物性肝障害	1	1	1.4	0.0
免疫系障害	4	4	5.8	0.0
薬物過敏症	1	1	1.4	0.0
過敏症	2	2	2.9	0.0
低γグロブリン血症	1	1	1.4	0.0
感染症および寄生虫症	28	37	40.6	2.9
蜂巣炎	1	1	1.4	0.0
結膜炎	1	1	1.4	0.0
膀胱炎	1	1	1.4	0.0
胃腸炎	1	1	1.4	0.0
ウイルス性肝炎	1	1	1.4	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.4	0.0
帯状疱疹	1	1	1.4	0.0
感染	1	1	1.4	0.0
喉頭炎	1	1	1.4	0.0
鼻咽頭炎	9	10	13.0	0.0
口腔カンジダ症	2	2	2.9	0.0
肺炎	1	1	1.4	0.0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	1.4	1.4
鼻炎	1	2	1.4	0.0
副鼻腔炎	1	1	1.4	0.0
皮膚感染	1	1	1.4	0.0
上気道感染	4	4	5.8	0.0
尿路感染	1	1	1.4	0.0
ウイルス感染	2	2	2.9	0.0
サイトメガロウイルス血症	1	1	1.4	0.0
細菌感染	1	1	1.4	1.4
アスペルギルス感染	1	1	1.4	0.0
傷害、中毒および処置合併症	28	35	40.6	2.9
注入に伴う反応	28	35	40.6	2.9
臨床検査	69	1,176	100.0	100.0
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	18	28	26.1	2.9
アミラーゼ増加	1	1	1.4	1.4
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	22	34	31.9	2.9
β2ミクログロブリン増加	3	3	4.3	0.0
血中アルブミン減少	5	6	7.2	0.0
血中ビリルビン増加	3	6	4.3	0.0
血中クレアチニン増加	3	5	4.3	0.0
血中免疫グロブリンA減少	21	21	30.4	0.0

■ 国内臨床試験(2011002試験)で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)
(一部変更承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)(続き)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	69			
発現例数	69	2,035	100.0	100.0
血中免疫グロブリンG減少	21	21	30.4	0.0
血中免疫グロブリンM減少	32	32	46.4	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	20	39	29.0	0.0
血中カリウム減少	1	1	1.4	0.0
血中尿素増加	1	1	1.4	0.0
血中尿酸増加	2	5	2.9	0.0
C-反応性蛋白増加	15	26	21.7	0.0
CD4リンパ球減少	64	69	92.8	91.3
心電図QT延長	2	4	2.9	0.0
好酸球数増加	11	18	15.9	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	22	21.7	1.4
尿中血陽性	1	1	1.4	0.0
ヘモグロビン減少	7	22	10.1	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	1.4	0.0
リンパ球数減少	67	194	97.1	97.1
リンパ球数増加	1	1	1.4	0.0
単球数減少	1	2	1.4	0.0
好中球数減少	64	217	92.8	84.1
好中球数増加	2	4	2.9	0.0
血小板数減少	38	117	55.1	5.8
総蛋白減少	8	8	11.6	0.0
尿蛋白	1	1	1.4	0.0
赤血球数減少	9	15	13.0	0.0
体重減少	8	14	11.6	0.0
体重増加	3	4	4.3	0.0
白血球数減少	69	210	100.0	82.6
白血球数増加	1	2	1.4	0.0
血中ビリルビン減少	1	1	1.4	0.0
好中球百分率減少	1	1	1.4	1.4
心電図ST-T部分異常	1	1	1.4	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	12	18	17.4	0.0
代謝および栄養障害	36	69	52.2	4.3
高カリウム血症	4	5	5.8	0.0
高トリグリセリド血症	1	1	1.4	0.0
高尿酸血症	3	3	4.3	0.0
低アルブミン血症	1	3	1.4	0.0
低カルシウム血症	1	1	1.4	0.0
低ナトリウム血症	2	2	2.9	0.0
低リン酸血症	1	1	1.4	0.0
腫瘍崩壊症候群	3	4	4.3	1.4
食欲減退	30	49	43.5	2.9
筋骨格系および結合組織障害	7	7	10.1	0.0
関節痛	4	4	5.8	0.0
背部痛	2	2	2.9	0.0
筋骨格硬直	1	1	1.4	0.0
神経系障害	23	44	33.3	0.0
浮動性めまい	2	3	2.9	0.0
体位性めまい	1	1	1.4	0.0
味覚異常	12	17	17.4	0.0

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	69			
発現例数	69	2,035	100.0	100.0
頭痛	12	15	17.4	0.0
末梢性ニューロパチー	2	4	2.9	0.0
錯感覚	1	1	1.4	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	1	1.4	0.0
感覚障害	1	1	1.4	0.0
ラクナ梗塞	1	1	1.4	0.0
精神障害	9	9	13.0	1.4
不眠症	9	9	13.0	1.4
腎および尿路障害	4	4	5.8	0.0
血尿	1	1	1.4	0.0
腎結石症	1	1	1.4	0.0
頻尿	2	2	2.9	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	20	26.1	0.0
咳嗽	3	3	4.3	0.0
呼吸困難	1	1	1.4	0.0
労作性呼吸困難	1	1	1.4	0.0
しゃっくり	2	2	2.9	0.0
胸水	1	1	1.4	0.0
湿性咳嗽	1	1	1.4	0.0
鼻漏	1	1	1.4	0.0
上気道の炎症	5	5	7.2	0.0
口腔咽頭不快感	4	4	5.8	0.0
口腔咽頭痛	1	1	1.4	0.0
皮膚および皮下組織障害	39	77	56.5	7.2
脱毛症	1	1	1.4	0.0
剥脱性皮膚炎	1	1	1.4	1.4
湿疹	1	1	1.4	0.0
紅斑	1	1	1.4	1.4
多形紅斑	1	1	1.4	0.0
寝汗	1	1	1.4	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1	1.4	0.0
丘疹	1	1	1.4	0.0
そう痒症	12	13	17.4	1.4
発疹	27	42	39.1	2.9
斑状丘疹状皮疹	7	12	10.1	2.9
蕁麻疹	1	1	1.4	0.0
乾皮症	1	1	1.4	0.0
血管障害	36	58	52.2	1.4
潮紅	1	1	1.4	0.0
高血圧	1	1	1.4	1.4
低血圧	2	4	2.9	0.0
起立性低血圧	1	1	1.4	0.0
静脈炎	4	6	5.8	0.0
血管痛	11	14	15.9	0.0
血管炎	20	29	29.0	0.0
ほてり	1	2	1.4	0.0

副作用名はMedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0日本語訳JCOG/JSCO版に準拠

再発又は難治性の低悪性度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

1. 国内第1相臨床試験(2006001試験)⁸⁾

8) 社内資料(承認時評価資料): 国内第1相臨床試験(2006001試験)

1 試験概要

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。更に、本剤の薬物動態及び抗腫瘍効果について検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験(段階的増量法)

対 象: 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)又はマントル細胞リンパ腫(MCL)患者9人

90mg/m²/日投与群: 3人(低悪性度B-NHL: 2人、MCL: 1人)

120mg/m²/日投与群: 6人(低悪性度B-NHL: 6人)

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩90又は120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとし、継続投与の条件を満たす場合は、最大3サイクルまで投与を可能とした。

評価項目: 主要評価項目-用量制限毒性(DLT)の発現人数

副次評価項目-安全性、有効性、薬物動態パラメータ

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 患者背景

患者背景項目		合計	投与群 (mg/m ² /日)	
			90	120
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	9	3	6
性別	男性	5	2	3
	女性	4	1	3
年齢	30-39	1	0	1
	40-49	3	1	2
	50-59	1	0	1
	60-69	4	2	2
診断名(WHO分類)	濾胞性リンパ腫	8	2	6
	マントル細胞リンパ腫	1	1	0
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	3	1	2
	II	2	1	1
	III	2	0	2
	IV	2	1	1
	不明	0	0	0
		A(全身症状なし) B(全身症状あり)	9 0	3 0
前治療 ^a	CHOP療法	3	1	2
	CVP又はCOP療法	3	0	3
	他の治療 ^b	2	1	1
	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
	その他	1	1	0

a 前治療については複数選択

b アントラサイクリン系薬剤を含む他の治療(アルキル化剤を除く)

3 用量制限毒性(DLT)の発現人数及び副作用：主要評価項目及び副次評価項目

① DLTの発現人数：主要評価項目

第1サイクルにおいて90mg/m²/日及び120mg/m²/日のいずれの投与量でもDLTは認められず、120mg/m²/日までの投与量で最大耐量(MTD)は求められなかった。
このため、第2相臨床試験での推奨投与量は120mg/m²/日となった。

DLTの定義

CTCAE Version 3.0日本語訳JCOG/JSCO版により、以下に示す副作用をDLTと定義した。

- 好中球数：Grade4(<500/mm³)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/mm³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：Grade4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：Grade3以上を示したもの。

(参考データ)

海外臨床試験におけるDLTは、急速静注では心毒性(不整脈)であった。点滴静注では心機能障害、骨髄抑制(白血球減少症、血小板減少症)、口腔内乾燥、悪心・嘔吐、疲労、発熱であった。

②副作用：副次評価項目

安全性解析対象9人中9人(100.0%)に副作用が認められた。投与群別の主な副作用は以下のとおりであった。

■90mg/m²/日投与群(3人)

血液毒性は、白血球数減少、血小板数減少が3/3人(100.0%)、リンパ球減少症、赤血球数減少、ヘモグロビン減少が2/3人(66.7%)、リンパ球数減少、好中球数減少が1/3人(33.3%)であった。非血液毒性は、悪心、食欲不振が3/3人(100.0%)、低体温、下痢、頭痛が2/3人等(66.7%)であった。

■120mg/m²/日投与群(6人)

血液毒性は、赤血球数減少、血小板数減少が5/6人(83.3%)、白血球数減少、ヘモグロビン減少が4/6人(66.7%)、リンパ球減少症、リンパ球数減少、好中球数減少が3/6人(50.0%)であった。非血液毒性は、悪心、食欲不振が6/6人(100.0%)、発熱が5/6人(83.3%)、便秘、頭痛が4/6人(66.7%)等であった。

重篤な有害事象は、間質性肺疾患(grade 2)が120mg/m²/日投与群で1人認められ、本剤との因果関係は否定できないと判断された。本症例は投与終了の約5ヵ月後に間質性肺疾患により死亡した。

副作用により投与中止となった患者は90mg/m²/日及び120mg/m²/日のいずれの投与群においても認められず、また本治験期間中に死亡は両群共に認められなかった。

本試験を含む国内臨床試験及び特定使用成績調査における副作用の発現状況についてはp.66-75を参照。

4 奏効率：副次評価項目

副次評価項目である最良総合効果の奏効率は、90mg/m²/日投与群で3/3人、120mg/m²/日投与群で5/6人であった(表)。

■ 最良総合効果：副次評価項目

解析対象集団：FAS

投与群 (mg/m ² /日)	人数	最良総合効果 人数				完全寛解例 ^a	奏効例 ^b
		CR	CRu	PR	SD		
90	3	0	2	1	0	2/3	3/3
120	6	0	0	5	1	0/6	5/6
合計	9	0	2	6	1	2/9	8/9

CR：Complete Response(完全寛解)

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

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

a CRu 以上

b PR 以上

抗腫瘍効果の判定は、『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』の基準に従った。

2. 国内第2相臨床試験(2007002試験)⁹⁾

9) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2007002試験)

1 試験概要

- 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、本剤を3-6サイクル投与した際の抗腫瘍効果及び安全性を検討する。
- 試験デザイン:** 多施設共同オープン試験
- 対 象:** 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度B-NHL)及びマントル細胞リンパ腫(MCL)患者69人
 低悪性度B-NHL: 58人 MCL: 11人
- 試 験 方 法:** ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、3-6サイクル繰り返し投与した。第2サイクル以降については、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、必要に応じて休薬、減量又は投与を中止した。
 有効性については、全病型の他、病型別の解析を行った。
- 評 価 項 目:** 主要評価項目『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率
 副次評価項目『IWRC』に従った完全寛解率、『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

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 患者背景

患者背景項目		低悪性度B-NHL	MCL
	登録人数	58	11
	完全解析対象人数 (Full Analysis Set : FAS)	58	11
年齢	中央値	58.5	70.0
	範囲 (最小値-最大値)	33-75	59-75
性別	男性	33	7
	女性	25	4
全身状態 (ECOG基準)	0	52	7
	1	6	4
診断名 (WHO分類)	小リンパ球リンパ腫	3	—
	リンパ形質細胞リンパ腫	1	—
	MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫	1	—
	節性辺縁帯B細胞リンパ腫	1	—
	濾胞性リンパ腫	52	—
	マンツル細胞リンパ腫	—	11
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I-II	7	4
	III	21	1
	IV	29	6
	不明	1	0
全身症状 (Ann Arbor分類)	症状なし	56	9
	症状あり	2	2
直近に実施された療法	CHOP療法	2	0
	CVP又はCOP療法	2	0
	アントラサイクリン系を含む他の治療	0	1
	アルキル化剤を含む他の治療	3	0
	プリンアナログ	3	2
	抗体療法	43	6
	放射性抗体療法	0	0
	放射線療法	2	0
	副腎皮質ホルモン	1	0
	その他	2	2
前治療への反応	Responder	37	6
	Non-Responder	15	4
	不明	6	1

■ 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				
	人数	中止・終了人数	低悪性度B-NHL		MCL		
			人数	中止・終了人数	人数	中止・終了人数	
	対象人数	69	58	11			
サイクルごとの投与症例数	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					

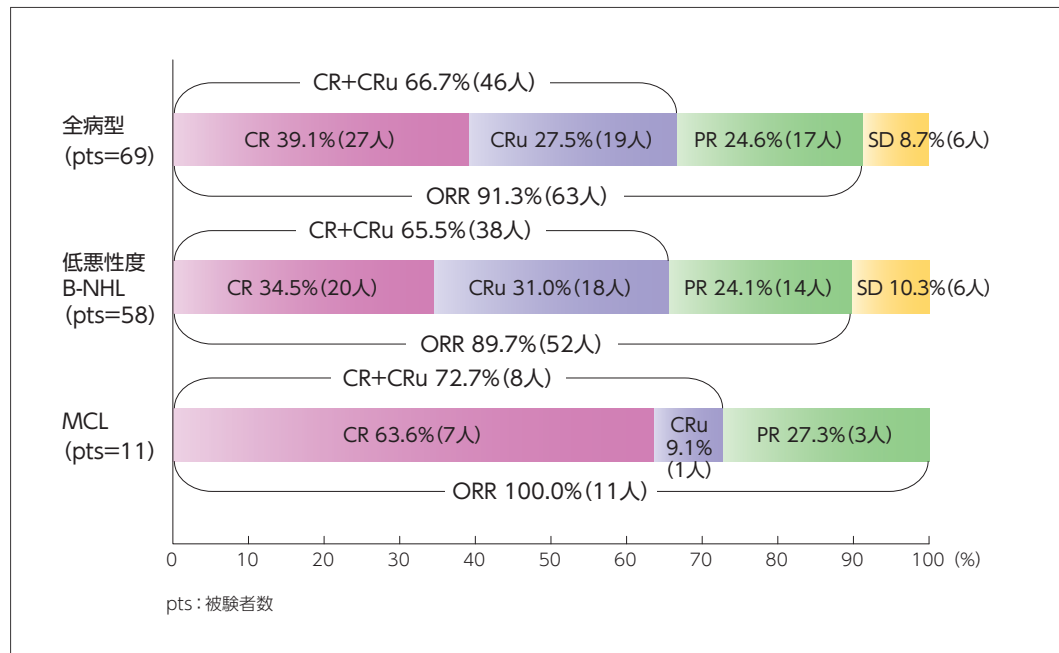
3 奏 効 率：主要評価項目 (IWRCに従った奏効率) 及び副次評価項目 (Revised RCに従った奏効率)

完全寛解率：副次評価項目 (IWRCに従った完全寛解率、Revised RCに従った完全寛解率)

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型91.3% (63/69人、95%信頼区間 [CI] : 82.0-96.7%)、低悪性度B-NHL89.7% (52/58人、95% CI : 78.8-96.1%)、MCL100.0% (11/11人、95% CI : 71.5-100.0%) であった (図、表)。

**■ IWRCによる奏効率 (ORR)：主要評価項目
IWRCによる完全寛解率 (CR+CRu)：副次評価項目**

解析対象集団：FAS



■ IWRCによる総合効果：主要評価項目 (奏効率) 及び副次評価項目 (完全寛解率)

解析対象集団：FAS

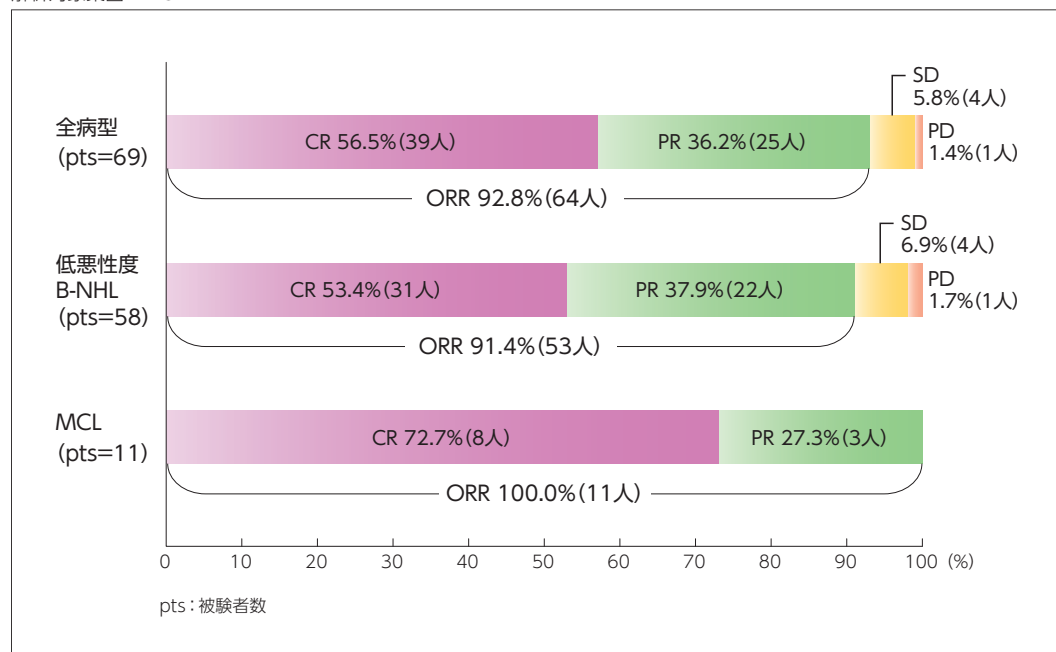
病型	人数	人数 (%)				完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD		
全病型	69	27 (39.1)	19 (27.5)	17 (24.6)	6 (8.7)	66.7 (54.3-77.6)	91.3 (82.0-96.7)
低悪性度B-NHL	58	20 (34.5)	18 (31.0)	14 (24.1)	6 (10.3)	65.5 (51.9-77.5)	89.7 (78.8-96.1)
MCL	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

CR : Complete Response (完全寛解)
 CRu : Complete Response/unconfirmed (不確定完全寛解)
 PR : Partial Response (部分寛解)
 SD : Stable Disease (安定)
 a CRu 以上
 b 二項確率に基づく正確な95%CI
 c PR 以上

Revised RCに従って判定した総合効果の奏効率は、全病型92.8%(64/69人、95%CI:83.9-97.6%)、低悪性度B-NHL91.4%(53/58人、95%CI:81.0-97.1%)、MCL100.0%(11/11人、95%CI:71.5-100.0%)であり(図、表)、IWRCによる奏効率と同程度であった。

■ Revised RCによる奏効率(ORR)及び完全寛解率(CR): 副次評価項目

解析対象集団: FAS



■ Revised RCによる総合効果: 副次評価項目(完全寛解率、奏効率)

解析対象集団: FAS

病型	人数	人数 (%)				完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
		CR	PR	SD	PD		
全病型	69	39 (56.5)	25 (36.2)	4 (5.8)	1 (1.4)	56.5 (44.0-68.4)	92.8 (83.9-97.6)
低悪性度B-NHL	58	31 (53.4)	22 (37.9)	4 (6.9)	1 (1.7)	53.4 (39.9-66.7)	91.4 (81.0-97.1)
MCL	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	72.7 (39.0-94.0)	100.0 (71.5-100.0)

CR: Complete Response(完全寛解)

PR: Partial Response(部分寛解)

SD: Stable Disease(安定)

PD: Progressive Disease(増悪)

a CR

b 二項確率に基づく正確な95%CI

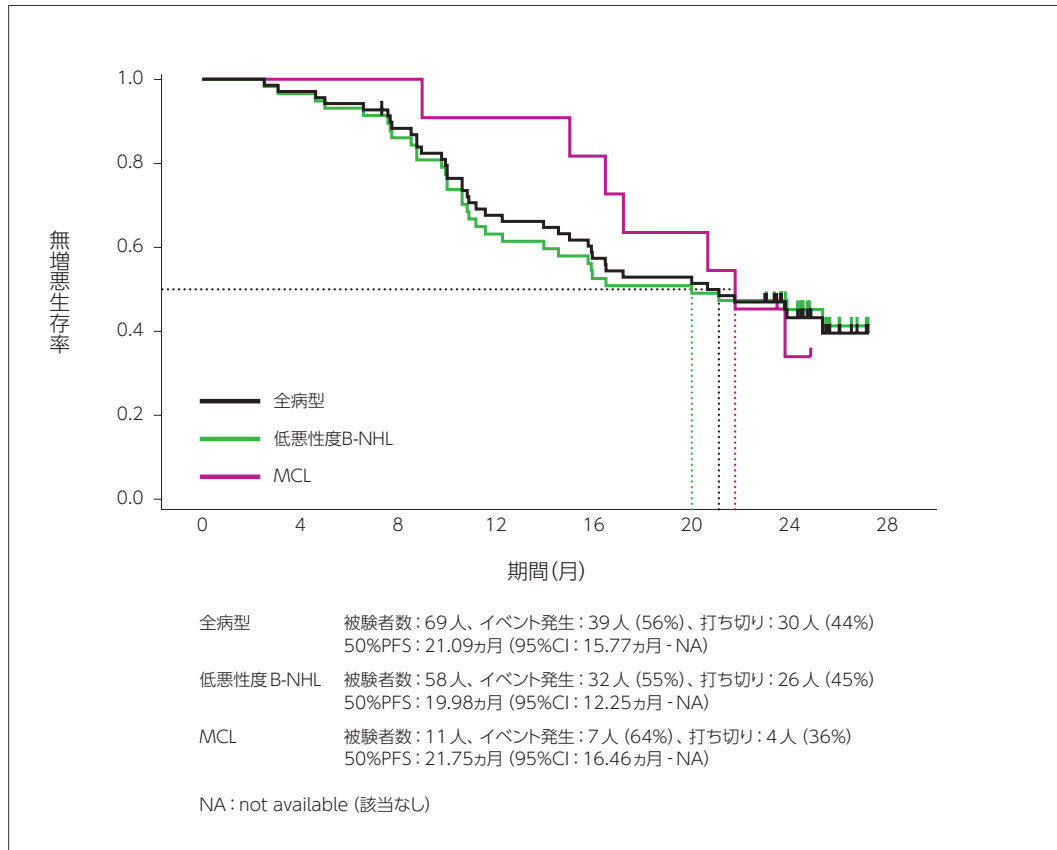
c PR 以上

4 無増悪生存期間*：副次評価項目

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、全病型21.09ヵ月、低悪性度B-NHL19.98ヵ月、MCL21.75ヵ月であった。また2年無増悪生存率は、全病型43.3%、低悪性度B-NHL45.2%、MCL34.1%であった(図)。

■ 無増悪生存期間(全症例)：副次評価項目

解析対象集団：FAS



* 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

5 安全性：副次評価項目

副作用は69人(100.0%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用(臨床検査値の異常を含む)

解析対象集団：安全性解析対象集団

副作用	人数(%) pts=69	副作用	人数(%) pts=69
発現人数	69(100.0)	C-反応性蛋白増加	31(44.9)
心臓障害		CD4リンパ球減少	54(78.3)
動悸	4(5.8)	心電図QT延長	7(10.1)
胃腸障害		好酸球数増加	6(8.7)
上腹部痛	4(5.8)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11(15.9)
口唇炎	5(7.2)	ヘモグロビン減少	46(66.7)
便秘	32(46.4)	リンパ球数減少	68(98.6)
下痢	14(20.3)	好中球数減少	62(89.9)
口内乾燥	4(5.8)	血小板数減少	52(75.4)
悪心	58(84.1)	総蛋白減少	14(20.3)
胃不快感	7(10.1)	脈拍異常	4(5.8)
口内炎	12(17.4)	赤血球数減少	47(68.1)
嘔吐	29(42.0)	体重減少	24(34.8)
全身障害および投与局所様態		白血球数減少	67(97.1)
悪寒	6(8.7)	血中アルカリホスファターゼ増加	12(17.4)
疲労	28(40.6)	代謝および栄養障害	
注射部位反応	18(26.1)	食欲不振	42(60.9)
倦怠感	20(29.0)	神経系障害	
浮腫	4(5.8)	体位性めまい	4(5.8)
発熱	22(31.9)	味覚異常	17(24.6)
感染症および寄生虫症		頭痛	16(23.2)
鼻咽頭炎	10(14.5)	精神障害	
臨床検査		不眠症	5(7.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(34.8)	腎および尿路障害	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25(36.2)	蛋白尿	5(7.2)
血中アルブミン減少	7(10.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
血中ビリルビン増加	5(7.2)	咳嗽	6(8.7)
血中クレアチニン増加	14(20.3)	上気道の炎症	6(8.7)
血中免疫グロブリンA減少	20(29.0)	皮膚および皮下組織障害	
血中免疫グロブリンG減少	18(26.1)	そう痒症	8(11.6)
血中免疫グロブリンM減少	28(40.6)	発疹	27(39.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	35(50.7)	血管障害	
血中カリウム減少	5(7.2)	静脈炎	21(30.4)
血中カリウム増加	4(5.8)	血管障害	20(29.0)

MedDRA/J Version 11.1

pts：被験者数

本試験を含む国内臨床試験及び特定使用成績調査における副作用の発現状況についてはp.66-75を参照。

重篤な副作用は11人(15.9%)に20件発現した。その内訳は、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人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人1件であった。投与中止に至った副作用が20人(29.0%)に発現した。その内訳は、好中球数減少が9人、好中球数減少/白血球数減少が3人、血小板数減少が2人、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、心室性期外収縮がそれぞれ1人であった。また死亡例については報告されなかった。

3. 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)¹⁰⁾ (海外データ)

10) 社内資料(承認時評価資料): 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)

1 試験概要

目的: リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対象: リツキシマブ治療抵抗性*で、かつ過去に3種類以下の化学療法の前治療歴を有する、低悪性度又は形質転換型B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)が確認された患者76人
形質転換あり: 15人 形質転換なし: 61人

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩 120mg/m²/日を1日1回、2日間連日30-60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、6-12サイクル繰り返し投与した。

評価項目: 主要評価項目—『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率
副次評価項目—奏効期間、無増悪生存期間、薬物動態、安全性

* リツキシマブによる前治療を受けたが、以下の理由によりこれ以上のリツキシマブ治療が不適切である患者

- ・ 記録された文書によりリツキシマブ単独又はほかの薬剤との併用療法に抵抗性であることが確認された患者(治療抵抗性は6ヵ月以内のリツキシマブ治療で部分寛解(PR)以上の効果がみられない又は原疾患の進行がみられた患者と定義した)
- ・ リツキシマブによる前治療でこれ以上の治療が適切ではないと医師に判断された好ましくない反応がみられた患者

