

## 審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      トレアキシ点滴静注用25 mg、同点滴静注用100 mg  
[一 般 名]      ベンダムスチン塩酸塩  
[申 請 者 名]      シンバイオ製薬株式会社  
[申 請 年 月 日]      平成 27 年 12 月 24 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 8 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、トレアキシ点滴静注用 100 mg の一部変更承認申請及び同点滴静注用 25 mg を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、トレアキシ点滴静注用 25 mg の製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 28 年 7 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①トレアキシ点滴静注用 25 mg、②同点滴静注用 100 mg
- [一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩
- [申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)、②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 273 号、平成 24 年 6 月 13 日付け薬食審査発 0613 第 1 号)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重症感染症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能・効果]

#### 1. 再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
マントル細胞リンパ腫

#### 2. 慢性リンパ性白血病

(下線部追加)

### [用法・用量]

#### 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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $120\text{ mg/m}^2$ （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. 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 $100\text{ mg/m}^2$ （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。

（下線部追加）

### [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。

## 審査報告(1)

平成28年6月14日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一般名]	ベンダムスチン塩酸塩
[申請