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 患者背景

患者背景項目		
	登録人数	
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	76
年齢	中央値 範囲(最小値-最大値)	63.0 38.0-84.0
性別	男性 女性	41 35
診断名	Follicle center cell lymphoma, follicular Diffuse small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytoid/Waldenstrom's macroglobulinemia Marginal zone lymphoma 形質転換型	46 12 1 2 15
	形質転換前の病型 Follicle center cell lymphoma, follicular Diffuse small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytoid/Waldenstrom's macroglobulinemia Marginal zone lymphoma	11 2 0 2
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I II III IV	0 9 23 44
全身症状 (Ann Arbor分類)	無症候性 B症状*	66 10
前治療	外科手術又は放射線療法	26
	外科手術	9
	放射線療法	24
	化学療法 リツキシマブを含む治療	71 76
直近のリツキシマブ療法を含む治療における最大効果	感受例	23
	CR	3
	PR	20
	抵抗例	45
	SD	19
	PD 不明	26 8

*38℃を超える発熱、盗汗、10%以上の体重減少

■ 投与サイクルごとの投与症例数

解析対象集団：FAS

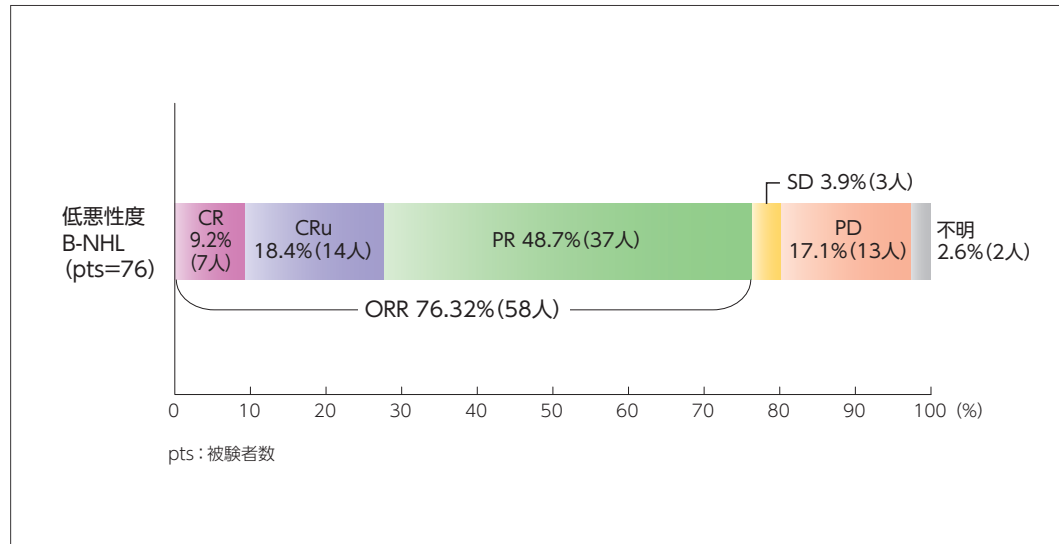
	第1 サイクル	第2 サイクル	第3 サイクル	第4 サイクル	第5 サイクル	第6 サイクル	第7 サイクル	第8 サイクル	第9 サイクル
症例数	76/76人	70/76人	62/76人	53/76人	44/76人	34/76人	14/76人	11/76人	4/76人

3 奏効率：主要評価項目

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、76.32%(58/76人、95%信頼区間[CI]:65.18-85.32%)であった(図、表)。

■ 奏効率(ORR)：主要評価項目

解析対象集団：FAS



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)

解析対象集団：FAS

病型	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度 B-NHL	76	7 (9.2)	14 (18.4)	37 (48.7)	3 (3.9)	13 (17.1)	2 (2.6)	76.32 (65.18-85.32)

CR：Complete Response(完全寛解)

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

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(増悪)

a PR 以上

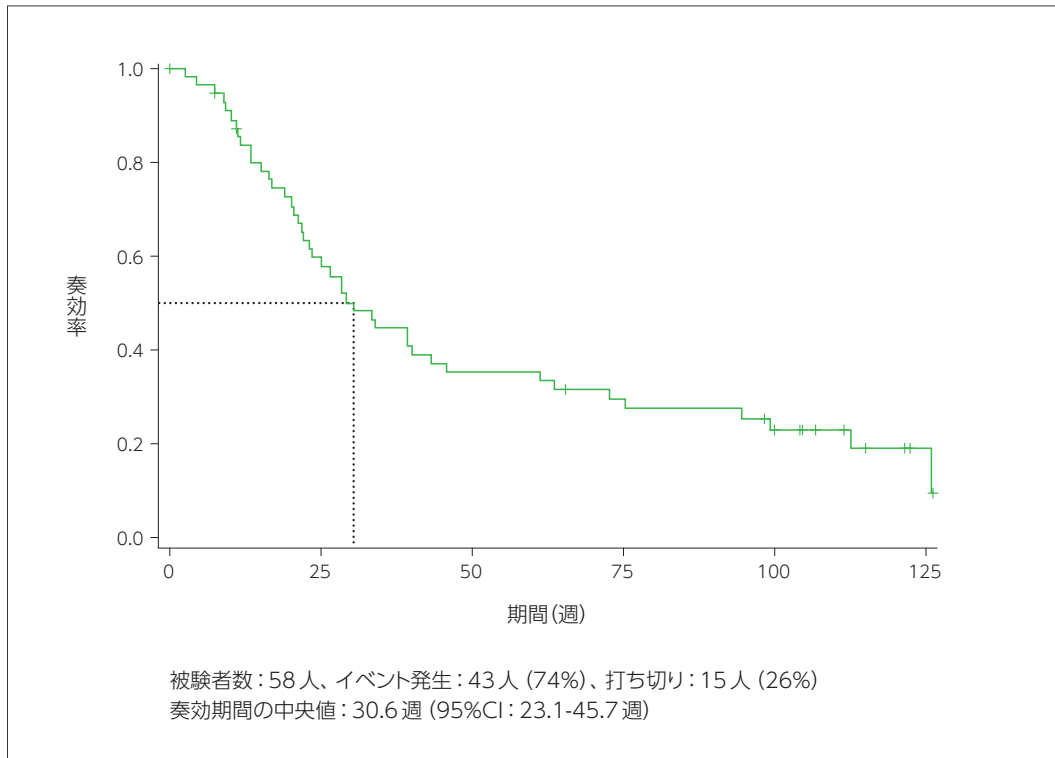
b 二項分布に基づく正確法を用いて算出

注：各被験者で最良総合効果を合計した。

4 奏効期間*：副次評価項目

奏効期間の中央値は、30.6週(95%CI：23.1-45.7週)であった(図)。

■ 奏効期間：副次評価項目



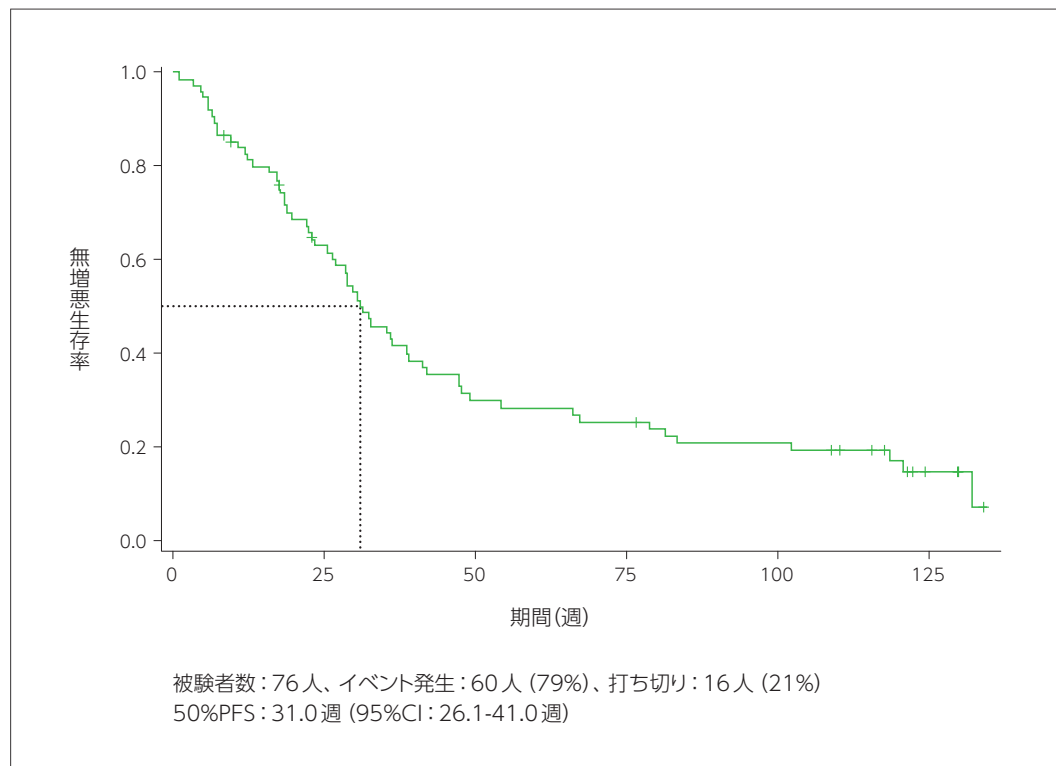
* 初めてCR、CRu又はPRと判定された日から、原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

5 無増悪生存期間：副次評価項目**

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、31.0週(95%CI：26.1-41.0週)であった(図)。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



** 本剤の投与開始後から原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

6 安全性：副次評価項目

副作用は71人(93.4%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：FAS

副作用	人数(%) pts=76
副作用発現人数	71(93.4)
血液およびリンパ系障害 貧血 好中球減少症 血小板減少症 発熱性好中球減少症	24(31.6) 19(25.0) 17(22.4) 4(5.3)
胃腸障害 悪心 嘔吐 下痢 便秘 口内炎	50(65.8) 24(31.6) 13(17.1) 9(11.8) 5(6.6)
全身障害および投与局所様態 疲労 発熱 悪寒 注入部位疼痛	33(43.4) 10(13.2) 9(11.8) 4(5.3)
感染症および寄生虫症 口腔カンジダ症	4(5.3)
臨床検査 体重減少	7(9.2)
代謝および栄養障害 食欲不振 食欲減退 脱水	13(17.1) 7(9.2) 4(5.3)
神経系障害 頭痛 浮動性めまい	7(9.2) 5(6.6)
精神障害 うつ病	4(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽	7(9.2)
皮膚および皮下組織障害 発疹	10(13.2)

MedDRA Version 8.1

pts：被験者数

重篤な有害事象は26人(34.2%)に発現し、3%以上に発現したものは貧血4人(5.3%)、発熱性好中球減少症、肺炎及び脱水がそれぞれ3人(3.9%)であった。

投与中止に至った有害事象が30人(39.5%)に発現し、うち23人(30.3%)は本剤との因果関係が否定できなかった。多くみられたものは血小板減少症13人(17.1%)、好中球減少症5人(6.6%)及び貧血2人(2.6%)であった。

死亡例は試験期間中に8人報告されたが、本剤との因果関係を否定できない事象は3人であり、骨髄異形成症候群、急性腎不全、慢性骨髄単球性白血病がそれぞれ1人であった。

4. 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)¹¹⁾ (海外データ)

11) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)

1 試験概要

目的: リツキシマブ治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープン試験

対象: リツキシマブ治療抵抗性*で、かつ過去に3種類以下の化学療法の前治療歴を有する、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)の再発が確認された患者100人

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を1日1回、2日間連日60分点滴静脈内投与し、その後19日間経過観察する。これを1サイクルとして、6-8サイクル繰り返し投与した。

評価項目: 主要評価項目—『Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas(IWRC)』に従った奏効率、奏効期間
副次評価項目—無増悪生存期間、安全性、薬物動態

* 以下の基準のいずれかに該当する。

- ・ リツキシマブ単独治療(375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、部分寛解(PR)以上の効果がみられない又は初回投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
 - ・ リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了し、維持療法を実施中で、次のリツキシマブ投与までに又はリツキシマブ投与完了後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
 - ・ リツキシマブと化学療法との併用療法(リツキシマブ375mg/m²/週投与を4回以上)を完了し、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた。
- なお、リツキシマブ治療(375mg/m²/週投与を4回以上、単独投与又は化学療法との併用療法)を完了した患者では、次のリツキシマブと化学療法との併用治療が4回未満の施行であっても、PR以上の効果がみられない又はリツキシマブの最終投与後6ヵ月以内に原疾患の進行がみられた場合は、リツキシマブ治療抵抗性と判断することとした。
- また、適切なリツキシマブ治療の後に追加して全身投与を施行されることを可とした。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 患者背景

患者背景項目		
	登録人数	
	完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)	100
年齢	中央値 範囲(最小値-最大値)	60.0 31.0-84.0
性別	男性 女性	65 35
診断名	Follicle center lymphoma, follicular B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytic lymphoma Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type Nodal marginal zone lymphoma(±monocytoid B-cells)	62 21 1 9 7
濾胞性リンパ腫 の程度	Grade1 Grade2 Grade3 不明	33 16 8 5
前治療	リツキシマブを含む治療 アルキル化剤を含む化学療法 プリンアナログを含む化学療法 放射線療法*	100 91 44 24
リツキシマブの 累積投与量	375mg/m ² 以上の投与を4回以上受けた被験者数 <1500mg/m ² ≥1500-<3000mg/m ² ≥3000-<4500mg/m ² ≥4500mg/m ²	99 0 25 32 43
リツキシマブ 治療抵抗性の 内訳	リツキシマブ単独/維持療法 リツキシマブと化学療法剤との併用療法 リツキシマブ単独及び併用療法の双方 治療抵抗性ではない	58 26 13 3

*このうち1人の被験者はイブリツモマブ チウキセタンの投与を受けたが集計には含めなかった。

■ 投与サイクルごとの投与症例数

解析対象集団 : FAS

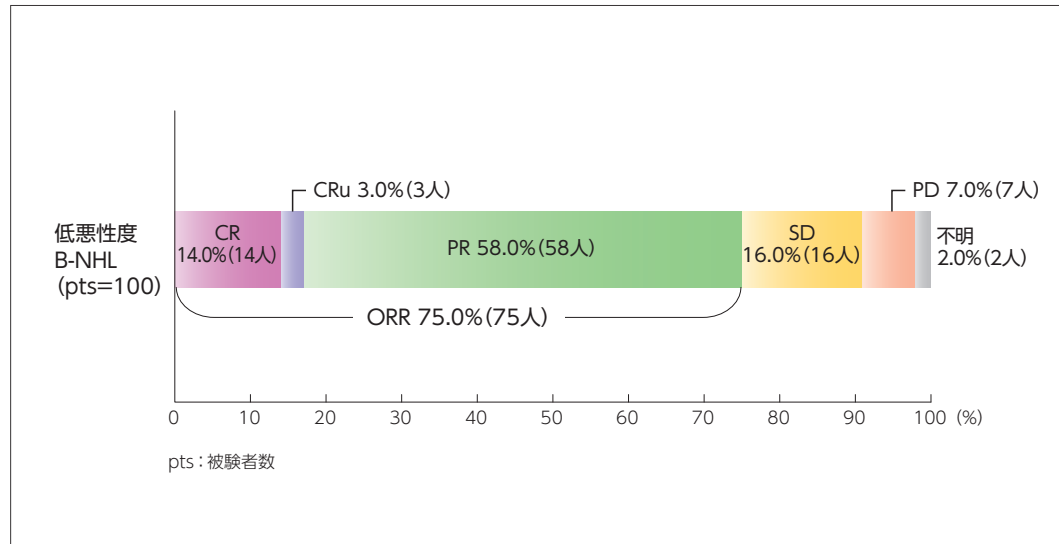
	第1 サイクル	第2 サイクル	第3 サイクル	第4 サイクル	第5 サイクル	第6 サイクル	第7 サイクル	第8 サイクル
症例数	100/100人	95/100人	86/100人	82/100人	71/100人	60/100人	21/100人	18/100人

3 奏効率：主要評価項目

IWRCに従って判定した総合効果の奏効率は、75.0%(75/100人、95%信頼区間[CI]：65.34-83.12%)であった(図、表)。

■ 奏効率(ORR)：主要評価項目

解析対象集団：FAS



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)

解析対象集団：FAS

病型	人数	人数(%)						奏効率 ^a 、% (95%CI) ^b
		CR	CRu	PR	SD	PD	不明	
低悪性度 B-NHL	100	14 (14.0)	3 (3.0)	58 (58.0)	16 (16.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	75.0 (65.34-83.12)

CR：Complete Response(完全寛解)

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

PR：Partial Response(部分寛解)

SD：Stable Disease(安定)

PD：Progressive Disease(増悪)

a PR 以上

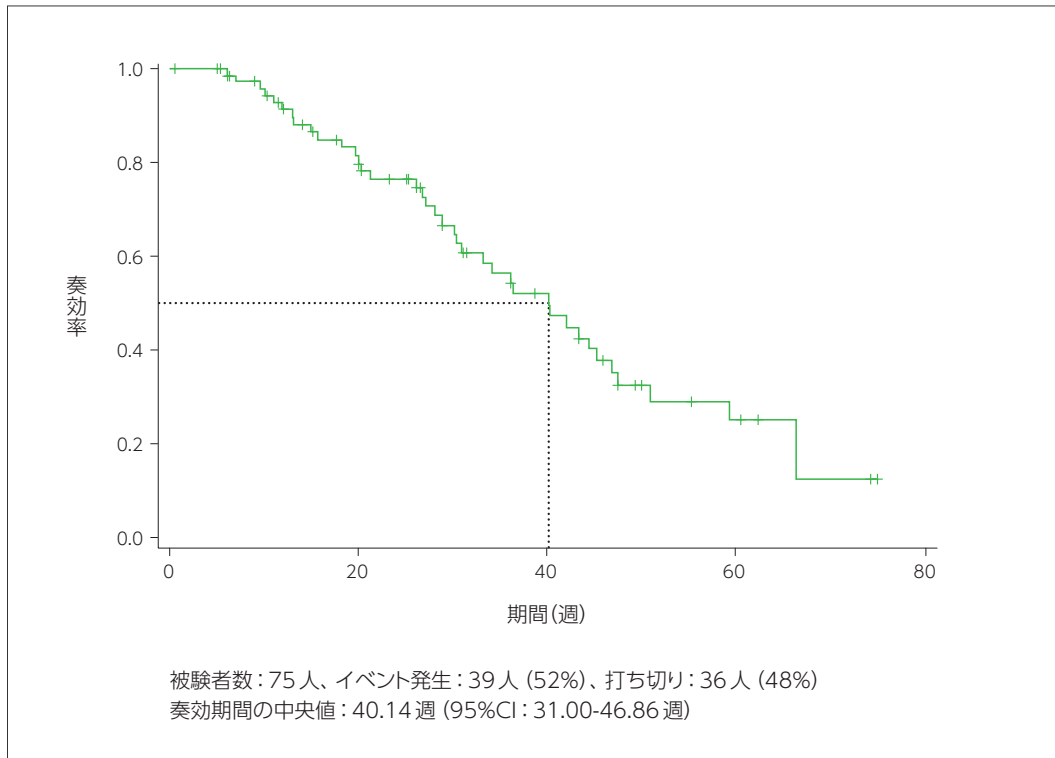
b 二項分布に基づく正確法を用いて算出

注：各被験者で最良総合効果を合計した。

4 奏効期間*：主要評価項目

奏効期間の中央値は、40.14週(95%CI：31.00-46.86週)であった(図)。

■ 奏効期間：主要評価項目



* 初めてCR、CRu又はPRと判定された日から、原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

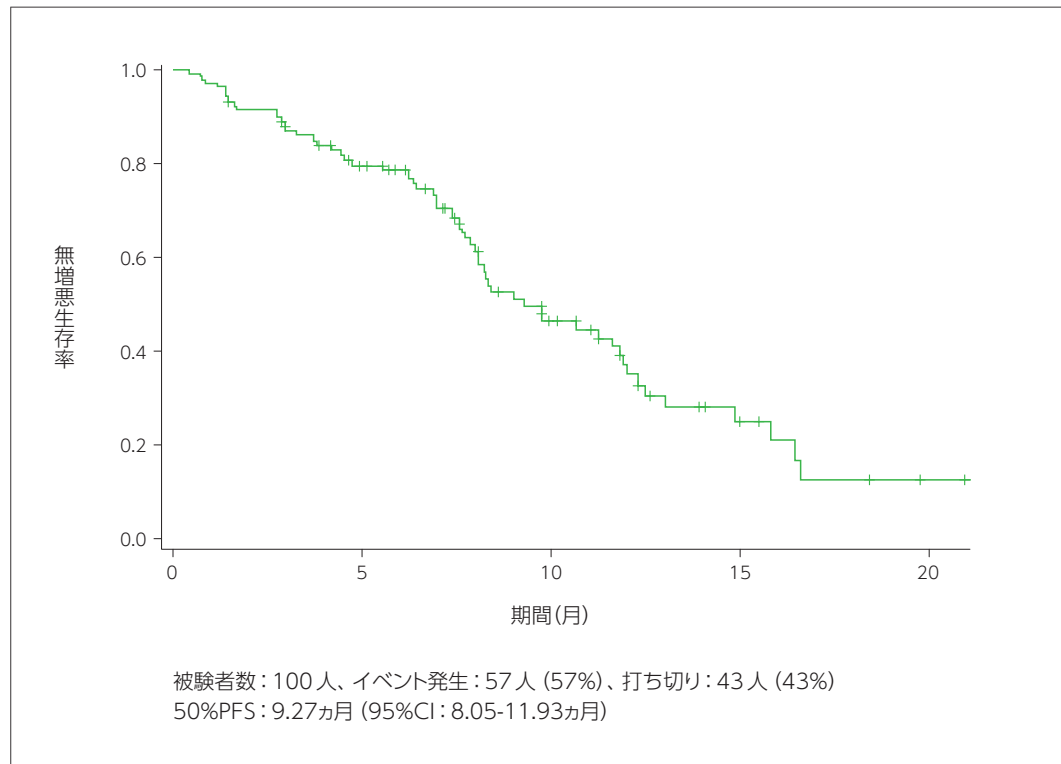
5 無増悪生存期間^{12)} : 副次評価項目**

12)Kahl B. S. et al. : Cancer, 116, 106(2010)
本試験はセファロン社の資金提供により実施した。

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は、9.27ヵ月(95%CI : 8.05-11.93ヵ月)であった(図)。

■ 無増悪生存期間 : 副次評価項目

解析対象集団 : FAS



** 本剤の投与開始後から原疾患の進行、死亡(理由の如何を問わない)又は原疾患の進行による治療法変更までの期間

Abstract
Background: Bendamustine hydrochloride is a novel alkylating agent. In this multicenter study, the authors evaluated the efficacy and toxicity of single-agent bendamustine in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell lymphoma.
Methods: Eligible patients (N = 100, ages 31-84 years) received bendamustine at a dose of 120 mg/m² by intravenous infusion on Days 1 and 2 every 21 days for 6 to 8 cycles. Histologies included follicular (62%), small lymphocytic (21%), and marginal zone (16%) lymphomas. Patients had received a median of 2 previous regimens (range, 0-6 previous regimens), and 36% were refractory to their most recent chemotherapy regimen. Primary endpoints included overall response rate (ORR) and duration of response (DOR). Secondary endpoints were safety and progression-free survival (PFS).
Results: An ORR of 75% (a 14% complete response rate, a 3% unconfirmed complete response rate, and a 58% partial response rate) was observed. The median DOR was 9.2 months, and median PFS was 9.3 months. Six deaths were considered to be possibly treatment related. Grade 3 or 4 (determined using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [version 3.0.19], reversible hematologic toxicities included neutropenia (61%), thrombocytopenia (25%), and anemia (10%). The most frequent nonhematologic adverse events (any grade) included nausea (77%), infection (69%), fatigue (64%), diarrhea (42%), vomiting (40%), pyrexia (36%), constipation (31%), and anorexia (24%).
Conclusions: Single-agent bendamustine produced a high rate of objective responses with acceptable toxicity in patients with recurrent, rituximab-refractory indolent B-cell lymphoma.
 Copyright 2010 American Cancer Society.

6 安全性：副次評価項目

副作用は98人(98.0%)に発現し、発現頻度5%以上の副作用は以下のとおりであった。

■ 発現頻度5%以上の副作用

解析対象集団：FAS

副作用	人数(%) pts=100	副作用	人数(%) pts=100
副作用発現人数	98(98.0)	臨床検査 体重減少	14(14.0)
血液およびリンパ系障害		代謝および栄養障害	
白血球減少症	15(15.0)	食欲不振	21(21.0)
血小板減少症	35(35.0)	食欲減退	12(12.0)
好中球減少症	45(45.0)	脱水	10(10.0)
発熱性好中球減少症	6(6.0)	低カリウム血症	7(7.0)
貧血	34(34.0)	筋骨格系および結合組織障害	
胃腸障害		四肢痛	5(5.0)
悪心	73(73.0)	神経系障害	
嘔吐	28(28.0)	頭痛	14(14.0)
下痢	31(31.0)	味覚異常	11(11.0)
便秘	21(21.0)	浮動性めまい	9(9.0)
胃食道逆流性疾患	5(5.0)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口内炎	20(20.0)	呼吸困難	11(11.0)
消化不良	13(13.0)	咳嗽	8(8.0)
腹痛	10(10.0)	咽喉頭疼痛	5(5.0)
口内乾燥	6(6.0)	皮膚および皮下組織障害	
全身障害および投与局所様態		発疹	12(12.0)
疲労	63(63.0)	そう痒症	6(6.0)
無力症	12(12.0)		
発熱	28(28.0)		
注入部位疼痛	5(5.0)		
悪寒	14(14.0)		
疼痛	5(5.0)		
感染症および寄生虫症			
带状疱疹	10(10.0)		
単純ヘルペス	5(5.0)		
肺炎	5(5.0)		
尿路感染	6(6.0)		
サイトメガロウイルス感染	5(5.0)		

MedDRA Version 8.1

pts：被験者数

重篤な有害事象は39人(39.0%)に発現し、5%以上に発現したものは発熱性好中球減少症6人(6.0%)、及び肺炎5人(5.0%)であった。

投与中止に至った有害事象は31人(31.0%)に発現した。そのうち27人(27.0%)は本剤との因果関係が否定できず、4%以上に発現したものは血小板減少症9人(9.0%)、疲労6人(6.0%)及び好中球減少症4人(4.0%)であった。

死亡例については試験期間中に11人が報告され、そのうち本剤との因果関係を否定できない事象は7人(サイトメガロウイルス感染症[好中球数正常]、びまん性肺胞出血、呼吸不全/肺炎、肺炎/敗血症性ショック/心筋症、呼吸不全、COPD増悪、不明[原疾患の進行]が各1人)であった。

本試験においては、一部本邦承認外の成績が含まれている。

5. 海外第3相臨床試験(GADOLIN試験)¹³⁾ (海外データ)

※ ホフマン・ラ・ロシュ社によるオビヌツズマブの臨床試験

13)Sehn L. H. et al.: Lancet Oncol., 17, 1081(2016)

1 試験概要

目的： リツキシマブ抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤単剤療法(本剤単剤群)を標準療法として、本剤とオビヌツズマブ*との併用療法後にオビヌツズマブの維持療法を行う療法(本剤/オビヌツズマブ群)の無増悪生存期間における優越性を検証する。

試験デザイン： 多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象： リツキシマブ治療抵抗性**のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者
 本剤/オビヌツズマブ群：204人、本剤単剤群：209人(ITT集団)

試験方法： 本剤/オビヌツズマブ群では、28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩 90mg/m²/日を連続する2日間に静脈内投与する治療を最大6サイクル実施する。オビヌツズマブは、1,000mgを第1サイクルは1、8、15日目、第2サイクル以降は1日目に静脈内投与する。維持療法期では、オビヌツズマブ1,000mg単剤を2ヵ月間隔で病勢進行が認められるまで最長2年間静脈内投与する。本剤単剤群では、28日間を1サイクルとして、ベンダムスチン塩酸塩120mg/m²/日を連続する2日間に静脈内投与する治療を最大6サイクル実施する。

評価項目： 主要評価項目—改変版『Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007(Revised RC)』に従って中央判定した無増悪生存期間***

* オビヌツズマブの承認された効能又は効果はCD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

** 主な選択基準：①組織学的に確認されたCD20陽性の進行期低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(濾胞性リンパ腫又は濾胞辺縁帯リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫)患者、②リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性(直近のリツキシマブ療法[単剤療法又は化学療法との併用]に対して不応、又は治療終了後6ヵ月以内に病勢進行が認められると定義)の患者、③過去に最大4回までの化学療法剤含有レジメンが施行された患者

*** 無作為化した日を起算日として、進行又は再発、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単剤投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マンテル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 無増悪生存期間*

■ 中央判定による無増悪生存期間：主要評価項目<検証的な解析結果>

本剤/オビヌツズマブ群では、本剤単剤群と比較して改変版Revised RCに基づく中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められた(ハザード比0.55[95%信頼区間:0.40-0.74]、層別Log-rank検定:p=0.0001(主要解析時点での有意水準0.015)、2014年9月1日データカットオフ)。

投与群別の無増悪生存期間：中央判定
解析対象集団：有効性解析対象集団

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
本剤/オビヌツズマブ群	194	71(36.6)	NE [22.5-NE]	0.55 [0.40-0.74]	0.0001
本剤単剤群	202	104(51.5)	14.9 [12.8-16.6]		

a Log-rank検定

■ 濾胞性リンパ腫患者集団の中央判定による無増悪生存期間 (参考データ)(部分集団解析**)

※ 用法及び用量の一部変更承認時評価資料

濾胞性リンパ腫患者における改変版Revised RCに基づく中央判定による無増悪生存期間は下表のようになった。

投与群別の無増悪生存期間：中央判定
解析対象集団：濾胞性リンパ腫患者

	人数	死亡又は増悪数(%)	中央値 [95% CI]、ヵ月	ハザード比 [95% CI]	p値 ^a (両側)
本剤/オビヌツズマブ群	155	54(34.8)	NE [22.5-NE]	0.48 [0.34-0.68]	<0.0001
本剤単剤群	166	90(54.2)	13.8 [11.4-16.2]		

NE: Not Evaluable(評価不能)

* 無作為化した日を起算日として、進行又は再発、理由を問わない死亡日のうち早い方の日までの期間

** プロトコールで事前に規定されていない部分集団解析

3 安全性

■ 有害事象のまとめ

解析対象集団：SAS

	人数(%)	
	本剤／オビヌツズマブ群	本剤単剤群
安全性評価人数	204	203
全有害事象	202(99.0)	200(98.5)
Grade3以上の有害事象	148(72.5)	133(65.5)
死亡に至った有害事象	16(7.8)	13(6.4)
重篤な有害事象	89(43.6)	75(36.9)
投与中止*に至った有害事象	7(3.4)	5(2.5)
休薬**に至った有害事象	121(59.3)	62(30.5)
減量***に至った有害事象	39(19.1)	52(25.6)

* 本剤を含むすべての治験薬の投与中止

** 本剤又はオビヌツズマブのいずれか1剤以上の休薬

*** 本剤の減量(オビヌツズマブの減量基準は設定されなかった)

■ いずれかの群での発現頻度10%以上の副作用

解析対象集団：SAS

副作用	人数(%)			
	本剤/オビヌツズマブ群 pts=204		本剤単剤群 pts=203	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	202(99.0)	148(72.5)	200(98.5)	133(65.5)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	77(37.7)	71(34.8)	60(29.6)	55(27.1)
血小板減少症	30(14.7)	22(10.8)	50(24.6)	32(15.8)
貧血	24(11.8)	15(7.4)	36(17.7)	22(10.8)
胃腸障害				
悪心	106(52.0)	2(1.0)	123(60.6)	6(3.0)
下痢	57(27.9)	2(1.0)	61(30.0)	5(2.5)
嘔吐	45(22.1)	4(2.0)	54(26.6)	2(1.0)
便秘	42(20.6)	0	40(19.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	82(40.2)	5(2.5)	67(33.0)	5(2.5)
発熱	58(28.4)	2(1.0)	39(19.2)	0
無力症	31(15.2)	3(1.5)	25(12.3)	1(0.5)
悪寒	28(13.7)	1(0.5)	21(10.3)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	128(62.7)	19(9.3)	117(57.6)	7(3.4)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	24(11.8)	1(0.5)	22(10.8)	3(1.5)
上気道感染	28(13.7)	4(2.0)	18(8.9)	1(0.5)
尿路感染	24(11.8)	6(2.9)	12(5.9)	0
副鼻腔炎	24(11.8)	2(1.0)	11(5.4)	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	64(31.4)	0	40(19.7)	0
呼吸困難	26(12.7)	2(1.0)	23(11.3)	1(0.5)
神経系障害				
頭痛	27(13.2)	1(0.5)	33(16.3)	2(1.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	28(13.7)	2(1.0)	24(11.8)	0
そう痒症	28(13.7)	1(0.5)	13(6.4)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	36(17.6)	3(1.5)	37(18.2)	2(1.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	24(11.8)	1(0.5)	11(5.4)	0
四肢痛	22(10.8)	2(1.0)	10(4.9)	0
血管障害				
低血圧	24(11.8)	3(1.5)	3(1.5)	2(1.0)
精神障害				
不眠症	21(10.3)	0	21(10.3)	0

MedDRA/J ver 19.0

pts=被験者数

6. 副作用

承認条件に基づき、特定使用成績調査(全例調査)を実施し、2010年12月10日の発売開始から2011年2月21日までに登録もしくは投与を開始した全症例を調査票収集対象の登録症例とした。登録人数は583人であり、全症例の調査票を収集した。

安全性評価対象例583人中565人(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は、貧血19.7%(115人)、悪心19.4%(113人)、発熱11.0%(64人)等であった。また、主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は、リンパ球数減少73.9%(431人)、好中球数減少61.4%(358人)、白血球数減少60.0%(350人)、血小板数減少42.7%(249人)、C-反応性蛋白増加12.3%(72人)等であった。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
感染症および寄生虫症	22(28.21)	121(20.75)
気管支炎	—	9(1.54)
カンピロバクター胃腸炎	—	1(0.17)
蜂巣炎	—	3(0.51)
慢性副鼻腔炎	—	1(0.17)
膀胱炎	2(2.56)	2(0.34)
サイトメガロウイルス感染	—	10(1.72)
毛包炎	—	2(0.34)
真菌血症	—	1(0.17)
真菌感染	—	1(0.17)
胃腸炎	—	2(0.34)
B型肝炎	—	5(0.86)
単純ヘルペス	—	2(0.34)
ヘルペスウイルス感染	1(1.28)	3(0.51)
帯状疱疹	2(2.56)	26(4.46)
感染	—	5(0.86)
インフルエンザ	1(1.28)	—
鼻咽頭炎	10(12.82)	8(1.37)
口腔カンジダ症	1(1.28)	—
外耳炎	—	1(0.17)
咽頭炎	1(1.28)	2(0.34)
肺炎	1(1.28)	14(2.40)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
感染症および寄生虫症	22(28.21)	121(20.75)
サイトメガロウイルス性肺炎	－	3(0.51)
大腸菌性肺炎	－	1(0.17)
偽膜性大腸炎	－	2(0.34)
敗血症	－	9(1.54)
副鼻腔炎	1(1.28)	1(0.17)
皮下組織膿瘍	－	1(0.17)
上気道感染	－	2(0.34)
尿路感染	－	1(0.17)
水痘	1(1.28)	2(0.34)
ウイルス性咽頭炎	1(1.28)	－
外陰部炎	1(1.28)	－
外陰部腔カンジダ症	1(1.28)	－
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	－	2(0.34)
肛門膿瘍	－	2(0.34)
サイトメガロウイルス性腸炎	－	2(0.34)
ブドウ球菌性敗血症	－	1(0.17)
ブドウ球菌感染	－	1(0.17)
クロストリジウム性大腸炎	－	1(0.17)
サイトメガロウイルス血症	－	4(0.69)
好中球減少性感染	1(1.28)	－
細菌感染	－	1(0.17)
肺感染	－	1(0.17)
口腔真菌感染	－	1(0.17)
胆道感染	－	1(0.17)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	－	5(0.86)
細菌性鼻炎	－	1(0.17)
口唇感染	1(1.28)	－
口腔ヘルペス	2(2.56)	6(1.03)
感染性皮膚嚢腫	－	1(0.17)
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(2.56)	3(0.51)
骨髄異形成症候群	－	1(0.17)
皮膚乳頭腫	1(1.28)	1(0.17)
腫瘍疼痛	1(1.28)	－
単クローン性免疫グロブリン血症	－	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
血液およびリンパ系障害	10(12.82)	213(36.54)
無顆粒球症	—	2(0.34)
貧血	2(2.56)	114(19.55)
大球性貧血	—	1(0.17)
赤芽球癆	—	1(0.17)
播種性血管内凝固	—	4(0.69)
赤血球減少症	—	2(0.34)
発熱性好中球減少症	1(1.28)	48(8.23)
溶血性貧血	1(1.28)	2(0.34)
白血球減少症	1(1.28)	22(3.77)
リンパ球減少症	6(7.69)	19(3.26)
好中球減少症	—	55(9.43)
汎血球減少症	—	11(1.89)
血小板減少症	—	18(3.09)
腎性貧血	—	1(0.17)
骨髄機能不全	—	4(0.69)
免疫系障害	4(5.13)	8(1.37)
過敏症	3(3.85)	3(0.51)
低γグロブリン血症	—	5(0.86)
節足動物刺傷アレルギー	1(1.28)	—
代謝および栄養障害	51(65.38)	82(14.07)
葉酸欠乏	—	1(0.17)
高カルシウム血症	—	3(0.51)
高クロール血症	—	1(0.17)
高血糖	1(1.28)	—
高カリウム血症	—	6(1.03)
高ナトリウム血症	—	2(0.34)
高尿酸血症	—	12(2.06)
低アルブミン血症	—	8(1.37)
低カルシウム血症	1(1.28)	4(0.69)
低カリウム血症	—	11(1.89)
低ナトリウム血症	—	1(0.17)
低蛋白血症	—	4(0.69)
腫瘍崩壊症候群	—	8(1.37)
食欲減退	51(65.38)	39(6.69)
高アミラーゼ血症	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
精神障害	9(11.54)	3(0.51)
無感情	2(2.56)	－
不眠症	6(7.69)	2(0.34)
気分変化	1(1.28)	－
抑うつ症状	－	1(0.17)
神経系障害	37(47.44)	27(4.63)
意識変容状態	－	1(0.17)
小脳出血	－	1(0.17)
脳出血	－	1(0.17)
浮動性めまい	3(3.85)	1(0.17)
体位性めまい	4(5.13)	－
味覚異常	19(24.36)	10(1.72)
頭痛	22(28.21)	10(1.72)
知覚過敏	1(1.28)	－
感覚鈍麻	3(3.85)	－
ミオクローヌス	－	1(0.17)
神経系障害	－	2(0.34)
末梢性ニューロパチー	－	2(0.34)
嗅覚錯誤	2(2.56)	－
ヘルペス後神経痛	－	1(0.17)
眼障害	8(10.26)	1(0.17)
結膜炎	1(1.28)	1(0.17)
眼瞼紅斑	1(1.28)	－
角膜炎	2(2.56)	－
流涙増加	1(1.28)	－
眼充血	2(2.56)	－
強膜出血	1(1.28)	－
眼そう痒症	1(1.28)	－
耳および迷路障害	1(1.28)	2(0.34)
耳管閉塞	1(1.28)	－
耳鳴	－	1(0.17)
回転性めまい	－	1(0.17)
心臓障害	11(14.10)	10(1.72)
不整脈	1(1.28)	1(0.17)
上室性不整脈	－	1(0.17)
心房細動	－	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
心臓障害	11(14.10)	10(1.72)
房室ブロック	1(1.28)	—
徐脈	—	2(0.34)
心不全	1(1.28)	2(0.34)
急性心不全	—	1(0.17)
うっ血性心不全	—	1(0.17)
動悸	6(7.69)	2(0.34)
洞性頻脈	2(2.56)	—
上室性期外収縮	1(1.28)	—
心室性期外収縮	3(3.85)	—
左室機能不全	2(2.56)	—
血管障害	42(53.85)	76(13.04)
潮紅	1(1.28)	1(0.17)
高血圧	1(1.28)	—
低血圧	4(5.13)	1(0.17)
静脈炎	24(30.77)	13(2.23)
血栓性静脈炎	—	1(0.17)
血管炎	—	21(3.60)
静脈血栓症	1(1.28)	—
血管障害	21(26.92)	40(6.86)
ほてり	6(7.69)	1(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(32.05)	32(5.49)
アレルギー性胸膜炎	1(1.28)	—
喘息	—	1(0.17)
慢性気管支炎	—	1(0.17)
咳嗽	6(7.69)	6(1.03)
呼吸困難	2(2.56)	—
鼻出血	1(1.28)	—
喀血	—	2(0.34)
しゃっくり	2(2.56)	6(1.03)
間質性肺疾患	1(1.28)	2(0.34)
胸水	1(1.28)	2(0.34)
胸膜炎	—	1(0.17)
肺臓炎	—	2(0.34)
湿性咳嗽	1(1.28)	—
呼吸性アシドーシス	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(32.05)	32(5.49)
アレルギー性鼻炎	1(1.28)	－
鼻漏	1(1.28)	－
喀痰増加	－	2(0.34)
喘鳴	－	1(0.17)
上気道の炎症	7(8.97)	8(1.37)
器質化肺炎	－	1(0.17)
口腔咽頭不快感	3(3.85)	－
口腔咽頭痛	5(6.41)	－
胃腸障害	73(93.59)	163(27.96)
腹部不快感	8(10.26)	3(0.51)
腹部膨満	1(1.28)	－
腹痛	1(1.28)	4(0.69)
下腹部痛	1(1.28)	－
上腹部痛	5(6.41)	2(0.34)
口唇炎	6(7.69)	1(0.17)
便秘	37(47.44)	21(3.60)
下痢	18(23.08)	14(2.40)
出血性腸憩室炎	－	1(0.17)
口内乾燥	6(7.69)	－
消化不良	2(2.56)	－
腸炎	－	2(0.34)
おくび	2(2.56)	－
胃炎	－	1(0.17)
胃食道逆流性疾患	－	2(0.34)
胃腸出血	－	2(0.34)
歯肉炎	－	2(0.34)
舌炎	2(2.56)	3(0.51)
痔核	1(1.28)	1(0.17)
麻痺性イレウス	－	1(0.17)
メレナ	－	1(0.17)
口腔内潰瘍形成	1(1.28)	－
悪心	67(85.90)	113(19.38)
歯周病	－	1(0.17)
口内炎	14(17.95)	10(1.72)
舌障害	1(1.28)	－

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
胃腸障害	73(93.59)	163(27.96)
嘔吐	32(41.03)	18(3.09)
肛門出血	1(1.28)	—
嚥下不能	—	1(0.17)
消化管運動過剰	1(1.28)	—
痔出血	—	1(0.17)
びらん性十二指腸炎	1(1.28)	—
口腔障害	1(1.28)	—
肝胆道系障害	1(1.28)	21(3.60)
肝機能異常	1(1.28)	11(1.89)
肝障害	—	11(1.89)
皮膚および皮下組織障害	41(52.56)	65(11.15)
水疱	—	1(0.17)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.28)	—
薬疹	—	3(0.51)
湿疹	1(1.28)	3(0.51)
紅斑	—	5(0.86)
多形紅斑	—	3(0.51)
多汗症	1(1.28)	—
皮膚疼痛	1(1.28)	—
点状出血	1(1.28)	—
そう痒症	9(11.54)	7(1.20)
発疹	29(37.18)	40(6.86)
全身性皮疹	1(1.28)	—
そう痒性皮疹	1(1.28)	2(0.34)
皮膚びらん	2(2.56)	—
皮膚剥脱	1(1.28)	—
蕁麻疹	2(2.56)	1(0.17)
全身紅斑	—	1(0.17)
皮膚硬結	—	1(0.17)
中毒性皮疹	—	1(0.17)
色素沈着障害	2(2.56)	—
筋骨格系および結合組織障害	10(12.82)	1(0.17)
関節痛	1(1.28)	—
背部痛	2(2.56)	—
筋肉痛	2(2.56)	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
筋骨格系および結合組織障害	10(12.82)	1(0.17)
頸部痛	2(2.56)	—
四肢痛	1(1.28)	—
筋骨格硬直	2(2.56)	—
腎および尿路障害	6(7.69)	12(2.06)
出血性膀胱炎	—	2(0.34)
排尿困難	—	1(0.17)
血尿	—	1(0.17)
頻尿	1(1.28)	—
蛋白尿	5(6.41)	1(0.17)
腎障害	—	2(0.34)
腎不全	—	1(0.17)
腎機能障害	—	4(0.69)
生殖系および乳房障害	1(1.28)	0(0.00)
不規則月経	1(1.28)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	62(79.49)	112(19.21)
無力症	1(1.28)	—
胸痛	—	2(0.34)
悪寒	6(7.69)	1(0.17)
顔面浮腫	—	1(0.17)
疲労	31(39.74)	4(0.69)
熱感	2(2.56)	—
低体温	6(7.69)	1(0.17)
注射部位紅斑	1(1.28)	—
注射部位血管外漏出	1(1.28)	4(0.69)
注射部位硬結	—	2(0.34)
注射部位疼痛	1(1.28)	—
注射部位反応	17(21.79)	—
注射部位血管炎	—	1(0.17)
倦怠感	21(26.92)	30(5.15)
浮腫	—	5(0.86)
末梢性浮腫	4(5.13)	1(0.17)
発熱	27(34.62)	64(10.98)
圧痛	1(1.28)	—
限局性浮腫	1(1.28)	—
注射部位腫脹	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	62(79.49)	112(19.21)
硬結	1(1.28)	1(0.17)
疾患進行	—	1(0.17)
臨床検査	78(100.00)	527(90.39)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(35.90)	18(3.09)
アルブミン・グロブリン比異常	—	1(0.17)
アミラーゼ増加	—	3(0.51)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(38.46)	22(3.77)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	—	1(0.17)
血中アルブミン減少	8(10.26)	1(0.17)
血中ビリルビン増加	8(10.26)	5(0.86)
血中カルシウム減少	3(3.85)	—
血中クロール減少	—	2(0.34)
血中クロール増加	1(1.28)	—
血中クレアチニン増加	18(23.08)	14(2.40)
血中ブドウ糖増加	1(1.28)	2(0.34)
血中免疫グロブリンA減少	24(30.77)	1(0.17)
血中免疫グロブリンG減少	23(29.49)	1(0.17)
血中免疫グロブリンM減少	34(43.59)	1(0.17)
血中乳酸脱水素酵素増加	39(50.00)	34(5.83)
血中カリウム減少	5(6.41)	6(1.03)
血中カリウム増加	4(5.13)	2(0.34)
血圧上昇	1(1.28)	—
血中ナトリウム減少	3(3.85)	3(0.51)
血中トリグリセリド増加	—	1(0.17)
血中尿素減少	1(1.28)	—
血中尿素増加	3(3.85)	10(1.72)
血中尿酸増加	2(2.56)	14(2.40)
C-反応性蛋白増加	37(47.44)	72(12.35)
CD4リンパ球減少	54(69.23)	2(0.34)
CD4/CD8比減少	9(11.54)	—
心電図QT延長	7(8.97)	—
心電図T波振幅減少	1(1.28)	—
好酸球数増加	6(7.69)	9(1.54)
フィブリンDダイマー増加	—	1(0.17)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(19.23)	10(1.72)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

■ 承認時及び特定使用成績調査における副作用発現状況(続き)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	17	272
調査人数	78	583
副作用等の発現人数	78	565
副作用等の発現件数	1501	2811
副作用等の発現率	100.00%	96.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)	
臨床検査	78(100.00)	527(90.39)
尿中ブドウ糖陽性	1(1.28)	1(0.17)
顆粒球数減少	—	4(0.69)
ヘマトクリット減少	—	16(2.74)
尿中血陽性	4(5.13)	5(0.86)
ヘモグロビン減少	54(69.23)	38(6.52)
ヘモグロビン増加	1(1.28)	—
リンパ球数減少	72(92.31)	419(71.87)
単球数減少	—	2(0.34)
単球数増加	—	1(0.17)
好中球数減少	68(87.18)	324(55.57)
好中球数増加	1(1.28)	—
血小板数減少	60(76.92)	234(40.14)
総蛋白減少	19(24.36)	3(0.51)
脈拍異常	4(5.13)	—
赤血球数減少	54(69.23)	16(2.74)
体重減少	26(33.33)	2(0.34)
体重増加	1(1.28)	3(0.51)
白血球数減少	76(97.44)	335(57.46)
白血球数増加	2(2.56)	—
血中リン減少	—	1(0.17)
CD4/CD8比増加	1(1.28)	—
サイトメガロウイルス検査陽性	—	1(0.17)
血中β-D-グルカン増加	—	1(0.17)
尿中蛋白陽性	—	2(0.34)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	—	1(0.17)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(1.28)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	12(15.38)	9(1.54)
肝酵素上昇	—	1(0.17)
リンパ球形態異常	—	1(0.17)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(1.28)	—
傷害、中毒および処置合併症	0(0.00)	1(0.17)
硬膜下血腫	—	1(0.17)

※ 副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J)Ver.15.0」に基づき分類した。

※ 調査人数を分母として発現率(%)を算出した。

※ 器官別大分類(SOC)の集計は人数、基本語(PT)の集計は件数(同一症例内で、同じ事象が2回以上発現している場合は1件)とした。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

1. 国際共同第2相試験(2010001試験)¹⁴⁾

14) 社内資料：国際共同第2相試験(2010001試験)

1 試験概要

目的：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、リツキシマブ併用時に本剤を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態パラメータを検討する

試験デザイン：多施設共同非盲検試験

対象：形質転換型リンパ腫は除く再発又は難治性のDLBCL患者(解析対象症例59人)

主な登録基準：1～3レジメンの前治療歴を有する再発・難治性のDLBCL患者。再発は、前治療に反応したが、増悪した患者。また、難治性は、前治療に反応しなかった、もしくは反応したが最終治療から60日以内に増悪した患者。20歳以上75歳以下の患者。

主な除外基準：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。治験責任医師又は治験分担医師により自家末梢血幹細胞移植が望ましいと判断された患者。過去に実施されたいずれの治療に対しても、CR、不確定完全寛解又は部分寛解が得られていない患者。

試験方法：リツキシマブ375mg/m²を1日1回(Day 1)、本剤120mg/m²/日を1日1回、2日間(Day 2及びDay 3)連日点滴静脈内投与し、その後18日間(Day 4～Day 21)の休薬期間を設けた。

これを1サイクルとし、最大6サイクル繰り返し投与した。

評価項目：主要評価項目は、最大の解析対象集団(full analysis set : FAS)59例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)」による総合効果の奏効率とした。

副次評価項目は、最大の解析対象集団(full analysis set : FAS)59例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)」による総合効果の完全寛解率(CR率)及び無増悪生存期間(PFS)とした。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 最大の解析対象集団における総合効果

FASにおける総合効果を下表に示す。

■ 総合効果

解析対象集団：FAS

		全被験者	前治療のレジメン数		
			1レジメン	2レジメン	3レジメン
対象例数		59	38	13	8
総合効果 ¹⁾ 例数(%)	完全寛解(CR)	22(37.3)	16 (42.1)	4 (30.8)	2 (25.0)
	部分寛解(PR)	15(25.4)	12 (31.6)	3 (23.1)	0 (0.0)
	不変(SD)	10(16.9)	3 (7.9)	4 (30.8)	3 (37.5)
	再発/増悪(RD/PD)	10(16.9)	5 (13.2)	2 (15.4)	3 (37.5)
	評価不能(NE)	2(3.4)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効率 ²⁾		37(62.7)	28 (73.7)	7 (53.8)	2 (25.0)
95%信頼区間 ³⁾		49.1 - 75.0	56.9 - 86.6	25.1 - 80.8	3.2 - 65.1
CR率		22(37.3)	16 (42.1)	4 (30.8)	2 (25.0)
95%信頼区間 ³⁾		25.0 - 50.9	26.3 - 59.2	9.1 - 61.4	3.2 - 65.1

1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007)に従って判定

2) PR以上と判定された症例数及び割合(%)

3) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

3 主要評価項目

奏効率は62.7%(37/59例、95%信頼区間：49.1～75.0%)であった。奏効率の95%信頼区間の下限は49.1%であり、試験計画時に設定した閾値奏効率25%を上回った。試験計画時に設定した期待奏効率は45%であった(表.総合効果)。

4 副次評価項目

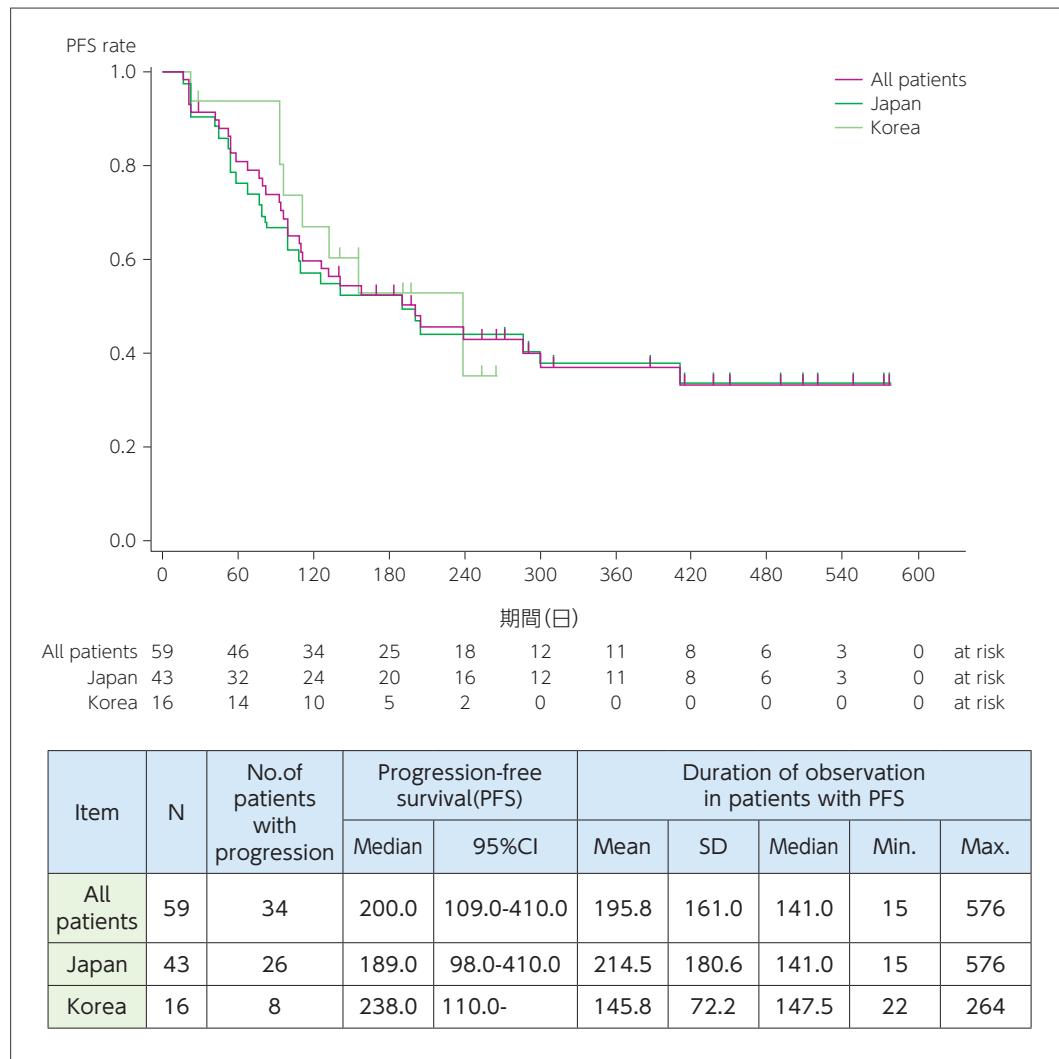
CR率は、37.3%(22/59例、95%信頼区間：25.0～50.9%)であった。前治療レジメン数別の奏効率は1レジメンで73.7%(28/38例)、2レジメンで53.8%(7/13例)、3レジメンで25.0%(2/8例)、CR率は1レジメンで42.1%(16/38例)、2レジメンで30.8%(4/13例)、3レジメンで25.0%(2/8例)であった(表.総合効果)。

PFSの中央値は200.0日(95%信頼区間：109.0～410.0日)であった。

PFS及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



5 安全性

有害事象は59人中59人に計1848件発現した。

よく見られた有害事象(発現率が30%以上)は、CD4リンパ球減少[69.5%(41/59人)]、白血球数減少[62.7%(37/59人)]、好中球数減少[57.6%(34/59人)]、リンパ球数減少[55.9%(33/59人)]、貧血及び便秘[各50.8%(30/59人)]、白血球数増加[45.8%(27/59人)]、血中免疫グロブリンG減少及び血小板数減少[各44.1%(26/59人)]、血中免疫グロブリンM減少[42.4%(25/59人)]、血中免疫グロブリンA減少[40.7%(24/59人)]、C-反応性蛋白増加[39.0%(23/59人)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加[各37.3%(22/59人)]、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加及び食欲減退[各33.9%(20/59人)]、並びに好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加[各32.2%(19/59人)]であった。発現率が10%以上の有害事象を以下の表に示す。

■ 有害事象(発現率10%以上)(2010001試験)

解析対象集団: SAS

副作用 (MedDRA/J Version 14.1)	No. of patients(%)	No. of incidents
SOC PT		
N	59	
No. of patients with onset of the event	59(100.0)	1848
血液およびリンパ系障害		
貧血	30(50.8)	61
白血球減少症	12(20.3)	39
リンパ球減少症	14(23.7)	38
好中球減少症	19(32.2)	54
血小板減少症	16(27.1)	32
胃腸障害		
便秘	30(50.8)	43
下痢	9(15.3)	9
悪心	20(33.9)	32
口内炎	12(20.3)	20
嘔吐	6(10.2)	7
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	9(15.3)	11
疲労	13(22.0)	20
倦怠感	14(23.7)	30
末梢性浮腫	6(10.2)	6
発熱	15(25.4)	23
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19(32.2)	37
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(37.3)	47
血中クレアチニン増加	8(13.6)	18
血中免疫グロブリンA減少	24(40.7)	25
血中免疫グロブリンG減少	26(44.1)	26
血中免疫グロブリンM減少	25(42.4)	25
血中乳酸脱水素酵素増加	20(33.9)	46
血中尿酸増加	6(10.2)	17

副作用 (MedDRA/J Version 14.1)	No. of patients(%)	No. of incidents
SOC PT		
N	59	
No. of patients with onset of the event	59(100.0)	1848
C-反応性蛋白増加	23(39.0)	57
CD4リンパ球減少	41(69.5)	41
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16(27.1)	21
リンパ球数減少	33(55.9)	89
好中球数減少	34(57.6)	103
好中球数増加	22(37.3)	61
血小板数減少	26(44.1)	60
総蛋白減少	16(27.1)	38
体重減少	11(18.6)	12
白血球数減少	37(62.7)	125
白血球数増加	27(45.8)	63
血中アルカリホスファターゼ増加	11(18.6)	19
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	8(13.6)	18
低アルブミン血症	13(22.0)	20
低ナトリウム血症	7(11.9)	14
食欲減退	20(33.9)	32
神経系障害		
味覚異常	6(10.2)	6
頭痛	10(16.9)	12
精神障害		
不眠症	14(23.7)	25
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	6(10.2)	6
しゃっくり	6(10.2)	10
皮膚および皮下組織障害		
発疹	10(16.9)	10

副作用は59人中58人(98.3%)に計1557件発現した。

よく見られた副作用(発現率が30%以上)は、CD4リンパ球減少[69.5%(41/59人)]、白血球数減少[62.7%(37/59人)]、好中球数減少[57.6%(34/59人)]、リンパ球数減少[55.9%(33/59人)]、貧血[49.2%(29/59人)]、便秘[47.5%(28/59人)]、血中免疫グロブリンG減少及び血小板数減少[各44.1%(26/59人)]、血中免疫グロブリンM減少[42.4%(25/59人)]、血中免疫グロブリンA減少[40.7%(24/59人)]、C-反応性蛋白増加[35.6%(21/59人)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退[各33.9%(20/59人)]、好中球減少症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加[各32.2%(19/59人)]、並びに悪心[30.5%(18/59人)]であった。

発現率が10%以上の副作用を以下の表に示す。

■ 発現率が10%以上の副作用

解析対象集団：SAS

副作用 (MedDRA/J Version 14.1)	No. of patients(%)	No. of incidents
SOC PT		
N	59	
No. of patients with onset of the event	58(98.3)	1557
血液およびリンパ系障害		
貧血	29(49.2)	60
白血球減少症	12(20.3)	38
リンパ球減少症	14(23.7)	38
好中球減少症	19(32.2)	53
血小板減少症	16(27.1)	32
胃腸障害		
便秘	28(47.5)	41
悪心	18(30.5)	30
口内炎	11(18.6)	18
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	8(13.6)	10
疲労	11(18.6)	18
倦怠感	12(20.3)	28
末梢性浮腫	6(10.2)	6
発熱	10(16.9)	16
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19(32.2)	36
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20(33.9)	45
血中クレアチニン増加	7(11.9)	17
血中免疫グロブリンA減少	24(40.7)	25
血中免疫グロブリンG減少	26(44.1)	26

副作用 (MedDRA/J Version 14.1)	No. of patients(%)	No. of incidents
SOC PT		
N	59	
No. of patients with onset of the event	58(98.3)	1557
血中免疫グロブリンM減少	25(42.4)	25
血中乳酸脱水素酵素増加	16(27.1)	39
C-反応性蛋白増加	21(35.6)	50
CD4リンパ球減少	41(69.5)	41
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14(23.7)	17
リンパ球数減少	33(55.9)	89
好中球数減少	34(57.6)	103
血小板数減少	26(44.1)	59
総蛋白減少	15(25.4)	37
体重減少	7(11.9)	8
白血球数減少	37(62.7)	125
血中アルカリホスファターゼ増加	8(13.6)	16
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	7(11.9)	17
低アルブミン血症	10(16.9)	17
食欲減退	20(33.9)	31
神経系障害		
味覚異常	6(10.2)	6
精神障害		
不眠症	9(15.3)	13
皮膚および皮下組織障害		
発疹	7(11.9)	7

Grade 3以上の有害事象は59人中56人(94.9%)に発現した。

Grade 3以上で多く見られた有害事象の器官別大分類は「臨床検査」(93.2%)及び「血液およびリンパ系障害」(44.1%)であった。

Grade 3で5例以上に発現した有害事象は、白血球数減少(28人)、CD4リンパ球減少(13人)、好中球数減少(11人)、貧血及び白血球減少症(各9人)、好中球減少症(8人)、並びに血小板減少症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血小板数減少(各5人)であった。

Grade 4の有害事象は、リンパ球数減少(30人)、CD4リンパ球減少(26人)、好中球数減少(21人)、リンパ球減少症(13人)、好中球減少症(6人)、白血球数減少(5人)、血小板減少症(3人)、並びに貧血、白血球減少症、多臓器不全、血小板数減少、低ナトリウム血症及び呼吸不全(各1人)であった。

Grade 5の有害事象は1人(死亡)に発現した。

重症度別の有害事象(Grade 3以上)を以下の表に示す。

■ 重症度別の有害事象(Grade3以上) (2010001試験)

解析対象集団: SAS

副作用 (MedDRA/J Version 14.1) SOC : PT	No. of patients (%)	No. of incidents	Grade (No. of subjects)						Incidence (%)		Missing Grade
			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade<3-5	
N	59										
No. of patients with onset of the event	59	1845	0	2	1	3	52	1	100.0	94.9	
血液およびリンパ系障害	39	232	0	4	9	8	18	0	66.1	44.1	
貧血	30	61	0	5	15	9	1	0	50.8	16.9	
発熱性好中球減少症	4	5	0	0	0	4	0	0	6.8	6.8	
白血球減少症	12	39	0	0	2	9	1	0	20.3	16.9	
リンパ球減少症	14	38	0	0	0	1	13	0	23.7	23.7	
好中球減少症	19	54	0	1	4	8	6	0	32.2	23.7	
血小板減少症	16	32	0	4	4	5	3	0	27.1	13.6	
胃腸障害	48	130	0	25	20	3	0	0	81.4	5.1	
便秘	30	43	0	19	9	2	0	0	50.8	3.4	
嚥下障害	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
一般・全身障害および投与部位の状態	45	125	0	24	17	2	1	1	76.3	6.8	
死亡	1	1	0	0	0	0	0	1	1.7	1.7	
熱感	3	5	0	2	0	1	0	0	5.1	1.7	
多臓器不全	1	1	0	0	0	0	1	0	1.7	1.7	
発熱	15	23	0	8	6	1	0	0	25.4	1.7	
感染症および寄生虫症	30	37	0	10	13	7	0	0	50.8	11.9	
サイトメガロウイルス感染	5	5	0	1	2	2	0	0	8.5	3.4	
帯状疱疹	4	4	0	1	2	1	0	0	6.8	1.7	
感染	3	3	0	1	0	2	0	0	5.1	3.4	
肺炎	3	3	0	0	2	1	0	0	5.1	1.7	
サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
臨床検査	56	1002	0	1	0	8	47	0	94.9	93.2	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19	37	0	12	2	5	0	0	32.2	8.5	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	47	0	17	3	2	0	0	37.3	3.4	
血中免疫グロブリンA減少	23	24	0	20	2	1	0	0	39.0	1.7	1

副作用 (MedDRA/J Version 14.1) SOC PT	No. of patients(%)	No. of incidents	Grade(No. of subjects)						Incidence(%)		Missing Grade
			<1	1	2	3	4	5	Grade<1-5	Grade<3-5	
N			59								
No. of patients with onset of the event	59	1845	0	2	1	3	52	1	100.0	94.9	
血中免疫グロブリンG減少	25	25	0	22	2	1	0	0	42.4	1.7	1
血中免疫グロブリンM減少	25	25	0	23	1	1	0	0	42.4	1.7	
血中尿酸増加	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
CD4リンパ球減少	41	41	0	0	2	13	26	0	69.5	66.1	
γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加	16	21	0	6	6	4	0	0	27.1	6.8	
肝機能検査異常	2	2	0	1	0	1	0	0	3.4	1.7	
リンパ球数減少	33	89	0	0	0	3	30	0	55.9	55.9	
好中球数減少	34	103	0	0	2	11	21	0	57.6	54.2	
血小板数減少	26	60	0	11	9	5	1	0	44.1	10.2	
体重減少	11	12	0	6	3	2	0	0	18.6	3.4	
白血球数減少	37	125	0	1	3	28	5	0	62.7	55.9	
代謝および栄養障害	35	112	0	14	13	7	1	0	59.3	13.6	
脱水	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
高血糖	3	4	0	0	2	1	0	0	5.1	1.7	
高尿酸血症	2	2	0	1	0	1	0	0	3.4	1.7	
低カルシウム血症	4	10	0	3	0	1	0	0	6.8	1.7	
低カリウム血症	4	5	0	0	3	1	0	0	6.8	1.7	
低ナトリウム血症	7	14	0	4	1	1	1	0	11.9	3.4	
食欲減退	20	32	0	12	4	4	0	0	33.9	6.8	
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	3	0	1	0	1	0	0	3.4	1.7	
腫瘍疼痛	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
神経系障害	20	26	0	15	4	1	0	0	33.9	1.7	
頭痛	10	12	0	8	1	1	0	0	16.9	1.7	
精神障害	17	32	0	15	1	1	0	0	28.8	1.7	
大うつ病	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	
腎および尿路障害	8	9	0	5	2	1	0	0	13.6	1.7	
血尿	2	2	0	1	0	1	0	0	3.4	1.7	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	36	0	12	3	2	1	0	30.5	5.1	
呼吸困難	4	4	0	1	1	2	0	0	6.8	3.4	
呼吸不全	1	1	0	0	0	0	1	0	1.7	1.7	
皮膚および皮下組織障害	27	39	0	15	8	4	0	0	45.8	6.8	
発疹	10	10	0	7	2	1	0	0	16.9	1.7	
斑状丘疹状皮膚疹	5	6	0	2	1	2	0	0	8.5	3.4	
蕁麻疹	2	4	0	1	0	1	0	0	3.4	1.7	
血管障害	17	34	0	14	1	2	0	0	28.8	3.4	
低血圧	4	6	0	3	0	1	0	0	6.8	1.7	
出血性ショック	1	1	0	0	0	1	0	0	1.7	1.7	

試験期間中に3人が有害事象により死亡した。1人(JP016-02)は原疾患の悪化による死亡(有害事象名「死亡」)で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。他の1人(KR007-01)は重篤な有害事象(呼吸不全)により死亡し、治験薬との因果関係は「関連性は考えにくい」と判断された。残りの1人(KR006-02)は重篤な有害事象(血小板減少症)が発現し、試験中止11日後に当該有害事象の治療中に死亡した。なお、本事象は、治験責任医師により重症度はGrade 4、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、転帰は「未回復」と判断されたが、Safety Monitoring Committeeにて、治験薬との因果関係が否定できない死亡と判断された。

試験期間中に59人中14人に23件の重篤な有害事象(死亡を含む)が発現した。

2人以上に発現した重篤な有害事象は、サイトメガロウイルス感染及び肺炎(各3人)、並びに無力症及び便秘(各2人)であった。治験薬との因果関係は、23件中3件(死亡、呼吸困難及び出血性ショック)を除きいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象の転帰は23件中15件が回復であった。

また、試験終了後に治療関連の骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病(MedDRA基本語：急性骨髄性白血病)が重篤な有害事象として報告され、因果関係は否定できないと判断された。

59人中21人が有害事象により治験薬の投与を中止した。

2人以上に発現した投与中止に至った有害事象は、血小板数減少が3人(いずれもGrade 2)、好中球数減少が3人(Grade 3：1人、Grade 4：2人)、血小板減少症が2人(Grade 3：1人、Grade 4：1人)及び肺炎が2例(Grade 2：1人、Grade 3：1人)であった。

1人に発現した投与中止に至った有害事象は、貧血(Grade 3)、CD4リンパ球減少(Grade 4)、感染(Grade 3)、サイトメガロウイルス感染(Grade 3)、帯状疱疹(Grade 2)、体重減少(Grade 3)、胃癌(Grade 1)、死亡(Grade 5)、大うつ病(Grade 3)、四肢痛(Grade 2)、呼吸不全(Grade 4、死亡例)及び出血性ショック(Grade 3)であった。

2. 国内第3相臨床試験(2017002試験)¹⁵⁾

15) 社内資料：国内第3相臨床試験(2017002試験)

1 試験概要

目 的：再発又は再燃のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象として、リツキシマブ(375mg/m²の点滴静脈内投与)併用時に本剤(120mg/m²/日の2日間連日点滴静脈内投与)を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検試験

対 象：再発又は再燃のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者(解析対象例38人)

主な登録基準：一次治療として標準的なR-CHOP(リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン併用療法)又はこれに類する治療が実施された後に病勢進行を認める再発又は再燃のDLBCL患者で、救済化学療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation:HDC/ASCT)が実施された患者、HDC/ASCTの適応とならないため救済化学療法単独による治療が実施された患者、又は加齢、臓器機能低下、併存疾患等の医学的理由から2剤以上の抗がん化学療法薬の併用による救済化学療法の実施は困難と判断される患者のいずれかに該当する患者。

主な除外基準：前治療歴が3レジメン以上の患者

試 験 方 法：治験薬投与期間は、21日を1サイクルとして、最大6サイクル繰り返し投与することとした。Day 1にリツキシマブ375mg/m²を、Day 2及びDay 3に本剤120mg/m²/日を点滴静脈内投与することとした。次サイクル移行基準を満たさない場合は、最大2週間投与を延期することができることとした。なお、第2サイクル以降は、減量基準に応じて、本剤の投与量を減量又は投与を中止することとした。減量後の増量は行わないものとした。また、リツキシマブの減量は行わないこととした。治験薬投与期間後3ヵ月毎に転帰調査を実施した。

評 価 項 目：主要評価項目-最大の解析対象集団(full analysis set:FAS)38例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)」による総合効果の奏効率(総合効果が部分寛解(partial response:PR)以上と判定された被験者の割合)

副次評価項目-最大の解析対象集団(full analysis set:FAS)38例における「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)」による総合効果の完全寛解率(Complete Response率:CR率)、無増悪生存期間(Progression-Free Survival:PFS)、奏効期間(Duration of Response:DOR)、全生存期間(Overall Survival:OS)

安全性評価項目-安全性解析対象集団(safety analysis set:SAS)38例における有害事象(種類、頻度、程度)、臨床検査値の推移。重症度の判定基準には、2017002試験では有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for adverse events:CTCAE)v4.0-JCOGを用いた。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

- リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 最大の解析対象集団における総合効果

FASにおける総合効果を下表に示す。

■ 総合効果

解析対象集団：FAS

対象 人数	総合効果 ¹⁾ 人数(%)								
	CR	PR	SD	RD/PD	NE	奏効率 ²⁾	奏効率95% 信頼区間 ³⁾	CR率	CR率95%信 頼区間 ³⁾
38	18 (47.4)	11 (28.9)	5 (13.2)	2(5.3)	2(5.3)	29 (76.3)	59.8-88.6	18 (47.4)	31.0-64.2

1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007)に従って判定

2) PR以上と判定された症例数及び割合(%)

3) 二項確率に基づく正確な95%信頼区間

3 主要評価項目

奏効率は76.3%(29/38人、95%信頼区間：59.8～88.6%)であった。

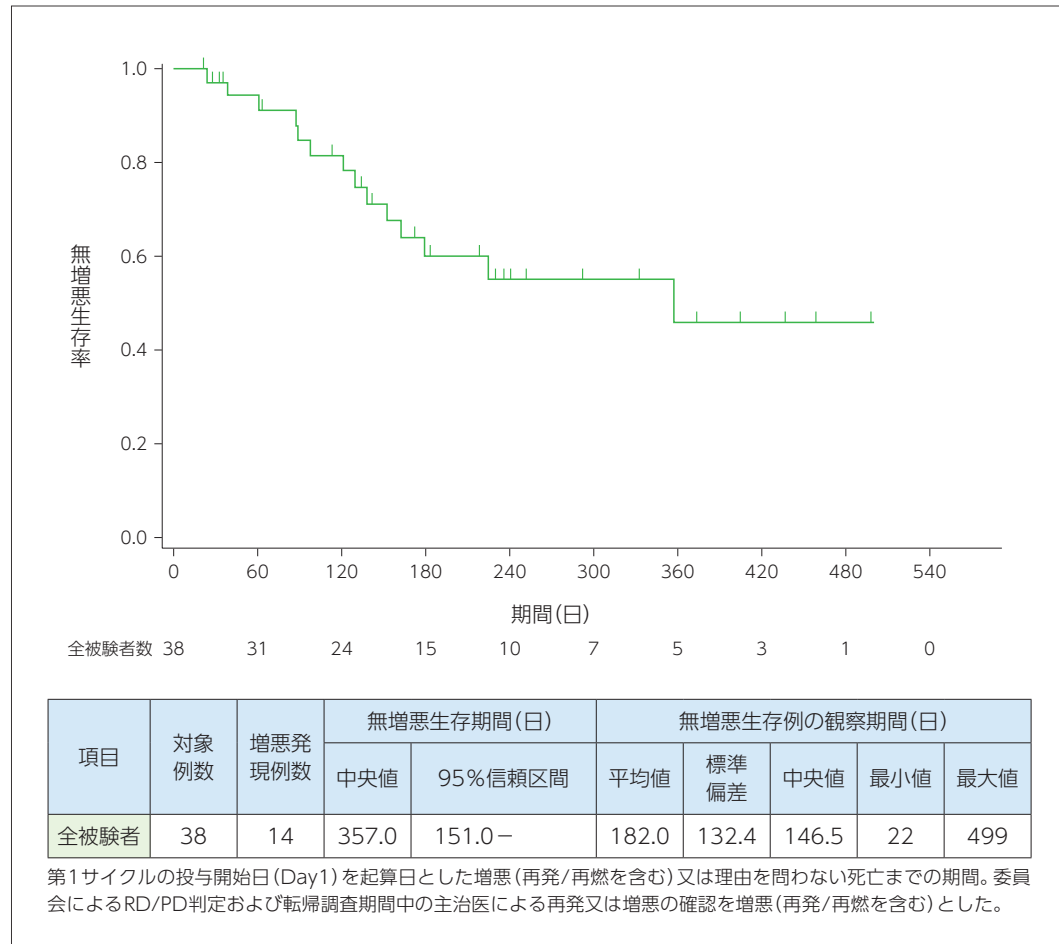
4 副次評価項目

CR率は47.4%(18/38人、95%信頼区間：31.0～64.2%)であった。FASにおけるPFSの中央値は357.0日(95%信頼区間：151.0日～上限得られず)であった。

PFS及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

■ 無増悪生存期間：副次評価項目

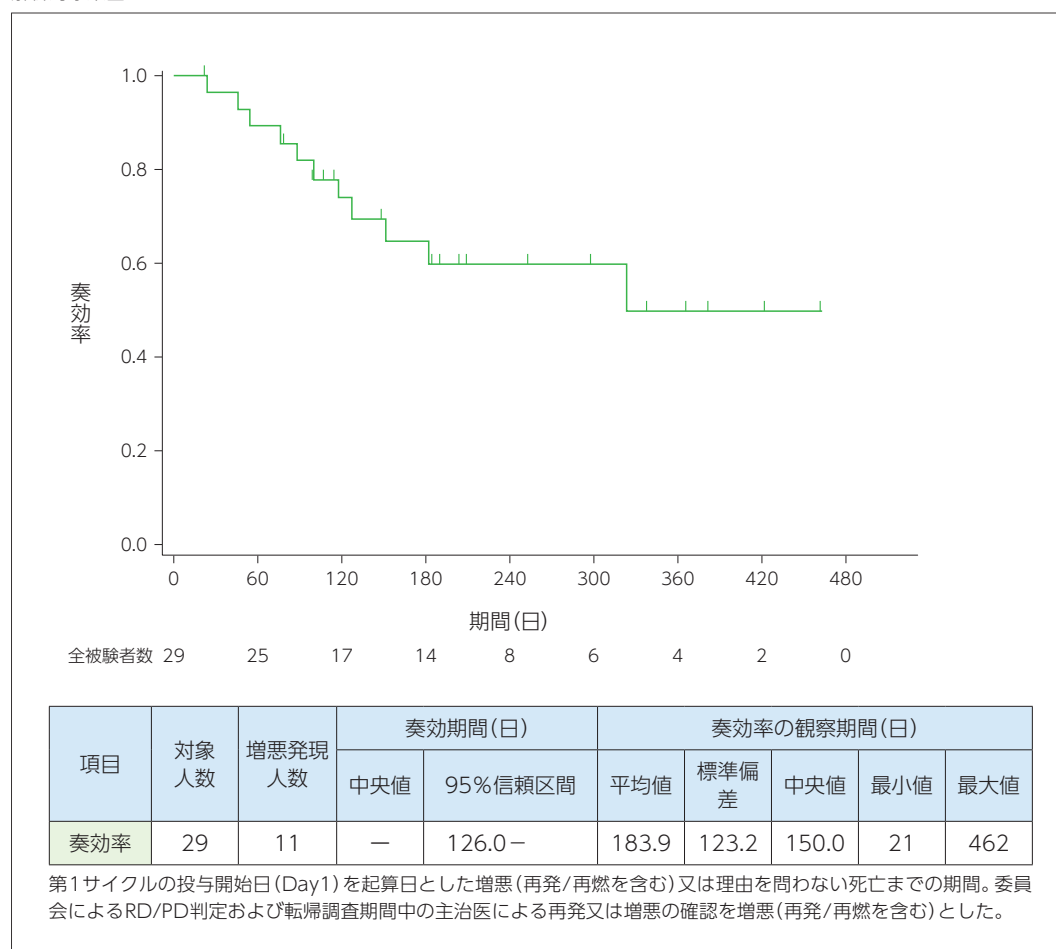
解析対象集団：FAS



DORの中央値は未達(95%信頼区間：126.0日～上限得られず)であった。
 FASにおけるDOR及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

■ 奏効期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



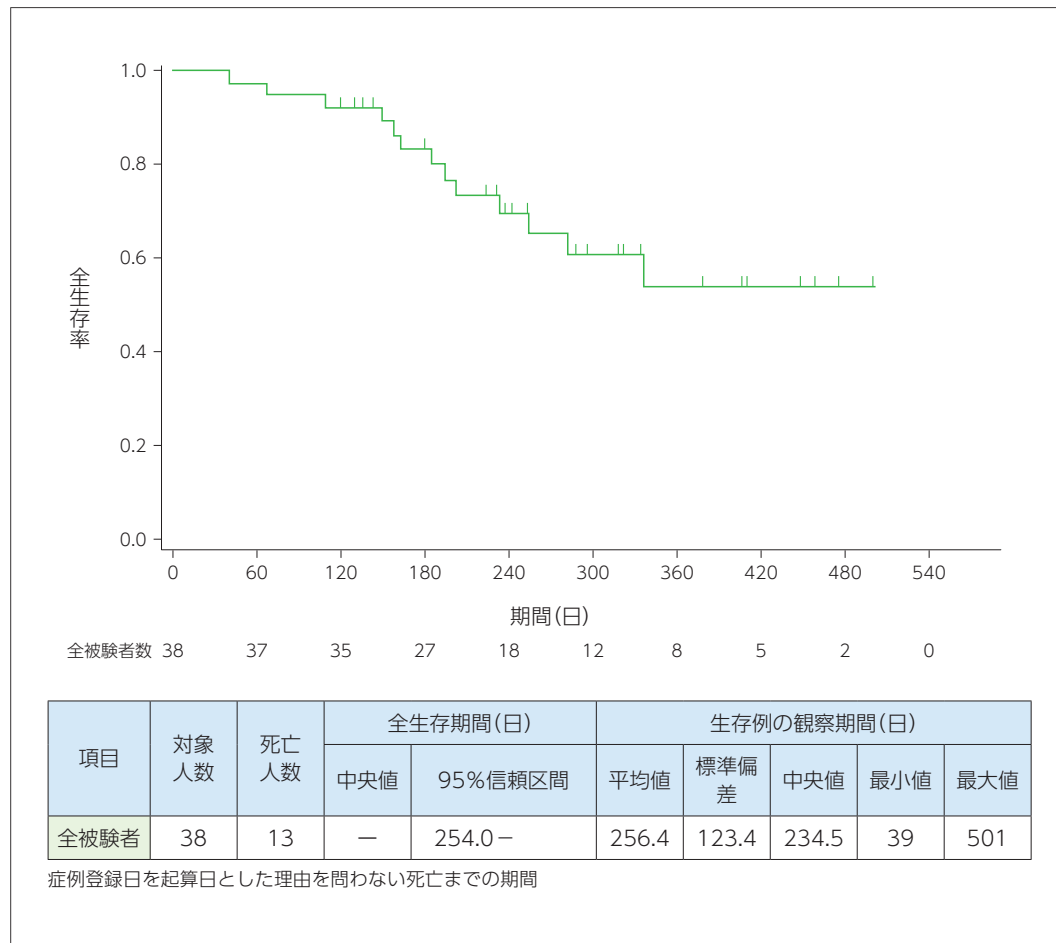
項目	対象人数	増悪発現人数	奏効期間(日)		奏効率の観察期間(日)				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
奏効率	29	11	—	126.0—	183.9	123.2	150.0	21	462

第1サイクルの投与開始日(Day1)を起算日とした増悪(再発/再燃を含む)又は理由を問わない死亡までの期間。委員会によるRD/PD判定および転帰調査期間中の主治医による再発又は増悪の確認を増悪(再発/再燃を含む)とした。

OSの中央値は未達(95%信頼区間：254.0日～上限得られず)であった。
FASにおけるOS及びKaplan-Meier曲線を下図に示す。

■ 全生存期間：副次評価項目

解析対象集団：FAS



5 安全性

有害事象は38人中38人に計783件発現し、副作用は38人中37人(97.4%)に674件発現した。

20%以上の症例で認められた有害事象(以下、個別の有害事象名はMedDRAのPT)は、リンパ球数減少[89.5%(34/38人)]、好中球数減少及び白血球数減少[各81.6%(31/38人)]、CD4リンパ球減少及び血小板数減少[各65.8%(25/38人)]、注入に伴う反応[34.2%(13/38例)]、発熱及び血中免疫グロブリンM減少[各31.6%(12/38人)]、便秘、悪心及び血中免疫グロブリンG減少[各26.3%(10/38人)]、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退[各23.7%(9/38人)]並びに貧血[21.1%(8/38人)]であった。

Grade 3以上の有害事象は38例全例に発現した。10%以上の症例に発現したGrade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少[89.5%(34/38人)]、好中球数減少[73.7%(28/38人)]、CD4リンパ球減少及び白血球数減少[各65.8%(25/38人)]、血小板数減少[21.1%(8/38人)]並びに発熱性好中球減少症[10.5%(4/38人)]であった。Grade 4の有害事象は34人(89.5%)に発現した。5%以上の症例

に発現したGrade 4の有害事象は、リンパ球数減少[81.6%(31/38人)]、CD4リンパ球減少[52.6%(20/38人)]、好中球数減少[26.3%(10/38人)]、血小板数減少[13.2%(5/38人)]、白血球数減少[7.9%(3/38人)]及び白血球減少症[5.3%(2/38人)]であった。

Grade 5の有害事象は1人(2.6%)に発現したサイトメガロウイルス性腸炎であった。

■ 有害事象(発現率10%以上)(2017002試験)

解析対象集団：SAS

事象名(MedDRA/J Ver22.1) SOC PT	対象例数(N=38)			
	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数
発現例数	38(100.0)	783	37(97.4)	674
血液およびリンパ系障害				
貧血	8(21.1)	8	8(21.1)	8
発熱性好中球減少症	4(10.5)	4	4(10.5)	4
胃腸障害				
便秘	10(26.3)	11	7(18.4)	7
悪心	10(26.3)	14	8(21.1)	10
口内炎	4(10.5)	4	4(10.5)	4
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	9(23.7)	10	9(23.7)	10
発熱	12(31.6)	22	12(31.6)	19
肝胆道系障害				
肝機能異常	6(15.8)	10	6(15.8)	10
障害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	13(34.2)	15	2(5.3)	2
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(18.4)	13	7(18.4)	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(23.7)	18	9(23.7)	18
血中クレアチニン増加	4(10.5)	8	3(7.9)	7
血中免疫グロブリンA減少	6(15.8)	6	6(15.8)	6
血中免疫グロブリンG減少	10(26.3)	10	10(26.3)	10
血中免疫グロブリンM減少	12(31.6)	12	11(28.9)	11
血中乳酸脱水素酵素増加	4(10.5)	7	3(7.9)	3
C-反応性蛋白増加	5(13.2)	9	4(10.5)	8
CD4リンパ球減少	25(65.8)	33	25(65.8)	33
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	6(15.8)	7	6(15.8)	7
ヘモグロビン減少	4(10.5)	5	4(10.5)	5
リンパ球数減少	34(89.5)	63	34(89.5)	63
好中球数減少	31(81.6)	90	31(81.6)	89
血小板数減少	25(65.8)	50	23(60.5)	48
体重減少	5(13.2)	5	4(10.5)	4
白血球数減少	31(81.6)	87	31(81.6)	87
代謝および栄養障害				
高カリウム血症	6(15.8)	13	5(13.2)	12
低カリウム血症	4(10.5)	7	3(7.9)	4
食欲減退	9(23.7)	14	9(23.7)	13
神経系障害				
味覚障害	4(10.5)	4	4(10.5)	4
腎および尿路障害				
腎機能障害	5(13.2)	5	5(13.2)	5
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	4(10.5)	5	1(2.6)	1
発疹	6(15.8)	7	4(10.5)	4
血管障害				
血管炎	5(13.2)	6	5(13.2)	6

発現率が30%以上の有害事象は、リンパ球数減少[89.5%(34/38例)]、好中球数減少及び白血球数減少[各81.6%(31/38例)]、CD4リンパ球減少及び血小板数減少[各65.8%(25/38例)]、注入に伴う反応[34.2%(13/38例)]、並びに発熱及び血中免疫グロブリンM減少[各31.6%(12/38例)]であった。

発現率が30%以上の副作用は、リンパ球数減少[89.5%(34/38例)]、好中球数減少及び白血球数減少[各81.6%(31/38例)]、CD4リンパ球減少[65.8%(25/38例)]、血小板数減少[60.5%(23/38例)]、並びに発熱[31.6%(12/38例)]であった。

Grade3以上の血液毒性の有害事象は38例全例に発現した。Grade3以上の非血液毒性の有害事象は38例中15例(39.5%)に発現した。重症度別の有害事象について、血液毒性／非血液毒性的のGrade3以上の有害事象を表に示す。

■ 重症度別の有害事象(Grade3以上)(2017002試験)

解析対象集団：SAS

事象名(MedDRA/J Ver22.1) 有害事象分類 PT	対象例数(N=38)								
	発現例数 (%)	発現 件数	グレード ¹⁾ 発現例数(%)						グレード3-5 発現例数(%)
			1	2	3	4	5	不明	
血液毒性の発現例数	38(100.0)	389	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)	35(92.1)	0(0.0)	0(0.0)	38(100.0)
貧血	8(21.1)	8	1(2.6)	4(10.5)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)
発熱性好中球減少症	4(10.5)	4	0(0.0)	0(0.0)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(10.5)
白血球減少症	3(7.9)	10	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)
リンパ球減少症	1(2.6)	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
好中球減少症	3(7.9)	3	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)
CD4リンパ球減少	25(65.8)	33	0(0.0)	0(0.0)	5(13.2)	20(52.6)	0(0.0)	0(0.0)	25(65.8)
リンパ球数減少	34(89.5)	63	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)	31(81.6)	0(0.0)	0(0.0)	34(89.5)
好中球数減少	31(81.6)	90	0(0.0)	3(7.9)	18(47.4)	10(26.3)	0(0.0)	0(0.0)	28(73.7)
血小板数減少	25(65.8)	50	11(28.9)	6(15.8)	3(7.9)	5(13.2)	0(0.0)	0(0.0)	8(21.1)
白血球数減少	31(81.6)	87	2(5.3)	4(10.5)	22(57.9)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	25(65.8)
好中球百分率減少	1(2.6)	3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
リンパ球百分率減少	1(2.6)	3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)

■ 重症度別の有害事象(Grade3以上) (2017002試験) (続き)

解析対象集団: SAS

事象名(MedDRA/J Ver22.1) 有害事象分類 PT	対象例数(N=38)								
	発現例数 (%)	発現件数	グレード ¹⁾ 発現例数 (%)						グレード3-5 発現例数 (%)
			1	2	3	4	5	不明	
非血液毒性の発現例数	37(97.4)	394	2(5.3)	20(52.6)	11(28.9)	3(7.9)	1(2.6)	0(0.0)	15(39.5)
ストレス心筋症	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	(2.6)
腸管穿孔	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
胃閉塞	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
口内炎	4(10.5)	4	0(0.0)	3(7.9)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
末梢性浮腫	3(7.9)	3	1(2.6)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
発熱	12(31.6)	22	5(13.2)	6(15.8)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
肝機能異常	6(15.8)	10	3(7.9)	2(5.3)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
肝障害	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
サイトメガロウイルス感染	2(5.3)	3	1(2.6)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
咽頭炎	3(7.9)	3	0(0.0)	1(2.6)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
肺炎	3(7.9)	3	0(0.0)	1(2.6)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
サイトメガロウイルス性腸炎	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.6)
骨盤内感染	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	6(15.8)	7	3(7.9)	2(5.3)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
リパーゼ増加	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
脱水	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
電解質失調	1(2.6)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
低カリウム血症	4(10.5)	7	2(5.3)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
食欲減退	9(23.7)	14	6(15.8)	1(2.6)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
腎機能障害	5(13.2)	5	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
上気道の炎症	2(5.3)	6	0(0.0)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
発疹	6(15.8)	7	3(7.9)	2(5.3)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
蕁麻疹	3(7.9)	3	1(2.6)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
高血圧	3(7.9)	3	0(0.0)	1(2.6)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)

*血液毒性: MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」のうち、HLGTが「非溶血性貧血と骨髄抑制」、「血液学的障害NEC」、「血小板障害」、「赤血球障害」、「白血球障害」に該当する有害事象
又はMedDRA SOC「臨床検査」かつHLGT「血液学的検査(血液型検査を含む)」のうち、HLTが「血算NEC」、「血小板検査」、「赤血球検査」、「白血球検査」に該当する有害事象

非血液毒性: 上記以外の有害事象

1) グレード別発現例数

血液毒性/非血液毒性別発現例数: 同一症例の同一カテゴリ内にグレードが異なる複数の有害事象が発現した場合は最悪グレードを代表値として集計
有害事象別発現例数: 同一症例の同一有害事象においてグレードが異なる複数の事象が発現した場合は最悪グレードを代表値として集計
最悪グレードは、グレード5>グレード4>グレード3>グレード2>グレード1>グレード不明の順とする

Grade3の血液毒性で発現率が10%以上の有害事象は、白血球数減少[57.9(22/38例)]、好中球数減少[47.4%(18/38例)]、CD4リンパ球減少[13.2%(5/38例)]、及び発熱性好中球減少症[10.5%(4/38例)]であった。

Grade4の血液毒性で発現率が10%以上の有害事象は、リンパ球数減少[81.6%(31/38例)]、CD4リンパ球減少[52.6%(20/38例)]、好中球数減少[26.3%(10/38例)]、及び血小板数減少[13.2%(5/38例)]であった。
Grade5の血液毒性の有害事象はなかった。

Grade3以上の非血液毒性で2例以上に発現した有害事象は、咽頭炎、肺炎、食欲減退及び高血圧[各2/38例(5.3%)]であり、いずれもGrade3であった。Grade5の非血液毒性の有害事象として、サイトメガロウイルス性腸炎が1例に発現した。

重篤な有害事象(死亡例を含む)は38例中13例(34.2%)に認められた。重篤な副作用(死亡例を含む)は10例(26.3%)に認められた。

3. 海外第1b/2相臨床試験(GO29365試験)¹⁶⁾

16) 社内資料：海外第1b/2相試験(GO29365試験)

1 試験概要

- 目的：**再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者においてポラツズマブベドチン(Pola)とリツキシマブ(R)及びベンダムスチン(B)との併用投与の有効性・安全性等を評価する。
- 試験デザイン：**第1b相パート(安全性, 忍容性, 第2相試験推奨用量)：非盲検、単群
 第2相ランダム化パート(有効性)：非盲検、単群
 第2相新剤形コホート(PK, 安全性)：非盲検、単群
- 第2相ランダム化パート**
- 対象：**再発又は難治性のDLBCL患者80例(BR+Pola群：40人、BR群：40人)
- 主な登録基準：**再発または難治性のDLBCL患者
- ・2次治療の幹細胞移植(SCT)に不適格であり、初回治療の開始から6ヵ月未満に病勢進行または非奏効(病勢安定[SD])を認めた患者(2L難治性)
 - ・2次治療のSCTに不適格であり、初回治療の開始から6ヵ月以上の最初の奏効の後、再発した患者(2L再発)
 - ・3次治療(またはそれ以降の治療)のSCTに不適格であり、過去の治療の開始から6ヵ月未満に病勢進行または非奏効(SD)を認めた患者(3L+難治性)
 - ・3次治療(またはそれ以降の治療)のSCTに不適格であり、過去の治療の開始から6ヵ月以上の最初の奏効の後、再発した患者(3L+再発)
 - ・以前ベンダムスチンの投与を受けている場合、奏効期間(DOR)が1年を超える(前治療後に再発した患者)
- 試験方法：**BR+Pola群：3週間を1サイクルとして、
- ・本剤：90mg/m²を各サイクルDay1及びDay2に点滴静脈内投与(サイクル1のみDay2及びDay3に投与)
 - ・リツキシマブ：375mg/m²を各サイクルDay1に点滴静脈内投与
 - ・ポラツズマブ ベドチン：1.8mg/kgを各サイクルDay1に点滴静脈内投与(サイクル1のみDay2に投与)
- BR群：3週間を1サイクルとして、
- ・本剤：90mg/m²を各サイクルDay1及びDay2に点滴静脈内投与(サイクル1のみDay2及びDay3に投与)
 - ・リツキシマブ：375mg/m²を各サイクルDay1に点滴静脈内投与
- 投与期間：**最大6サイクル、病勢進行、許容できない毒性発現又は妊娠のいずれかに該当するまで。
- 主要評価項目：**Primary Response Assessment (PRA)時点のPET-CTを用いた完全奏効割合(CRR)(独立評価委員会IRC評価)
- 統計解析方法：**Clopper-Pearson法、CMHカイ二乗検定
- 副次評価項目：**・PRA時点のPET-CTを用いたCRR(主治医評価)、奏効割合ORR(主治医及びIRC評価)
 ・PRA時点のCTを用いたCRR、ORR(主治医及びIRC評価)
 ・PET-CTを用いた最良奏効割合BORR(主治医及びIRC評価)^{a)}、DOR(IRC評価)^{a)}及び無増悪期間(PFS)(IRC評価)^{a)}
- a)PET-CTを用いて評価するが、PET-CTの結果がない場合はCTの結果で補完。
- 探索的評価項目：**・PET-CTを用いたDOR、PFS、無イベント生存期間EFS(以上主治医評価)、全生存期間(OS)

トレアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 結果(有効性)

主要評価項目：

PRA時点のPET-CTを用いたCRR(IRC評価)はBR+Pola群が40.0%(95%CI: 24.9~56.7%)、BR群が17.5%(95%CI: 7.3~32.8%)とBR+Pola群が高く、BR+Pola群で統計学的に有意なCRRの改善が認められた(CMHカイ二乗検定、P=0.0261)。

副次評価項目：

PRA時点のPET-CTを用いたCRR(主治医評価)、PET-CTを用いた又はCTを用いたORR(IRC評価、主治医評価)、CTを用いたCRR(IRC評価、主治医評価)及びPET-CTを用いたBORR(IRC評価、主治医評価)はいずれもBR+Pola群で高く、主要評価項目であるPRA時点のPET-CTを用いたCRR(IRC評価)と同様の傾向が認められた。

イベントまでの期間：

PET-CTを用いたDOR(IRC評価)のBR群に対するBR+Pola群の層別ハザード比(HR)は0.47(95%CI: 0.19~1.14)、PET-CTを用いたPFS(IRC評価)のBR群に対するBR+Pola群の層別HRは0.36(95%CI: 0.21~0.63)といずれもBR+Pola群で延長が認められた。PET-CTを用いたDOR(IRC評価)中央値はBR+Pola群が12.6ヵ月(95%CI: 7.2ヵ月~推定不能)、BR群が7.7ヵ月(95%CI: 4.0~18.9ヵ月)、PET-CTを用いたPFS(IRC評価)中央値はBR+Pola群が9.5ヵ月(95%CI: 6.2~13.9ヵ月)、BR群が3.7ヵ月(95%CI: 2.1~4.5ヵ月)であった。

探索的評価項目：

イベントまでの期間では、OSのBR群に対するBR+Pola群の層別HRは0.42(95%CI: 0.24~0.75)とBR+Pola群で死亡のリスクを58%減少させた。OS中央値はBR+Pola群が12.4ヵ月(95%CI: 9.0ヵ月~推定不能)、BR群が4.7ヵ月(95%CI: 3.7~8.3ヵ月)であった。その他の主治医評価によるPET-CTを用いたDOR、PFS及びEFSもBR群に対するBR+Pola群の層別HRはそれぞれ0.44(95%CI: 0.20~0.95)、0.34(95%CI: 0.20~0.57)、0.30(95%CI: 0.18~0.50)とBR+Pola群で延長が認められた。

3 結果(安全性)

第1b相パート、第2相ランダム化パート、第2相新剤型コホートにおける安全性

(第1b相パート及び第2相ランダム化パート)

有害事象の重症度判定はCTCAE v4.0を用いた。

第1b相パート及び第2相ランダム化パートでは、有害事象及び重篤な有害事象の発現率はBR+Pola (P1b/2)群とBR群で同程度であった。Grade3以上の有害事象、いずれかの治験薬の中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の発現率はBR群と比較してBR+Pola(P1b/2)群で高かった。一方、全死亡例、Grade5の有害事象の発現率はBR+Pola(P1b/2)群と比較してBR群で高かった。

■ 安全性の概要(GO29365試験)

	第1b相パート	第2相ランダム化パート		第1b相パート+ 第2相ランダム化 パート	第2相 新剤型コホート
	Pola+BR療法 N=6	Pola+BR療法 N=39	BR療法 N=39	Pola+BR療法 N=45	Pola+BR療法 N=42
全死亡数	2(33.3%)	23(59.0%)	28(71.8%)	25(55.6%)	20(47.6%)
PDによる死亡	2(33.3%)	14(35.9%)	17(43.6%)	16(35.6%)	18(42.9%)
少なくとも1件の有害事象	6(100.0%)	39(100.0%)	38(97.4%)	45(100.0%)	42(100.0%)
Grade3以上の有害事象	5(83.3%)	33(84.6%)	29(74.4%)	38(84.4%)	33(78.6%)
Grade5の有害事象	0	9(23.1%)	11(28.2%)	9(20.0%)	2(4.8%)
重篤な有害事象	4(66.7%)	25(64.1%)	24(61.5%)	29(64.4%)	26(61.9%)
投与中止に至った有害事象					
ポラツズマブ ベドチン	0	12(30.8%)	NA	12(26.7%)	7(16.7%)
いずれかの治療薬	1(16.7%)	13(33.3%)	6(15.4%)	14(31.1%)	7(16.7%)
休薬又は用量の変更 に至った有害事象					
ポラツズマブ ベドチン	2(33.3%)	20(51.3%)	NA	22(48.9%)	14(33.3%)
いずれかの治療薬	2(33.3%)	22(56.4%)	16(41.0%)	24(53.3%)	21(50.0%)

NA：該当せず

第1b相パート及び第2相ランダム化パートでは、有害事象の発現率は、BR+Pola(P1b/2)群100.0%(45/45人)、BR群97.4%(38/39人)であった。

発現率が20%以上の有害事象は、BR+Pola(P1b/2)群では好中球減少症、血小板減少症、貧血が各46.7%、疲労40.0%、下痢37.8%、悪心及び発熱が各33.3%、食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%、BR群では悪心41.0%、好中球減少症38.5%、疲労35.9%、血小板減少症及び下痢が各28.2%、貧血25.6%、発熱23.1%、食欲減退、便秘及び咳嗽が各20.5%であった。

BR+Pola(P1b/2)群でBR群より発現率が10%以上高かった有害事象は、差が大きい順に、貧血[BR+Pola(P1b/2)群46.7%、BR群25.6%、以下同順]、血小板減少症(46.7%、28.2%)、末梢性ニューロパチー(20.0%、2.6%)、末梢性感覚ニューロパチー(13.3%、0%)、リンパ球減少症(11.1%、0%)及び発熱(33.3%、23.1%)であった。

BR群でBR+Pola(P1b/2)群より発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。Grade3以上の有害事象の発現率は、BR+Pola(P1b/2)群84.4%(38/45人)、BR群74.4%(29/39人)であった。

発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、BR+Pola(P1b/2)群では好中球減少症40.0%、血小板減少症37.8%、貧血24.4%、発熱性好中球減少症及びリンパ球減少症が各11.1%、BR群では好中球減少症33.3%、血小板減少症23.1%、貧血17.9%、発熱性好中球減少症12.8%、白血球数減少10.3%であった。

第2相新剤型コホートでは、有害事象の発現率は100.0%(42/42人)であった。発現率20%以上の有害事象は悪心42.9%、下痢及び好中球減少症が各33.3%、発熱31.0%、食欲減退28.6%、便秘及び嘔吐が23.8%、貧血が21.4%であった。

第2相新剤型コホートでは、Grade3以上の有害事象の発現率は、78.6%(33/42人)であった。発現率が10%以上のGrade3以上の有害事象は、好中球減少症26.2%、好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各16.7%、血小板減少症14.3%であった。

4. 国内第2相多施設共同単群非盲検試験(JO40762試験)¹⁷⁾

17) 社内資料：国内第2相試験(JO40762試験)

1 試験概要

目的：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者においてポラツズマブベドチン(Pola)とリツキシマブ(R)及びベンダムスチン(B)との併用投与の有効性と安全性を評価する。

対象：再発又は難治性のDLBCL患者35人

試験デザイン：第2相多施設共同単群非盲検試験

主な登録基準：組織学的にCD20陽性のDLBCLであることが確認されている、少なくとも1回は治療を受けたことのある再発または難治性DLBCL患者。ベンダムスチンを過去に使用したことがある場合、奏効期間が1年を超えた後、再発を認めた患者。

試験方法：3週間を1サイクルとし本剤90mg/m²を各サイクルのDay 1及びDay 2(サイクル1のみDay 2及びDay 3)に投与し、リツキシマブ375mg/m²を各サイクルのDay 1に投与し、ポラツズマブベドチン1.8mg/kgを各サイクルDay 1(サイクル1のみDay 2)に投与した。投与サイクル数は最大6サイクルまでとした。

主要評価項目：Primary Response Assessment(PRA)時点のPET-CTを用いた完全奏効割合(CRR)

副次評価項目：PRA時点のPET-CTを用いた奏効割合(ORR)、PRA時点のCTを用いたCRR及びORR、PET-CTを用いて最良総合効果に基づき判定するCRR及びORR、CTを用いて最良総合効果に基づき判定するCRR及びORR、PET-CTを用いた奏効期間(DOR)、CTを用いたDOR、PET-CTを用いた無増悪生存期間(PFS)

及び無イベント生存期間(EFS)、CTを用いたPFS及びEFS並びに全生存期間(OS)とした。いずれの評価項目も改変版Lugano治療効果判定規準を用いて主治医が評価した。

統計解析方法：Clopper-Pearson法

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

- リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 結果(有効性)

主要評価項目：

PRA時点のPET-CTを用いたCRR(主治医評価)は34.3%(95%CI: 19.1~52.2%)であり、CRRの95%CIの下限値は事前に設定した閾値CRR(17.5%)を上回った。

副次評価項目：

- ・PRA時点のPET-CTを用いたORR(主治医評価)は42.9%(95%CI: 26.3~60.7%)であった。PRA時点のCTを用いたCRR(主治医評価)は31.4%(95%CI: 16.9~49.3%)、ORRは42.9%(95%CI: 26.3~60.7%)であった。
- ・PET-CTを用いて評価した奏効例25例のDOR(主治医評価)中央値は6.6ヵ月(95%CI: 3.9ヵ月~推定不能)、CTを用いて評価した奏効例26例のDOR(主治医評価)は中央値未達(95%CI: 3.3ヵ月~推定不能)であった。
- ・PET-CTで評価したPFS(主治医評価)中央値は5.2ヵ月(95%CI: 3.6ヵ月~推定不能)、CTで評価したPFS(主治医評価)中央値は5.2ヵ月(95%CI: 4.2ヵ月~推定不能)であった。
- ・データカットオフ時点でOSイベントが観察されたのは12例(34.3%)であり、OS中央値は未達(95%CI: 8.4ヵ月~推定不能)であった。

3 結果(安全性)

- ・有害事象は、35人中35人(100.0%)に392件認められた。Grade3以上の有害事象は31人(88.6%)に認められ、重篤な有害事象は12例(34.3%)に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は7例(20.0%)に認められ、いずれかの治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は20例(57.1%)に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・発現率20%以上の有害事象は貧血45.7%、便秘37.1%、悪心、好中球減少症及び発熱が各34.3%、下痢、血小板減少症及び血小板数減少が各25.7%、倦怠感、好中球数減少、食欲減退及び白血球数減少が各22.9%であった。
- ・Grade3以上の有害事象の発現率は、88.6%(31/35人)であった。発現率が10%以上のGrade3以上の有害事象は貧血37.1%、好中球減少症31.4%、白血球数減少22.9%、血小板減少症、血小板数減少及び好中球数減少が各20.0%、発熱性好中球減少症11.4%であった。

5. 副作用

- 国内臨床試験(2017002試験)で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)
(一部変更承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用(MedDRA/J Version 22.1)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
対象例数		38			
発現例数		37	674	97.4	97.4
血液およびリンパ系障害		11	36	28.9	26.3
	貧血	8	8	21.1	7.9
	発熱性好中球減少症	4	4	10.5	10.5
	白血球減少症	3	10	7.9	7.9
	リンパ球減少症	1	3	2.6	2.6
	好中球減少症	3	9	7.9	7.9
	血小板減少症	1	2	2.6	0.0
心臓障害		3	3	7.9	0.0
	心不全	1	1	2.6	0.0
	心筋炎	1	1	2.6	0.0
	頻脈	1	1	2.6	0.0
耳および迷路障害		1	1	2.6	0.0
	回転性めまい	1	1	2.6	0.0
胃腸障害		18	33	47.4	5.3
	便秘	7	7	18.4	0.0
	下痢	2	3	5.3	0.0
	悪心	8	10	21.1	0.0
	胃閉塞	1	1	2.6	2.6
	口内炎	4	4	10.5	2.6
	嘔吐	6	8	15.8	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		16	35	42.1	5.3
	注射部位疼痛	1	1	2.6	0.0
	倦怠感	9	10	23.7	0.0
	末梢性浮腫	2	2	5.3	2.6
	疼痛	1	1	2.6	0.0
	発熱	12	19	31.6	2.6
	穿刺部位反応	1	1	2.6	0.0
	穿刺部位疼痛	1	1	2.6	0.0
肝胆道系障害		6	10	15.8	2.6
	肝機能異常	6	10	15.8	2.6
免疫系障害		2	2	5.3	0.0
	低γグロブリン血症	2	2	5.3	0.0
感染症および寄生虫症		10	17	26.3	15.8
	サイトメガロウイルス感染	2	3	5.3	2.6
	上咽頭炎	2	2	5.3	0.0
	口腔カンジダ症	1	1	2.6	0.0
	歯周炎	1	1	2.6	0.0
	咽頭炎	3	3	7.9	5.3
	肺炎	3	3	7.9	5.3
	上気道感染	1	2	2.6	0.0
	サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	2.6	2.6
	サイトメガロウイルス血症	1	1	2.6	0.0
傷害、中毒および処置合併症		2	2	5.3	0.0
	注入に伴う反応	2	2	5.3	0.0
臨床検査		37	438	97.4	94.7
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	13	18.4	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	18	23.7	0.0
	血中アルブミン減少	1	1	2.6	0.0
	血中クロール増加	1	2	2.6	0.0
	血中クレアチニン増加	3	7	7.9	0.0

■ 国内臨床試験(2017002試験)で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)
(一部変更承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)(続き)

副作用(MedDRA/J Version 22.1)		発現例数	発現件数	発現頻度(%)	
SOC	PT			全Grade	Grade 3以上
臨床検査		37	8	97.4	94.7
	血中免疫グロブリンA減少	6	6	15.8	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	10	10	26.3	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	11	11	28.9	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	7.9	0.0
	血中尿酸増加	1	1	2.6	0.0
	C-反応性蛋白増加	4	8	10.5	0.0
	CD4リンパ球減少	25	33	65.8	65.8
	白血球百分率数異常	1	1	2.6	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	7	15.8	2.6
	ヘモグロビン減少	4	5	10.5	0.0
	免疫グロブリン減少	1	1	2.6	0.0
	リンパ球数減少	34	63	89.5	89.5
	リンパ球数増加	1	1	2.6	0.0
	単球数減少	1	1	2.6	0.0
	好中球数減少	31	89	81.6	73.7
	好中球数増加	1	1	2.6	0.0
	血小板数減少	23	48	60.5	18.4
	総蛋白減少	3	4	7.9	0.0
	赤血球数減少	2	3	5.3	0.0
	体重減少	4	4	10.5	0.0
	白血球数減少	31	87	81.6	65.8
	白血球数増加	1	1	2.6	0.0
	好中球百分率減少	1	3	2.6	2.6
	リンパ球百分率減少	1	3	2.6	2.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	3	5.3	0.0
代謝および栄養障害		13	40	34.2	2.6
	電解質失調	1	1	2.6	2.6
	高カリウム血症	5	12	13.2	0.0
	高ナトリウム血症	1	2	2.6	0.0
	低カルシウム血症	2	4	5.3	0.0
	低カリウム血症	3	4	7.9	0.0
	低マグネシウム血症	1	1	2.6	0.0
	低ナトリウム血症	1	3	2.6	0.0
	食欲減退	9	13	23.7	2.6
神経系障害		7	10	18.4	0.0
	浮動性めまい	1	2	2.6	0.0
	頭痛	1	1	2.6	0.0
	感覚鈍麻	1	1	2.6	0.0
	末梢性ニューロパチー	1	1	2.6	0.0
	第6脳神経麻痺	1	1	2.6	0.0
	味覚障害	4	4	10.5	0.0
精神障害		1	1	2.6	0.0
	不安障害	1	1	2.6	0.0
腎および尿路障害		5	5	13.2	2.6
	腎機能障害	5	5	13.2	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5	7	13.2	2.6
	しゃっくり	2	2	5.3	0.0
	胸水	1	1	2.6	0.0
	上気道の炎症	1	3	2.6	2.6
	口腔咽頭痛	1	1	2.6	0.0
皮膚および皮下組織障害		9	16	23.7	5.3
	脱毛症	1	1	2.6	0.0
	紅斑	1	1	2.6	0.0
	そう痒症	1	1	2.6	0.0
	発疹	4	4	10.5	2.6
	斑状丘疹状皮疹	3	6	7.9	0.0
	皮膚剥脱	1	1	2.6	0.0
	蕁麻疹	2	2	5.3	2.6
血管障害		13	18	34.2	2.6
	高血圧	2	2	5.3	2.6
	低血圧	1	1	2.6	0.0
	静脈炎	1	1	2.6	0.0
	血管痛	3	5	7.9	0.0
	血管炎	5	6	13.2	0.0
	ほてり	1	3	2.6	0.0

慢性リンパ性白血病

1. 国内第2相臨床試験(2012003試験)¹⁸⁾

18)社内資料(承認時評価資料):国内第2相臨床試験(2012003試験)

1 試験概要

目的:慢性リンパ性白血病患者を対象として、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン:多施設共同オープン試験

対象:①フルダラビン治療が適さない未治療B細胞性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)8人
②フルダラビン治療歴のない再発・難治性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)2人

試験方法:ベンダムスチン塩酸塩100mg/m²/日を1、2日目に点滴静脈内投与し、その後26日間経過観察する。これを1サイクルとし、最大6サイクル繰り返し投与した。第2サイクル以降については、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、必要に応じて休薬、減量、又は投与を中止した。

評価項目:主要評価項目—『International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)guideline』の基準に従った奏効率
副次評価項目—『IWCLL guideline』の基準に従った完全寛解率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性など

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○慢性リンパ性白血病

6.用法及び用量

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

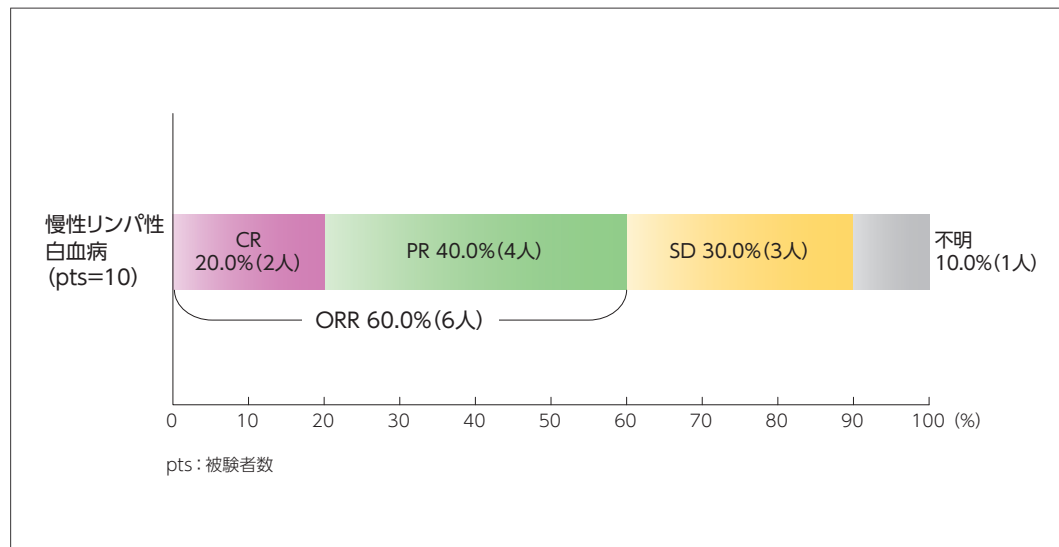
2 患者背景

患者背景項目		人数(%)	
登録人数		10	
完全解析対象人数(Full Analysis Set : FAS)		10	
性別	男性	6(60.0)	
	女性	4(40.0)	
年齢	65歳未満	2(20.0)	
	65歳以上	8(80.0)	
中央値(範囲)		71.5(50-78)歳	
臨床病期(Binet分類)	Stage A	0(0.0)	
	Stage B	3(30.0)	
	Stage C	7(70.0)	
前治療	なし	8(80.0)	
	あり	2(20.0)	
既往歴	なし	4(40.0)	
	あり	6(60.0)	
合併症	なし	1(10.0)	
	あり	9(90.0)	
ECOG PS	0	8(80.0)	
	1	2(20.0)	
リンパ節腫脹	なし	2(20.0)	
	あり	8(80.0)	
肝臓腫大	なし	5(50.0)	
	あり	5(50.0)	
脾臓腫大	なし	1(10.0)	
	あり	9(90.0)	
B症状	体重減少	なし	10(100.0)
		あり	0(0.0)
	発熱	なし	10(100.0)
あり		0(0.0)	
寝汗	なし	8(80.0)	
	あり	2(20.0)	

3 奏効率及び完全寛解率：主要評価項目及び副次評価項目

IWCLL guidelineの基準に従って判定した総合効果の奏効率は60.0%(6/10人、95%信頼区間[CI]：26.2-87.8%)であった(図、表)。

- 奏効率(ORR)：主要評価項目
- 完全寛解率(CR)：副次評価項目



■ 総合効果：主要評価項目(奏効率)及び副次評価項目(完全寛解率)

解析対象集団：FAS

人数	人数(%)							完全寛解率 ^a 、% (95%CI) ^b	奏効率 ^c 、% (95%CI) ^b
	CR	CRi	nPR	PR	SD	PD	不明		
10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	20.0 (2.5-55.6)	60.0 (26.2-87.8)

CR：Complete Remission(完全寛解)
 CRi：CR with incomplete marrow recovery(不完全骨髄回復CR)
 PR：Partial Remission(部分寛解)
 nPR：nodular PR
 SD：Stable Disease(安定)
 PD：Progressive Disease(進行)
 a CRi 以上
 b 二項確率に基づく正確な割合の95%CI
 c PR 以上

4 無増悪生存期間* : 副次評価項目

観察期間中、増悪イベントがみられず、無増悪生存期間の中央値(50%PFS)は算出できなかった。

なお、観察期間の中央値は12.6ヵ月(範囲:2.6-21.7ヵ月)であった。

* 本剤の投与開始から、原疾患の進行、再発/再燃、又は死亡までの期間

5 全生存期間** : 副次評価項目

観察期間中、増悪イベントがみられず、全生存期間の中央値(50%OS)は算出できなかった。

なお、観察期間の中央値は12.6ヵ月(範囲:2.6-21.7ヵ月)であった。

** 本剤の投与開始から死亡までの期間

6 安全性 : 副次評価項目

副作用が10人全員(100.0%)に発現した。主な副作用は、CD4リンパ球減少10人(100.0%)、好中球数減少10人(100.0%)であった。重篤な副作用が2人(20.0%)に発現し、肺炎/細菌感染が1人、サイトメガロウイルス感染/胃腺癌が1人にみられた。投与中止に至った副作用が好中球数減少で1人(10.0%)に発現した。また、死亡例はみられなかった。

本試験における副作用の発現状況はp.85を参照。

2. 海外第3相臨床試験(02CLLⅢ試験)¹⁹⁾(海外データ)

19)社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(02CLLⅢ試験)

1 試験概要

目的: 治療が必要である未治療のB細胞性慢性リンパ性白血病患者(Binet分類による臨床病期B又はC)を対象に、奏効率と無増悪生存期間を指標とした一次治療としての有効性について、クロラムブシル^{*}に対する本剤の優越性を検証する。

試験デザイン: 多施設共同オープン無作為化並行群間試験

対象: 治療を必要とする未治療B細胞性慢性リンパ性白血病患者319人(Binet分類による臨床病期B又はC)

ベンダムスチン群: 162人、クロラムブシル群: 157人

主な選択基準: B細胞性慢性リンパ性白血病(CD5、CD23及びCD19及び/又はCD20を発現)と確定診断された75歳以下の未治療成人患者。Binet分類による臨床病期B又はCの治療が必要と判定された患者。

主な除外基準: Richter症候群又は前リンパ球性白血病への転換が認められる患者。

試験方法: ベンダムスチン塩酸塩又はクロラムブシルを以下の用法及び用量で4週間を1サイクルとして最大6サイクル投与した。

ベンダムスチン塩酸塩: 100mg/m²を1、2日目に30分間以上かけて静脈内投与。

クロラムブシル: 0.8mg/kgを1、15日目に経口投与。

評価項目: 主要評価項目—『National Cancer Institute-Working Group(NCI-WG)』の1996年基準²⁰⁾に従った奏効率、無増悪生存期間

副次評価項目—『NCI-WG』の1996年基準に従った完全寛解率、無増悪期間、奏効期間、全生存期間、Quality of life、安全性など

解析方法: 有効性は3回の中間解析を含む計4回の解析を実施した。主要評価項目の各中間解析では、まず総合効果の奏効率の検定を行い、その結果が統計学的に有意であった場合のみ、無増悪生存期間の検定を行うこととした。

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり(添付文書より一部抜粋)。

4. 効能又は効果

○慢性リンパ性白血病

6. 用法及び用量

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

※クロラムブシルは国内未承認薬である。

2 患者背景

患者背景項目		ベンダムスチン群、 人数(%)	クロラムブシル群、 人数(%)
	登録人数	162	157
	有効性解析対象人数 (Intent-to-treat population : ITT)	139	125
	安全性解析対象人数	154	144
性別	男性	98(63.6)	90(62.5)
	女性	56(36.4)	54(37.5)
WHO PS	0	105(68.2)	95(66.0)
	1	43(27.9)	44(30.6)
	2	3(2.0)	4(2.8)
	不明	3(2.0)	1(0.7)
年齢(歳)	平均値±S.D.	63.0±7.7	63.6±8.5
	中央値	63.0	66.0

S.D. : 標準偏差

表中の(%) は安全性解析対象人数に対する割合

3 奏効率* : 主要評価項目 <検証的な解析結果>

NCI-WGの1996年基準に従って判定した総合効果の奏効率は、ベンダムスチン群で67.6%(94/139人)、クロラムブシル群で39.2%(49/125人)であった(Binet分類で補正したCochran-Mantel-Haenszel検定: $p < 0.0001$) (表)。

■ Binet分類別の奏効率 : 主要評価項目

解析対象集団 : ITT

Binet分類	ベンダムスチン群 pts=139	クロラムブシル群 pts=125
病期B	70.4%(69/98人)	46.6%(41/88人)
病期C	61.0%(25/41人)	21.6%(8/37人)
合計	67.6%(94/139人)	39.2%(49/125人)
オッズ比 (95%信頼区間[CI])	0.3005 (0.1799-0.5020)	

pts : 被験者数

(独立評価委員会評価)

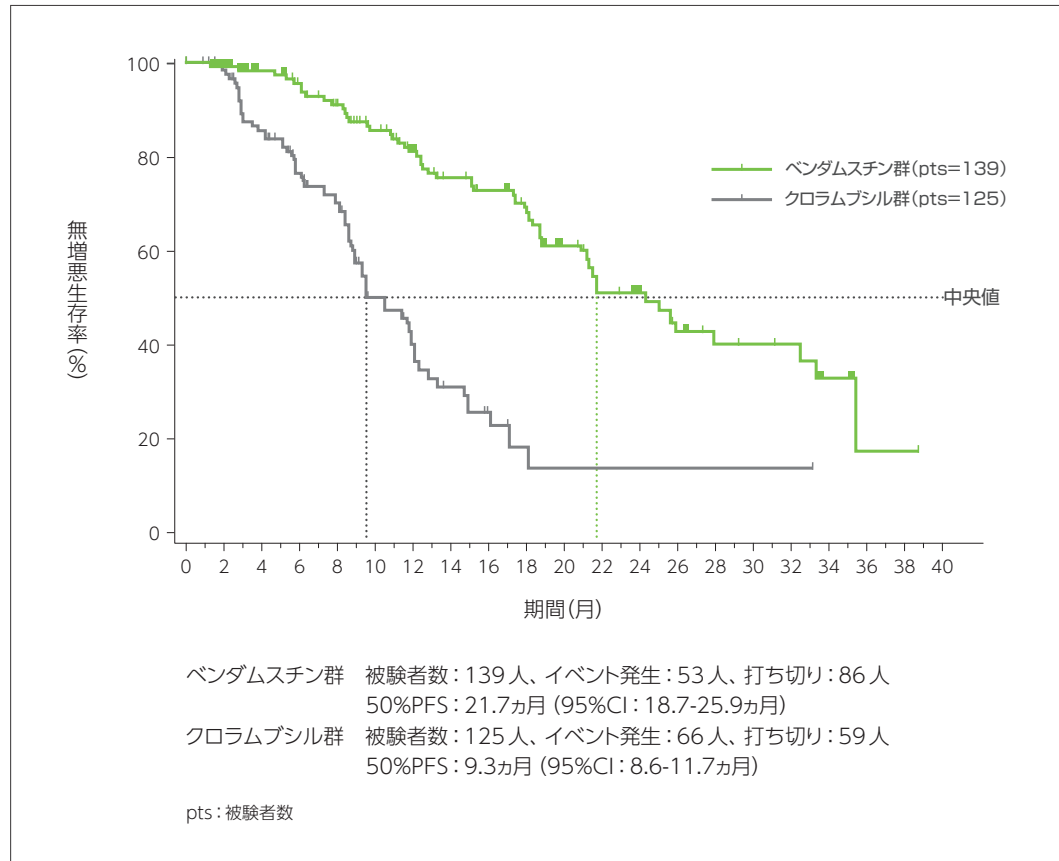
* 最良総合効果がCR、nPR又はPRと判定された症例の割合

4 無増悪生存期間：主要評価項目 <検証的な解析結果>**

無増悪生存期間の中央値(50%PFS)はベンダムスチン群で21.7ヵ月(95%CI: 18.7-25.9ヵ月)、クロラムブシル群で9.3ヵ月(95%CI: 8.6-11.7ヵ月)であった(Binet分類BとCを層とした層別Log-rank検定; $p < 0.0001$) (図)。

■ 無増悪生存期間：主要評価項目

解析対象集団：ITT



** 本剤の投与開始から、原疾患の悪化、再発 / 再燃、又は原疾患と関連する死亡までの期間

5 完全寛解率****：副次評価項目

NCI-WGの1996年基準に従って判定した総合効果の完全寛解率はベンダムスチン群で29.5%(41/139人)、クロラムブシル群で2.4%(3/125人)であった。

**** 最良総合効果がCRと判定された被験者の割合

6 安全性：副次評価項目

■ 有害事象のまとめ

	ベンダムスチン群、人数(%)	クロラムブシル群、人数(%)
安全性評価人数	154	144
有害事象発現人数	135(87.7)	113(78.5)
重篤有害事象発現人数	29(18.8)	17(11.8)
副作用発現人数	124(80.5)	90(62.5)
Grade3/4*の血液毒性	54(35.1)	27(18.8)
Grade3/4*の非血液毒性	64(41.6)	24(16.7)
感染症	62(40.3)	42(29.2)
毒性による中止又は中断	21(13.6)	8(5.6)

* NCI-CTC Version 2.0

■ 主な有害事象

	ベンダムスチン群、人数(%)	クロラムブシル群、人数(%)
血液毒性	90(58.4)	52(36.1)
血小板**	38(24.7)	29(20.1)
好中球**	43(27.9)	23(16.0)
ヘモグロビン**	38(24.7)	20(13.9)
白血球	30(19.5)	4(2.8)
リンパ球	10(6.5)	0(0.0)
非血液毒性		
全身症状	56(36.4)	33(22.9)
胃腸	49(31.8)	32(22.2)
皮膚	44(28.6)	24(16.7)
感染症/発熱性好中球減少症	41(26.6)	18(12.5)
肺	20(13.0)	18(12.5)
疼痛	17(11.0)	14(9.7)
代謝/臨床検査	24(15.6)	6(4.2)
神経	14(9.1)	14(9.7)
肝臓	14(9.1)	11(7.6)
心血管(一般)	16(10.4)	7(4.9)
アレルギー/免疫	15(9.7)	7(4.9)
筋骨格	7(4.5)	9(6.3)
腎/泌尿器	13(8.4)	3(2.1)

** NCI Working Group(1996)基準

重篤な有害事象がベンダムスチン群で29人(18.8%)、クロラムブシル群で17人(11.8%)に発現した。このうち、各群で1%以上に発現したものは、ベンダムスチン群では過敏症、肺炎各3人(1.9%)、嘔吐、腫瘍崩壊症候群、胸水各2人(1.3%)、クロラムブシル群では帯状疱疹 2人(1.4%)であった。投与の中止又は中断に至った有害事象がベンダムスチン群で21人(13.6%)、クロラムブシル群で8人(5.6%)に発現した。

死亡はベンダムスチン群で20人、クロラムブシル群で18人報告されたが、いずれの群も因果関係が否定された。

3. 副作用

■ 国内臨床試験(2012003試験)で発現した副作用(臨床検査値異常を含む)(承認時:シンバイオ製薬株式会社集計)

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	10			
発現例数	10	309	100.0	100.0
血液およびリンパ系障害	2	5	20.0	10.0
貧血	1	3	10.0	0.0
発熱性好中球減少症	1	2	10.0	10.0
心臓障害	1	1	10.0	0.0
動悸	1	1	10.0	0.0
胃腸障害	10	30	100.0	0.0
腹部不快感	1	3	10.0	0.0
便秘	7	8	70.0	0.0
口内乾燥	1	1	10.0	0.0
胃炎	1	1	10.0	0.0
悪心	8	13	80.0	0.0
口内炎	2	3	20.0	0.0
嘔吐	1	1	10.0	0.0
一般・全身障害および 投与部位の状態	6	24	60.0	0.0
疲労	2	2	20.0	0.0
倦怠感	5	14	50.0	0.0
末梢性浮腫	1	1	10.0	0.0
疼痛	1	1	10.0	0.0
発熱	2	6	20.0	0.0
免疫系障害	1	1	10.0	0.0
低γグロブリン血症	1	1	10.0	0.0
感染症および寄生虫症	4	7	40.0	10.0
結膜炎	2	2	20.0	0.0
サイトメガロウイルス感染	1	1	10.0	0.0
口腔カンジダ症	1	1	10.0	0.0
肺炎	2	2	20.0	10.0
細菌感染	1	1	10.0	10.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	10.0	0.0
注入に伴う反応	1	1	10.0	0.0
臨床検査	10	183	100.0	100.0
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	2	4	20.0	0.0
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	3	6	30.0	0.0
血中アルブミン減少	1	1	10.0	0.0
血中ビリルビン減少	1	1	10.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	10.0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	3	10.0	10.0
血中免疫グロブリンA減少	3	3	30.0	0.0
血中免疫グロブリンG減少	3	3	30.0	0.0
血中免疫グロブリンM減少	3	4	30.0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3	10.0	0.0
血中尿酸増加	1	1	10.0	0.0
CD4リンパ球減少	10	10	100.0	80.0
心電図QT延長	2	2	20.0	0.0

副作用 (MedDRA/J Version 18.0)	発現 例数	発現 件数	発現頻度(%)	
			全Grade	Grade3 以上
対象例数	10			
発現例数	10	309	100.0	100.0
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	2	3	20.0	0.0
ヘマトクリット減少	2	2	20.0	0.0
ヘモグロビン減少	2	5	20.0	0.0
リンパ球数減少	9	30	90.0	90.0
好中球数減少	10	41	100.0	80.0
血小板数減少	9	24	90.0	20.0
赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
網状赤血球数減少	2	2	20.0	0.0
体重減少	1	1	10.0	0.0
白血球数減少	9	30	90.0	70.0
血中アルカリホスファターゼ 増加	1	1	10.0	0.0
代謝および栄養障害	5	16	50.0	0.0
食欲減退	5	16	50.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	10.0	0.0
筋肉痛	1	1	10.0	0.0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	10.0	10.0
胃腺癌	1	1	10.0	10.0
神経系障害	4	6	40.0	0.0
体位性めまい	1	1	10.0	0.0
味覚障害	2	4	20.0	0.0
頭痛	1	1	10.0	0.0
精神障害	1	1	10.0	0.0
不眠症	1	1	10.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	6	40.0	0.0
咳嗽	1	1	10.0	0.0
鼻漏	1	1	10.0	0.0
上気道の炎症	1	2	10.0	0.0
口腔咽頭痛	2	2	20.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	16	60.0	10.0
ざ瘡様皮膚炎	1	1	10.0	0.0
紅斑	1	2	10.0	0.0
多形紅斑	1	1	10.0	0.0
癢汗	1	2	10.0	0.0
そう痒症	3	4	30.0	0.0
発疹	1	2	10.0	10.0
斑状丘疹状皮疹	3	4	30.0	0.0
血管障害	5	10	50.0	10.0
高血圧	2	3	20.0	10.0
静脈炎	2	2	20.0	0.0
血管痛	2	4	20.0	0.0
血管炎	1	1	10.0	0.0

副作用はMedDRA/J(ICH国際医療用語集日本語版)に準拠
GradeはCTCAE Version 4.0日本語訳JCOG版に準拠

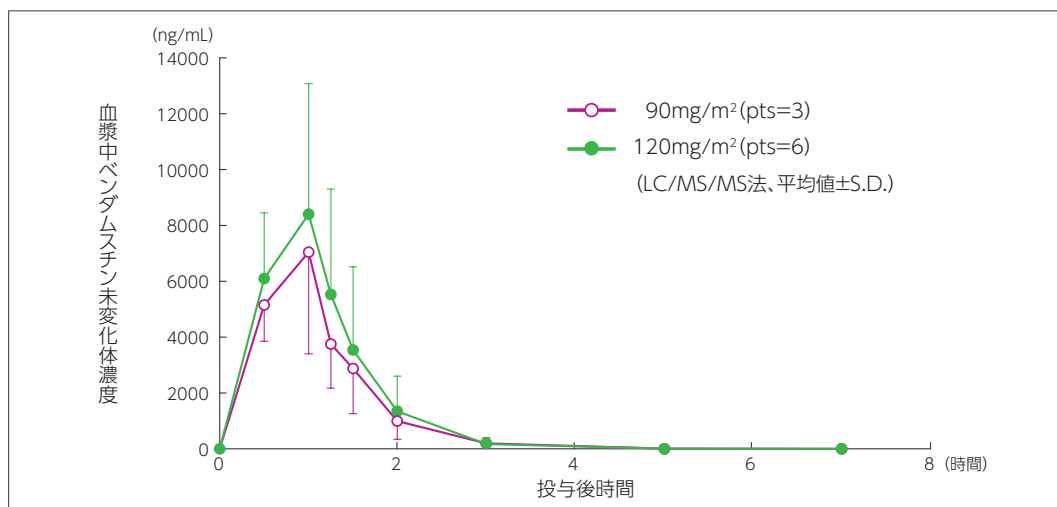
1. 血中濃度推移

1 単回投与

＜再発又は難治性の低悪性度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＞
 (国内第1相臨床試験-2006001試験)⁸⁾

日本人患者(再発又は難治性の低悪性度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)に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(図、表)。

■ 単回投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移(日本人データ、2006001試験)



■ 日本人患者における薬物動態パラメータ(2006001試験)

Dose (mg/m ²)	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90 (pts=3)	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120 (pts=6)	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値± S.D.)

t_{1/2}: 血漿中消失半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 血漿中濃度時間曲線下面積、V_z: 分布容積、CL: クリアランス

pts: 被験者数

注: 再発又は難治性の低悪性度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における本剤の承認用量は120mg/m²である。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

(国際共同第2相試験-2010001試験)¹⁴⁾

日本人及び韓国患者にDay 1にリツキシマブ375mg/m²を静脈内投与し、Day 2及び3に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

■ 日本人及び韓国患者における薬物動態パラメータ(リツキシマブ併用)(2010001試験)

Dose (mg/m ²)	国	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{all} (ng・h/mL)
120	日本	9	0.39 ±0.10	1.0 ±0.0	8,365.82 ±3,522.73	10,394.39 ±5,368.77
	韓国	4	0.48 ±0.18	0.9 ±0.3	8,095.99 ±4,339.74	9,218.56 ±6,696.81

(平均値±標準偏差)

t_{1/2}: 血漿中消失半減期、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{all}: 血漿中濃度時間曲線下面積

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 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
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○ 抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○ 未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○ リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈外国人データ〉

2 併用薬の影響

1) リツキシマブのベンダムスチンの薬物動態に対する影響

(国内第1相試験及び国際共同第2相試験)^{8, 14)}

ベンダムスチン単剤投与試験(2006001試験)とリツキシマブ併用試験(2010001試験)で得られたC_{max}及びAUC値の平均値は、120mg/m²投与で同様であった。

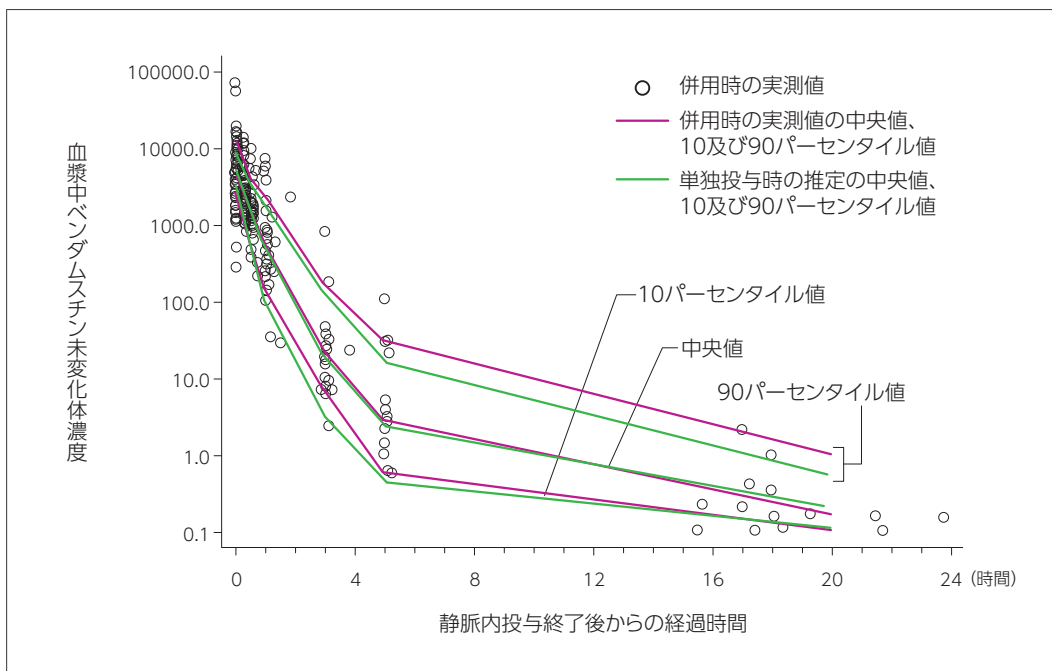
(外国人のデータ：海外第3相臨床試験)²¹⁾

21) Darwish B. S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 73., 1119(2014)
本試験はテバ社の資金提供により実施した。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に、ベンダムスチン90mg/m²/日をDay 1及び2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与する試験において、52人のベンダムスチン血漿中濃度、21人のリツキシマブ血漿中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を実施した。

リツキシマブ併用時のベンダムスチン未変化体血中濃度の中央値、10及び90パーセンタイル値の推移は、ベンダムスチン単剤投与後の母集団薬物動態解析モデルをもとに推定したベンダムスチン未変化体血漿中濃度の中央値、10及び90パーセンタイル値の推移とほぼ一致した(図)。

■ リツキシマブ併用時と単剤投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度の推移



また、ベンダムスチンのクリアランスの推定値を比較したところ、リツキシマブ併用時のクリアランスの中央値は32.9L/h(49人)、単剤投与時のクリアランスの中央値は31.8L/h(78人)であり、両群に有意差は認められなかった($p>0.93$ 、Wilcoxon符号順位検定)。

2)リツキシマブのクリアランスに対するベンダムスチンの影響

(外国人のデータ：海外第3相試験)²¹⁾

本試験でのリツキシマブ投与終了時の血中濃度は既報の値と比べて低値[既報の加重平均値と比べて54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (24%)低値]であったが、ベンダムスチン併用下での24時間後[45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (30%)低値]、7日後[35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (53%)低値]の血中濃度は既報と同様な推移を示し、ベンダムスチンはリツキシマブのクリアランスに影響を与えないと考えられた。

〈外国人データ〉
3 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態²⁾

(外国人のデータ：海外第1相臨床試験)

外国のがん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%-70%)又は腎機能障害(クレアチンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(表)。

■ 肝機能又は腎機能障害者における単回投与時の薬物動態パラメータ(外国人のデータ、98B03試験)

	t _{1/2} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→t} (ng・hr/mL)
肝・腎機能正常 (pts=12)	28.2 ±15.9	29.6 ±7.2	10780 ±7024	11654 ±10590
肝機能障害 ^{注1} (pts=12)	26.9 ±7.6	29.6 ±4.0	9893 ±3335	8868 ±4260
腎機能障害 ^{注2} (pts=12)	26.4 ±6.4	31.3 ±10.0	9749 ±2542	8013 ±3404

(平均値±S.D.)

注1：総ビリルビン0.5-2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5人を含む、クレアチンクリアランスが9.05-35.73mL/minの患者

 t_{1/2}：血漿中消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0→t}：血漿中濃度時間曲線下面積

pts：被験者数

トレアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントリン細胞リンパ腫
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量
<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

- 抗CD20抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントリン細胞リンパ腫>

- 未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

- リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休業する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休業する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意より抜粋
9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈外国人データ〉

4 加齢による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度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を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上のサブグループに分けて本剤の薬物動態パラメータを比較した。その結果、サブグループ間でAUC及びC_{max}に差は認められなかった(表)。

■ 年齢層別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩のC_{max}及びAUC(外国人のデータ、SDX-105-03試験)

年齢層	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
16-64歳(pts=54)	5928.41±1473.61	13649.58±4909.64
65-74歳(pts=15)	5904.77±1485.40	14130.89±4446.29
75歳以上(pts=9)	5751.78±543.22	13815.16±2255.13

(平均値± S.D.)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積

〈外国人データ〉

5 体表面積による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度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を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について体表面積の四分位値別のサブグループに分けて本剤の薬物動態パラメータを比較した。体表面積の増加に伴う曝露量の増加はみられなかった(表)。

■ 体表面積の四分位値別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩のC_{max}及びAUC(外国人のデータ、SDX-105-03試験)

体表面積	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
最小値～第1四分位値 (1.33m ² -1.795m ²) pts=19	5167.38±1180.70	12617.63±4063.50
第1四分位値～中央値 (1.795m ² -2.00m ²) pts=22	5615.53±1067.02	13258.44±3978.72
中央値～第3四分位値 (2.00m ² -2.20m ²) pts=23	6298.58±1679.39	14806.19±6013.08
第3四分位値～最大値 (2.20m ² -2.72m ²) pts=14	6705.90±992.64	14386.71±2930.45

(平均値± S.D.)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積

pts: 被験者数

トリアキシンの特定の背景を有する患者に関する注意は以下のとおり。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

〈外国人データ〉

6 性別による影響¹¹⁾

再発又は難治性の低悪性度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を対象とした海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)では、薬物動態評価対象となった78人について性別で本剤の薬物動態パラメータを比較した。AUC及びC_{max}に性差は認められなかった(表)。

■ 性別による第1サイクル投与(本剤120mg/m²を30分点滴静注×2日間)におけるベンダムスチン塩酸塩のC_{max}及びAUC(外国人のデータ、SDX-105-03試験)

性別	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・hr/mL)
男性(pts=50)	5962.56±1348.45	13495.97±3915.06
女性(pts=28)	5798.00±1478.23	14234.94±5567.41

(平均値±S.D.)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積
pts: 被験者数

トリアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 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
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量
<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントル細胞リンパ腫>

○未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

2. 分布

1 血漿蛋白結合率(*in vitro*、外国人のデータ)²³⁾

ヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro* 試験で約94-96%であり、 α_1 酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80-92%)への結合率が高かった。

2 血液-脳関門通過性(参考: ラット及びイヌ)^{24, 25)}

雄ラットに ^{14}C ベンダムスチンを3mg/kg単回静脈内投与したときの、脳内の放射能濃度は5分後に最高濃度(0.187 $\mu\text{g salt equiv/g}$)を示した。そのときの血液中の放射能濃度は8.575 $\mu\text{g salt equiv/g}$ であった。

雌雄ビーグル犬に ^{14}C ベンダムスチン3.3mg/kg(3.7MBq 又は100 μCi /個体)を30分間かけて単回静脈内持続投与したときの、投与1、24、48、168時間後の脳内の放射能濃度はいずれも定量限界以下(<0.02 $\mu\text{g equiv/g}$)であった。

3 その他の組織への移行性(参考: ラット)²⁶⁾

Lister Hooded系ラット(有色)に ^{14}C ベンダムスチンを3mg/kg単回静脈内投与したとき、投与後5分に大半の組織で平均放射能の最高値が認められた。その時間では、腎臓及び肝臓の放射能が最高であった(血液6.43 $\mu\text{g salt equiv/g}$ に対して、腎臓34.23 $\mu\text{g salt equiv/g}$ 、肝臓18.62 $\mu\text{g salt equiv/g}$)。放射能は広く分布し、その後、全組織から急速に消失した。メラニン(有色皮膚や眼球血管膜)に対する選択的な結合は認められず、関門組織(精巣及び脳)への顕著な取り込みも認められなかった。

3. 代謝

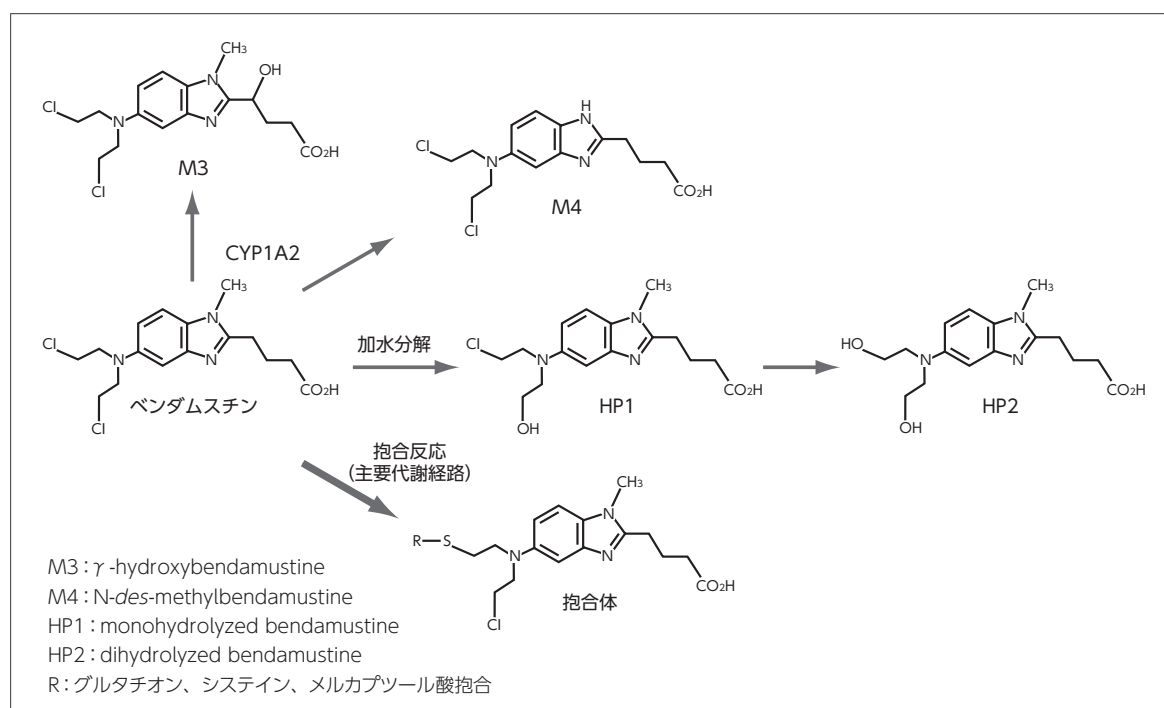
1 代謝部位及び代謝経路(外国人のデータ)^{27, 28)}

本剤は、主としてグルタチオン抱合、システイン抱合、そしてメルカプツール酸抱合の代謝経路を経て代謝されると推定されている。

2 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*、海外非臨床試験)^{29, 30)}

ヒト肝ミクロソームを用いて*in vitro*試験で検討した結果、主要代謝物であるM3及びM4は主としてCYP1A2により酵素的に生成することが確認された。しかし、*in vitro*試験でのクリアランスの多くは非酵素的な加水分解によるものであった(図)。

■ ベンダムスチンの推定代謝経路



3 代謝物の活性の有無及び比率^{8, 30)}

1) 代謝物の活性の有無(*in vitro*、海外非臨床試験)

ベンダムスチン未変化体及び代謝活性物M3、M4のヒトリンパ腫細胞株(SU-DHL-1、SU-DHL-9、Daudi)及びヒト末梢血リンパ球に対する細胞増殖抑制作用を比較すると、M3(γ -hydroxybendamustine)は未変化体とほぼ同じ(約1-1/2)で、M4は未変化体の約1/5-1/15であった。

2) 代謝物の比率(国内第1相臨床試験)

日本人患者(再発又は難治性の低悪性度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)に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの血漿中ベンダムスチン代謝活性物(M3、M4)の平均AUCは、90mg/m²/日でM3は未変化体の4.3%、M4は0.9%であった。120mg/m²/日でM3は未変化体の6.3%、M4は1.2%であった。

注：本剤の承認された1回用量は120mg/m²(体表面積)である

4. 排泄

〈外国人データ〉

1 排泄部位及び経路³¹⁾

31) Dubbelman A.-C. et al. : Drug R D., 13, 17(2013)
本試験はテバ社の資金提供により実施した。

尿及び糞中に排泄される。

2 排泄率^{31, 32, 33)}

32) Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010)
本試験はシンバイオ製薬株式会社の資金提供により実施した。

(国内第1相臨床試験)

未変化体並びにその代謝物M3及びM4の24時間尿中排泄率は、本剤90mg/m²/日群では、それぞれ投与量の3.7%、0.3%及び0.1%であった。120mg/m²/日群では、それぞれ、1.6%、0.2%及び0.1%であった。

(外国人のデータ：海外第1相臨床試験-C18093/1039/PK/NL試験)

6名の再発難治固形がん患者を対象に[¹⁴C]ベンダムスチン120mg/m²を60分静脈注射投与したとき、投与終了168時間後までに放射能は尿中に45.5%排泄され、25.2%が糞中に排泄された。

(外国人のデータ：海外第1相臨床試験-BE04試験)

胆管癌患者6人において、本剤140mg/m²/日、単回投与後(第1サイクル)のベンダムスチン塩酸塩及び代謝物の血漿中薬物動態、尿中排泄及び胆汁中排泄を評価した結果、ベンダムスチン塩酸塩の尿中排泄率は4.88%、代謝物(HP1、HP2、M3及びM4)の尿中排泄率は5.41%であり、全体では10.29%であった。また、ベンダムスチン塩酸塩並びに代謝物HP1、HP2、M3及びM4の胆汁中排泄率は、高度な肝機能障害を有する患者を除外した場合、それぞれ0.03%、0.08%、0.01%、0.01%及び0.05%であり胆汁中排泄はわずかであった。

注：本剤の承認された効能又は効果は「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」、「慢性リンパ性白血病」である。

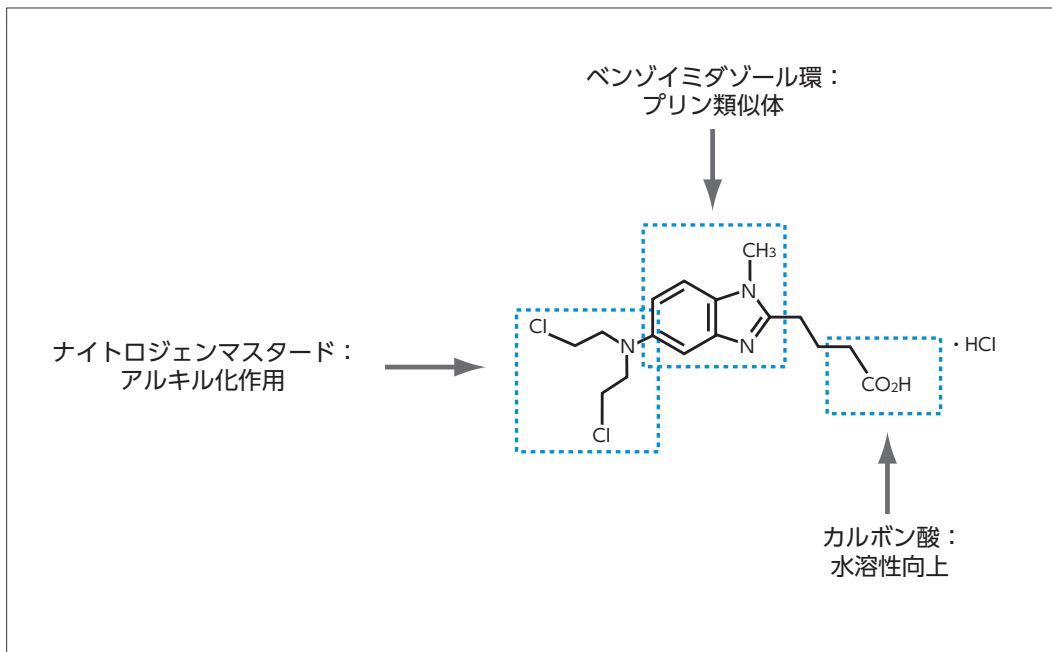
Abstract

Bendamustine is a cytotoxic agent with a novel mechanism of action. This phase I, dose-escalation study evaluated the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of bendamustine in Japanese patients with relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) or mantle cell lymphoma (MCL) without major organ dysfunction. Bendamustine 90 or 120 mg/m² (dose escalation) was administered intravenously over 60 min on days 1 and 2 every 3 weeks for up to three cycles. Nine patients (eight indolent B-NHL and one MCL) received per-protocol treatment, three at 90 mg/m² and six at 120 mg/m². No dose-limiting toxicities were observed; thus, the maximum-tolerated dose was not reached. Grade 3/4 hematologic toxicities were neutropenia (33%) and leukopenia (33%). Non-hematologic toxicities were grade 1/2 and included gastrointestinal events and fatigue. Peak plasma concentrations of bendamustine occurred near the end of infusion in both dose groups and were equivalent to therapeutic concentrations observed *in vitro*. Bendamustine was rapidly eliminated, with a mean elimination half-life (*t*_{1/2}) of 29 min. Plasma concentrations of active metabolites M3 and M4 were approximately 4 and <1% of the plasma concentration of the parent molecule, with *t*_{1/2} of 42 and 33 min, respectively. Two unconfirmed complete responses and six partial responses were observed for an overall response rate (ORR) of 89%. The recommended dose for this schedule in phase II trials is 120 mg/m². The acceptable safety profile and high ORR warrant further investigation of bendamustine in relapsed or refractory indolent B-NHL and MCL. (ClinicalTrials.gov ID: NCT00389051). (*Cancer Sci* 2010; 101: 2054-2058)

1. ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能

ベンダムスチン塩酸塩は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン類似体作用を期待して1960年代初めに旧東ドイツで創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である(図)。

■ ベンダムスチン塩酸塩の化学構造と各官能基の機能



トレアキシンの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

4. 効能又は効果

- 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントリン細胞リンパ腫
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

<低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

- 抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<マントリン細胞リンパ腫>

- 未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

- リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<慢性リンパ性白血病>

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

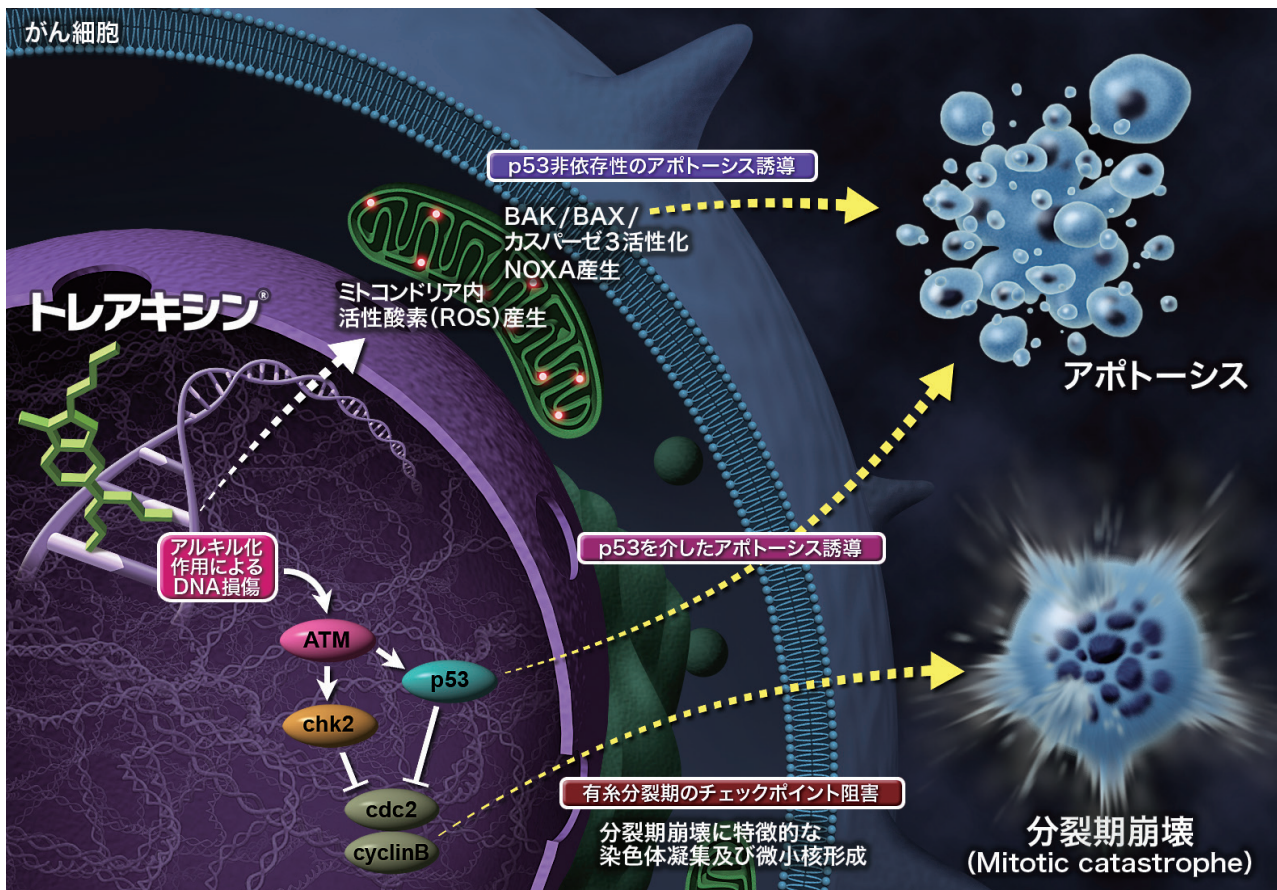
<腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置>

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

2. 作用機序

35)Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)
本文献の著者にセファロン社関連会社の社員が含まれる。

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し³⁴⁾、p53依存性^{35, 36)}及び非依存性^{37, 38)}のアポトーシスを誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導³⁵⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。また、各種薬剤耐性細胞に対しても増殖抑制作用を示す³⁹⁾。



(イメージ図)

1 p53依存性・非依存性なアポトーシスの誘導 (*in vitro*)^{36, 37)}

ベンダムスチン塩酸塩は、多発性骨髄腫由来NCI-H929、RPMI-8226、OPM-2及びU266細胞株において、ATM-Chk2-Cdc2及びATM-p53-p21シグナル経路を活性化し、細胞周期をG2/M期に停止させ、アポトーシスを誘導した。また、慢性リンパ性白血病及びマントル細胞リンパ腫患者由来細胞において、p53の変異に関わらず、活性酸素種(ROS)を生成し、Noxaの発現量の増加、BAK、BAX及びカスパーゼ3の活性化を介して、アポトーシスを誘導した。

2 有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導 (*in vitro*)³⁵⁾

ベンダムスチン塩酸塩は、カスパーゼ阻害剤zVAD-fmkで前処理したドキシルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7/ADR細胞株において、分裂期崩壊に特徴的な染色体凝集及び微小核形成を誘導した。

3 アルキル化作用における特異性：DNA断片化と修復機構の特徴 (*in vitro*)^{34, 35)}

35) Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)
 本文献の著者にセファロン社関連会社の社員が含まれる。

- 1) ベンダムスチン塩酸塩及びメルファラン、シクロホスファミド活性代謝物、カルムスチン(各薬剤の濃度はIC₅₀値)についてDNA断片化を検討したところ、ベンダムスチン塩酸塩は他剤と比較して短時間で大量にDNA二本鎖を切断し、しかも長時間持続した。
- 2) ヒトNHL由来SU-DHL-1細胞株におけるベンダムスチン塩酸塩及びシクロホスファミド活性代謝物のIC₅₀値に対するDNA修復に関する阻害剤の影響を検討した。ベンダムスチン塩酸塩のIC₅₀値は、DNA修復酵素アプリニック/アピリミジニックエンドヌクレアーゼの阻害剤のmethoxyamineの存在下で1/4に減少したが、シクロホスファミド活性代謝物では影響がみられなかった。一方、DNA修復酵素のO⁶-アルキルグアニン-DNAアルキルトランスフェラーゼの阻害剤O⁶-benzylguanineの存在下では、ベンダムスチン塩酸塩は影響を受けなかったが、シクロホスファミド活性代謝物では1/2に減少した。この結果からベンダムスチン塩酸塩によるDNA切断が他のアルキル化剤と異なる修復機構で修復されていることが示唆された。

4 各種薬剤耐性腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)³⁹⁾

ベンダムスチン塩酸塩の薬剤耐性細胞への影響をドキシソルビシン耐性ヒト乳癌由来MCF-7 Ad2000細胞株(P-糖タンパク質(P-gp)過剰発現)、ミトキサントロン耐性MCF-7 AdVp細胞株(mitoxantrone-resistance protein/breast cancer-resistance protein [MXR/BCRP]過剰発現)、エトポシド耐性MCF-7 VP細胞株(多剤耐性タンパク質 [MRP]過剰発現)、メトトレキサート耐性MCF-7 MTX細胞株(ジヒドロ葉酸還元酵素 [DHFR]高含量)、メトトレキサート耐性ヒト急性リンパ性白血病由来CCRF-CEM細胞株(還元型葉酸キャリアー [RFC]欠失)、パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来1A9PTX10細胞株(βチューブリン遺伝子に点変異)、及びドキシソルビシン耐性マウスリンパ球由来D65 Res細胞株(P-糖タンパク質過剰発現)を用いて検討し、耐性細胞株及びその親株のIC₅₀値から相対的耐性値(耐性細胞株におけるIC₅₀値/親株におけるIC₅₀値)を算出した。ベンダムスチン塩酸塩及びドキシソルビシンのMCF-7 Ad2000細胞株に対する相対的耐性値は7.6及び272であり、ベンダムスチン塩酸塩及びミトキサントロンのMCF-7 AdVp細胞株に対する相対的耐性値は8.4及び94であった。P-糖タンパク質又はMXR/BCRP過剰発現株に対して抗腫瘍効果の低下が認められたものの、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値は他剤と比べて小さかった。また、MRP、DHFR、RFC及びβチューブリン等の薬剤耐性機構では、ベンダムスチン塩酸塩の相対的耐性値に影響を与えなかった。以上より、P-糖タンパク質及びMXR/BCRPの発現によりベンダムスチン塩酸塩の腫瘍増殖抑制作用が減弱する可能性はあるものの、他の抗悪性腫瘍剤との交差耐性を持つ可能性は低いと考えられた。

3. 薬理作用(*in vitro*)^{40, 41, 42)}

<再発又は難治性の低悪性度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>

ベンダムスチン塩酸塩は、低感受性を示すことが報告されている腫瘍細胞株(COLO205、Jurkat)において50 μ M以上のIC₅₀値を示したのに対して、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)では、5 μ M-15.7 μ Mの低いIC₅₀値を示したことから、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)に対して比較的低濃度で増殖抑制効果を発揮することが確認された。

■ 腫瘍細胞株に対するベンダムスチン塩酸塩の増殖抑制作用(*in vitro*)

細胞株	IC ₅₀ (μ M)
DOHH-2	15.7
KARPAS-422	151.6
Z-138	5.0
REC-1	12.6
COLO205	64.6
Jurkat	50.5

各n=1

<再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

*in vitro*抗腫瘍作用として、ToledoヒトDLBCL細胞に対する細胞傷害性を検討した。ベンダムスチンは用量依存性の細胞傷害性を示し、IC₅₀値は20.1 μ Mであった。

<慢性リンパ性白血病>

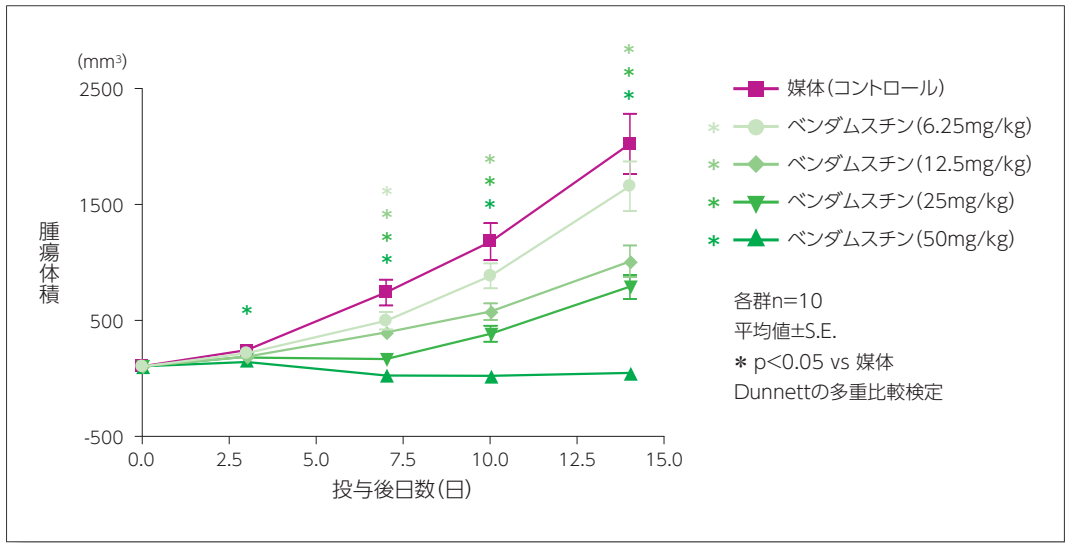
ヒト慢性B細胞性白血病細胞株HG-3及び前リンパ球性白血病細胞株JVM-3に対して濃度依存的な細胞傷害性を示し、72時間培養後のIC₅₀値はそれぞれ22.5 μ M及び31.1 μ Mであった。

4. 抗腫瘍効果(マウス)^{40, 41, 42}

<再発又は難治性の低悪性度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>

重症複合免疫不全(SCID)マウスにDOHH-2細胞株を皮下移植後、腫瘍体積が85-160mm³に達した日(Day1)及びDay2に、ベンダムスチン塩酸塩6.25、12.5、25又は50mg/kgを1日1回(計2回)静脈内投与し腫瘍体積を測定したところ、ベンダムスチン塩酸塩に用量依存的な腫瘍増殖の抑制作用が認められた。

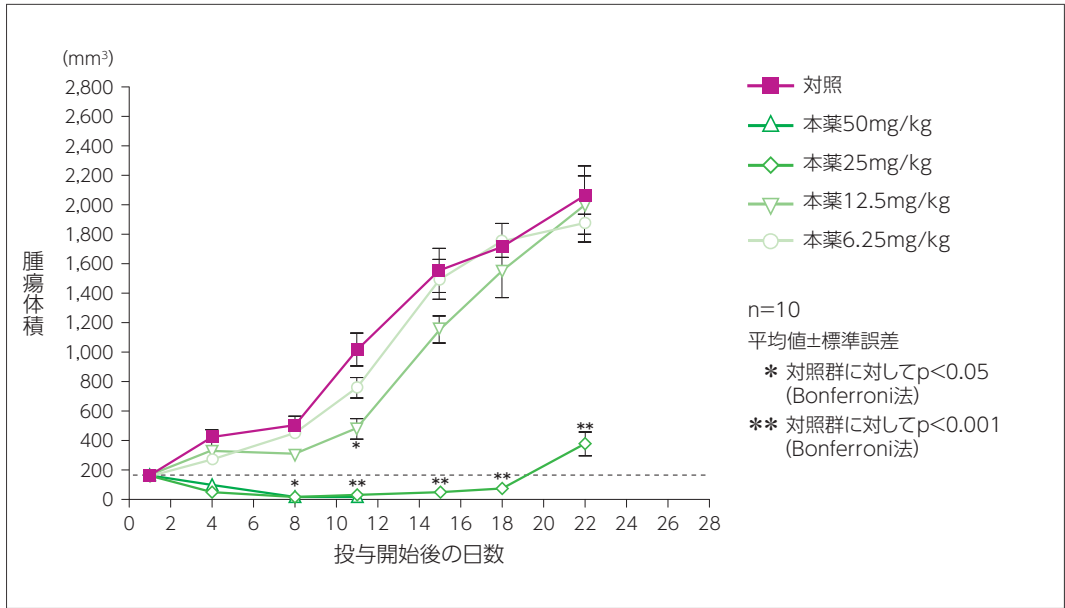
■ DOHH-2異種移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)



<再発又は難治性の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫>

*in vivo*モデルとしてToledoヒトDLBCL細胞異種移植マウスにおいて、ベンダムスチン6.25、12.5、25及び50mg/kg/日の2日間静脈内投与は、用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示し、T/Cはそれぞれ81.2%、87.3%、16.0%及び1.3%であった。

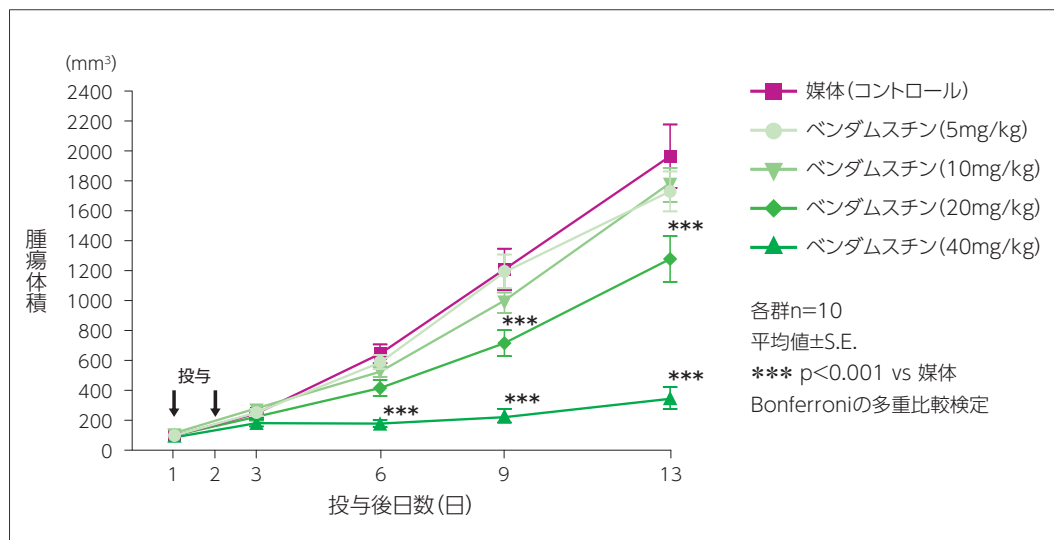
■ Toledo細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおける抗腫瘍効果(マウス)



<慢性リンパ性白血病>

SCID BeigeマウスにHG-3細胞株を皮下移植後、腫瘍体積が102-109mm³に達した日(Day1)及びDay2に、ベンダムスチン塩酸塩5、10、20又は40mg/kgを1日1回(計2回)静脈内投与し腫瘍体積を測定したところ、用量依存的な腫瘍増殖の抑制作用が認められた。

■ HG-3異種移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)



■ 安全性薬理試験

評価項目	動物種又は系 (投与経路)	投与量	結果
中枢神経系 ⁴³⁾	ラット(iv)	25、50、100 (mg/kg)	25mg/kgの雌1匹に運動失調及び振戦がそれぞれ認められ、最高用量(100mg/kg)の全例で嗜眠がみられた。
心血管系 44、45、46、47)	イヌ摘出プルキンエ 線維 [<i>in vitro</i>]	1.5、4.5、7.5 (μ g/mL)	活動電位パラメータ(振幅、静止電位、最大脱分極速度、活動電位持続時間[APD ₅₀ 、APD ₇₀ 及びAPD ₉₀])に有意な影響はみられなかった。また、早期後脱分極は認められなかった。
	hERG-1カリウム チャンネル発現HEK 293細胞[<i>in vitro</i>]	2、20、200 (μ M)	20及び200 μ MでhERGカリウム電流を用量依存的に阻害した。
	イヌ(iv)	1.65、3.3、6.6 (mg/kg)	最高用量(6.6mg/kg/日)は、心電図に影響を及ぼさなかった。
	麻酔ネコ(iv)	5、10、15、20 (mg/kg)	投与直後に平均35mmHg(10及び15mg/kgで10-30mmHg、20mg/kgで20-60mmHg)の血圧低下がみられた。また高用量ほど長時間にわたり持続的に血圧低下が観察された。
呼吸器系 ⁴⁷⁾	麻酔ネコ(iv)	10、20 (mg/kg)	10及び20mg/kgで呼吸数が増加した。最高用量(20mg/kg)のみ、呼吸数低下により呼吸停止に至った。
腎/泌尿器系 ⁴⁸⁾	ラット(iv)	15、20、25 (mg/kg)	最高用量(25mg/kg)で電解質バランスへの影響がみられるとともに、糸球体濾過への遅発性の影響も認められた。

1. 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)^{43, 49)}

動物種	性別	投与方法・経路	概略の致死量	最大非致死量 又は最大耐量
ラット	雄	単回・iv	50mg/kg	25mg/kg
	雌	単回・iv	25mg/kg	<25mg/kg
イヌ	雌雄	漸増法・iv (3-5日間投与)		9.9 mg/kg

1 ラット

雌雄各群5例のHsd:SD系ラットに25、50、100mg/kgのベンダムスチン塩酸塩を単回静脈内投与した。100mg/kg投与群で雄4/5例、雌5/5例、50mg/kg群で雄1/5例、雌5/5例、25mg/kg群で雄0/5例、雌1/5例が死亡した。観察された症状は立毛、眼・鼻周囲に分泌物に起因する痂皮様物質の付着、嗜眠、流涙、運動失調、下痢、虚脱、振戦などであった。以上より、概略の致死量は雄では50mg/kg、雌では25mg/kgであり、最大非致死量は雄では25mg/kgであったが、雌では25mg/kg未滿と判断した。

2 イヌ

雌雄各1例のビーグル犬に3.3から13.2mg/kg/dayのベンダムスチン塩酸塩を3日間連日(1回30分間)投与した。6.6mg/kg/dayから13.2mg/kg/dayの投与で嘔吐、赤色便、行動抑制などの症状が観察された。また6.6mg/kg/dayでの5日間連日(1回30分間)投与でも、投与後4日目以降で同様の毒性症状が発現した。これらの症状は胃腸障害とこれに伴う一般状態の悪化によるものと推定されたが、7~10日の休薬で回復した。これらの成績より最大耐量は9.9mg/kg/dayと判断した。

2. 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

1 ラット15週間間歇点滴静脈内投与試験⁵⁰⁾

ベンダムスチン塩酸塩を3日間連日(1回30分間)投与したあと18日間の休薬期間の合計21日を1サイクルとし、5サイクルにわたり投与した。それぞれの投与サイクルの投与量は5、10及び15mg/kg/日とした。主要な所見は、用量相関的に観察された体重、白血球、リンパ球、網状赤血球数の減少、腎臓尿細管上皮の巨大核の出現、変性壊死であった。無毒性量は5mg/kg/日未滿と判断した。なお、用量制限毒性は腎臓の変性壊死であり、本所見が認められなかった10mg/kg/日が反復投与での最大耐量と判断した。

2 イヌ15週間間歇点滴静脈内投与試験⁴⁶⁾

ビーグル犬にベンダムスチン塩酸塩を4日間(1回30分間)投与したあと31日間の休薬期間の合計35日を1サイクルとし、3サイクルにわたり投与した。それぞれの投与サイクルの投与量は1.65、3.3及び6.6mg/kg/日とした。6.6mg/kg/日を投与した例には衰弱する個体がみられたのでこの群全例を安楽死させた。1.65及び3.3mg/kg/日の投与では摂餌量の低下と嘔吐、水様便が散発的に観察され、リンパ球数の用量相関的な減少、これに伴う総白血球数の減少も観察された。最大耐量は死亡と重篤な消化管傷害がみられなかった3.3mg/kg/日と判断した。

3. 生殖発生毒性試験(ラット)

1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵¹⁾

SDラット(1群:雌雄各25例)にベンダムスチン塩酸塩0、2.5、7.5及び12.5mg/kg/日を2日間(1回30分)投与したあと5日間の休薬期間の合計7日間を1サイクルとして、雄には交配前5週間から交配期間を経て剖検4-5日前まで、雌には交配前3週間から妊娠11日目まで静脈内投与した。7.5及び12.5mg/kg/日では精巣上体及び精巣上体尾部の重量の減少が観察され、12.5mg/kg/日で着床前胚損失率の高値、7.5及び12.5mg/kg/日で着床後胚損失率の高値並びに生存胎児及び同腹児当たり平均生存胎児数の減少がそれぞれ観察された。生殖・胚毒性における無毒性量(NOEL)は2.5mg/kg/日と判断した。

2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁵²⁾

妊娠SDラット(1群:25例)にベンダムスチン塩酸塩0、2.5、5、7.5及び12.5mg/kg/日を妊娠7、8、14及び15日、分娩後7、8、14及び15日の計8回反復静脈内投与した。母動物への影響として、2.5mg/kg/日以上で白血球数及びリンパ球数の低下、並びに病理組織学的所見に関連する腎臓相対重量の増加、7.5mg/kg/日以上で摂餌量の減少並びに体重増加抑制、12.5mg/kg/日で好塩基球数の低下と網状赤血球数及び好中球数の増加が観察された。一方、母動物の平均妊娠期間、平均着床痕及び着床後胚損失数、及び分娩プロセスは、いずれの用量レベルでも影響を受けなかった。F1出生児では、12.5mg/kgで離乳期の体重低下が観察された。F2出生児では影響はみられなかった。以上より、母動物への全身毒性に関するNOELはベンダムスチン2.5mg/kg/日未満、F1出生児では7.5mg/kg/日、F2出生児では12.5mg/kg/日と判断した。

4. その他の特殊毒性 (*in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)

1 遺伝毒性試験^{43, 53, 54)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット骨髄を対象とした *in vivo* 小核試験を実施した。復帰突然変異試験で陽性と判定された。また、染色体異常試験の S9mix 存在下 (代謝活性化)、S9mix 非存在下 (非活性化) の双方で染色体異常誘発能を有することが示唆された。さらに小核試験の結果も陽性であった。

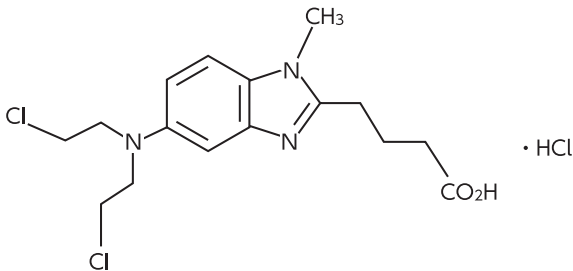
評価項目	系・動物種	判定
復帰突然変異試験	細菌	陽性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	陽性
小核試験	ラット	陽性

2 局所刺激性試験⁵⁵⁾

ウサギの耳介血管の静脈周囲又は動脈内に種々の濃度のベンダムスチン塩酸塩を単回投与し、局所刺激性を検討した結果、静脈周囲投与、動脈内投与でベンダムスチン塩酸塩の刺激性が認められた。

3 がん原性試験⁵⁶⁾

本剤はアルキル化作用をもち、「広く著効を示し延命効果が著しい場合、あるいは腫瘍摘出後の患者に対し補助化学療法や維持・緩解療法として長期使用の可能性」が考えられる抗腫瘍剤には該当しないことから GLP 試験は実施していない。しかし、通常のがん原性試験とは異なる試験デザインではあるが、AB/Jena 系マウスにベンダムスチン塩酸塩 12.5 又は 25mg/kg/日を 4 日間反復腹腔内投与、62.5mg/kg/日を 4 日間反復経口投与し動物が死亡するまで観察した結果、腹腔内投与では線維形成性腹膜炎のため、マウスの寿命は短縮した。4 日間連日 62.5mg/kg/日を反復投与したマウスでは肺腺腫、細網肉腫、乳癌の増加がみられ、平均生存期間は 58 週間であり、腫瘍発現の増加がみられた。

一般名	(1)和名(命名法) ベンダムスチン塩酸塩(JAN) (2)洋名(命名法) Bendamustine hydrochloride(JAN) bendamustine(INN) (3)ステム 不明
化学名(命名法) または本質	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride(IUPAC)
構造式 又は示性式	
分子式	$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$
分子量	394.72
性状	ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。
溶解性	ベンダムスチン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性(20℃) ベンダムスチン塩酸塩は、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

製剤学的事項

1. 製剤の各種条件下における安定性

■ 製剤の安定性

<点滴静注用25mg>

試験	保存条件	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^a	25℃ /60% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3、6、9、12、18、24、30及び36ヵ月	すべて規格内であった。
中間的試験 ^a	30℃ /60% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3、6、9、12、18及び24ヵ月	すべて規格内であった。
加速試験 ^a	40℃ /75% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3及び6ヵ月	すべて規格内であった。
光 ^b	Suntester (ヘレウス社製) を250W/m ² に調整 (約23時間後には総照度は120万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは200W・hr/m ² 以上)	光	無色ガラスバイアル (密栓)、褐色ガラスバイアル (密栓)	12、24、48及び72時間	いずれの場合も光の影響を受け、無色ガラスバイアル中では、光の影響を著しく受け、非常に不安定であり、類縁物質の増加及び含量の低下が見られた。

a 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、平均質量、無菌、溶解時間、含量

b 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、含量

社内資料

<点滴静注用100mg>

試験方法	保存条件	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^a	25℃ /60% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3、6、9、12、18、24、30及び36ヵ月	すべて規格内であった。
中間的試験 ^a	30℃ /60% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3、6、9、12、18、24、30及び36ヵ月	すべて規格内であった。
加速試験 ^a	40℃ /75% R.H.	暗所	褐色ガラスバイアル (密栓)	1、3及び6ヵ月	すべて規格内であった。
光 ^b	Suntester (ヘレウス社製) を250W/m ² に調整 (約23時間後には総照度は120万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは200W・hr/m ² 以上)	光	無色ガラスバイアル (密栓)、褐色ガラスバイアル (密栓)	12、24、48及び72時間	いずれの場合も光の影響を受け、無色ガラスバイアル中では、光の影響を著しく受け、非常に不安定であり、類縁物質の増加及び含量の低下が見られた。

a 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、平均質量、無菌、溶解時間、含量

b 測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、含量

社内資料

トリアキシンの取扱い上の注意は以下のとおり。

20. 取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

2. 溶解後の安定性

いずれの投与液においても3時間後のベンダムスチン塩酸塩の残存率は95%であり、ベンダムスチン塩酸塩の含量は低下したが、いずれも規格値内であった。以上のことから、本剤は調製後3時間以内に投与を終了すること。

■ 投与液の安定性(25±5℃)

投与液	測定項目	保存期間(時間)				
		試験開始時	1	2	3	3.5
投与液(1) 80mg/250mL	外観	無色澄明の液	—	—	変化なし	変化なし
	pH	3.76	—	—	3.67	3.67
	浸透圧比	0.9	—	—	—	—
	不溶性微粒子	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	総類縁物質 (%)	2.2	3.6	5.0	6.3	—
	定量値 (残存率: %)	100	98	96	95	—
投与液(2) 100mg/250mL	外観	無色澄明の液	—	—	変化なし	変化なし
	pH	3.69	—	—	3.61	3.60
	浸透圧比	0.9	—	—	—	—
	不溶性微粒子	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	総類縁物質 (%)	1.9	3.3	4.8	6.1	—
	定量値 (残存率: %)	100	99	97	95	—
投与液(3) 300mg/250mL	外観	無色澄明の液	—	—	変化なし	変化なし
	pH	3.41	—	—	3.30	3.29
	浸透圧比	0.6	—	—	—	—
	不溶性微粒子	日局適合	—	—	日局適合	日局適合
	総類縁物質 (%)	2.2	3.8	5.4	6.9	—
	定量値 (残存率: %)	100	98	97	95	—

試験方法:

100mg製剤1バイアルを注射用水40mLで溶解した後、この液32mL(投与液(1):ベンダムスチン塩酸塩として80mg)、40mL(投与液(2):ベンダムスチン塩酸塩として100mg)又は120mL(投与液(3):ベンダムスチン塩酸塩として300mg)をそれぞれ、予め溶解液の量と同量の液を抜き取った生理食塩液のポリエチレン製輸液バッグに溶解液を添加し全量を250mLとし、25±5℃で3.5時間保存した。

社内資料

トリアキシンの使用上の注意は以下のとおり。

14. 適用上の注意より抜粋

14.2.2 調整後は、3時間以内に投与を終了すること。

取扱い上の注意、包装、関連情報

取扱い上の注意

注 意： 1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

規制区分： 劇薬、処方箋医薬品^注

注 注意一医師等の処方箋により使用すること

貯 法： 遮光、室温保存

使用期限： 外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。

注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

包装

25mg : 1包装あたり1バイアル

100mg : 1包装あたり1バイアル

容器の材質

容器	シール	フリップオフキャップ
褐色ガラスバイアル	アルミニウム	ポリプロピレン



関連情報

承認番号： 25mg製剤 22800AMX00700000 / 100mg製剤 22200AMX00964000

承認年月： 25mg製剤 2016年 9月28日 / 100mg製剤 2010年10月27日

国際誕生年月： 2010年 7月7日(EU commission decision)

薬価基準収載年月： 25mg製剤 2016年11月18日 / 100mg製剤 2010年12月10日

販売開始年月： 25mg製剤 2017年 1月 / 100mg製剤 2010年12月10日

効能追加年月： 2016年 8月26日(慢性リンパ性白血病)

2016年12月19日(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)

2019年 3月26日(腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置)

2021年 3月23日(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

用法及び用量変更追加： 2016年 8月26日(慢性リンパ性白血病)

2016年12月19日(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)

2018年 7月 2日(低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫)

2019年 3月26日(腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置)

2021年 3月23日(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

再審査期間： ①再発又は難治性の低悪性度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(希少疾病用医薬品)

10年(2010年10月27日～2020年10月26日)

②未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

①の残余期間(2016年12月19日～2020年10月26日)

③腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

①の残余期間(2019年3月26日～2020年10月26日)

④慢性リンパ性白血病(希少疾病用医薬品)

10年(2016年8月26日～2026年8月25日)

承認条件： 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

	SYB番号
1) Rasschaert M. et al. : Anticancer Drugs, 18, 587(2007)	SYB00081
2) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2011002試験)	SYB02193
3) (承認時評価資料)Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470(2017)	SYB01784
4) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2014001試験)	SYB02193
5) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(NHL 1-2003試験)	SYB02187
6) Marcus R. et al. : N. Engl. J. Med., 377, 1331(2017)	SYB01896
7) Hiddemann W. et al. : J. Clin. Oncol.(2018) doi : 10.1200/JCO.2017.76.8960	SYB02000
8) 社内資料(承認時評価資料): 国内第1相臨床試験(2006001試験)	SYB02183
9) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2007002試験)	SYB02191
10) 社内資料(承認時評価資料): 海外第2相臨床試験(SDX-105-01試験)	SYB02225
11) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(SDX-105-03試験)	SYB02192
12) Kahl B. S. et al. : Cancer, 116, 106(2010)	SYB00001
13) Sehn L. H. et al. : Lancet Oncol., 17, 1081(2016)	SYB01696
14) 社内資料: 国際共同第2相臨床試験(2010001試験)	SYB02315
15) 社内資料: 国内第3相臨床試験(2017002試験)	SYB02311
16) 社内資料: 海外第1b/2相試験(GO29365試験)	SYB02312
17) 社内資料: 国内第2相試験(JO40762試験)	SYB02313
18) 社内資料(承認時評価資料): 国内第2相臨床試験(2012003試験)	SYB02195
19) 社内資料(承認時評価資料): 海外第3相臨床試験(02CLLⅢ試験)	SYB02188
20) Cheson B. D. et al. : Blood., 87, 4990(1996)	SYB02229
21) Darwish B. S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 73., 1119(2014)	SYB01043
22) 社内資料: 海外第1相臨床試験(98B03試験)	SYB02186
23) 社内資料: 海外非臨床試験(KLG/06試験)	SYB02184
24) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-006試験)	SYB02207
25) 社内資料: 海外非臨床試験(KLG/05試験)	SYB02208
26) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2005-007試験)	SYB02209
27) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 984(2005)	SYB00101
28) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 37, 292(2009)	SYB00028
29) 社内資料: 海外非臨床試験(DM-2008-006試験)	SYB02210
30) Teichert J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59, 759(2007)	SYB00084
31) Dubbelman A.-C. et al. : Drug R D., 13, 17(2013)	SYB00724
32) Ogura M. et al. : Cancer Sci., 101, 2054(2010)	SYB00254
33) 社内資料: 海外第1相臨床試験(BE04試験)	SYB02211
34) Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415(1996)	SYB00140
35) Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309(2008)	SYB00062
36) Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245(2008)	SYB00058
37) Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907(2008)	SYB00037
38) Alonso R. et al. : Blood, 114, 1563(2009)	SYB00014
39) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C7.02試験)	SYB02205
40) 社内資料: 国内非臨床試験[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]	SYB02189
41) 社内資料: 薬効薬理[ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]	SYB02314
42) 社内資料: 海外非臨床試験[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]	SYB02190
43) 社内資料: 海外非臨床試験(DS-2007-001試験)	SYB02213
44) 社内資料: 海外非臨床試験(20010339 PECM試験)	SYB02214
45) 社内資料: 海外非臨床試験(RCC 853896試験)	SYB02215
46) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.98.C2.02試験)	SYB02216
47) Härtl A. et al. : Zbl. Pharm., 110, 1057(1971)	SYB00266
48) 社内資料: 海外非臨床試験(20010337 PGR試験)	SYB02217
49) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.98.C2.01試験)	SYB02218
50) 社内資料: 海外非臨床試験(DS-2006-010試験)	SYB02219
51) 社内資料: 海外非臨床試験(DS-2011-016試験)	SYB02220
52) 社内資料: 海外非臨床試験(DS-2011-002試験)	SYB02221
53) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C4.01試験)	SYB02222
54) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C4.02試験)	SYB02223
55) 社内資料: 海外非臨床試験(0640.00.C14.01試験)	SYB02224
56) Güttner J. et al. : Arch. Geschwulstforsch., 43, 16(1974)	SYB00264

製造販売元

シンバイオ製薬株式会社

東京都港区虎ノ門3-2-2

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター

フリーダイヤル：0120-481-055

SymBio Medical Profession 医療関係者向け情報サイト

<https://www.symbio-med-pro.com/>



略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
AUC _(0→t)	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
Bq	becquerel	ベクレル(放射エネルギーの国際単位)
CD4	Cluster of differentiation 4	白血球表面分化抗原：分類番号4
CD8	Cluster of differentiation 8	白血球表面分化抗原：分類番号8
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine(Oncovin®), prednisolone	シクロホスファミド、ドキシゾリジン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの4剤併用化学療法
CI	Confidence Interval	信頼区間
Ci	Curie	キュリー(放射エネルギーの国際単位)
CL	Clearance	クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete Response/Complete Remission	完全寛解
CRu	Complete Response/unconfirmed	不確定完全寛解
CRi	CR with incomplete marrow recovery	不完全骨髄回復CR
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CVP/COP	cyclophosphamide, vincristine(Oncovin®), prednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンの3剤併用化学療法
CYP450	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	East Clinical Oncology Group	米国東部臨床腫瘍研究グループ
FAS	Full Analysis Set	完全解析対象集団
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	国際調和会議
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリンM
iv	Intravenous	静脈注射
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia	慢性リンパ性白血病国際ワークショップ
IWRC	Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCL	Mantle cell lymphoma	マンツル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国・国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	Overall Response Rate	奏効率
p53	protein 53	がん抑制遺伝子
PD	Progressive Disease	増悪
PR	Partial Response	部分寛解
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準の改訂版
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Stable Disease	安定
t _{1/2}	half-life	血漿中消失半減期
T _{max}	Time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vz	Volume of distribution over bioavailability	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO分類	WHO Classification of Tumours	(WHO)血液リンパ系腫瘍の分類法

製造販売元



シンバイオ製薬株式会社

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター フリーダイヤル: 0120-481-055
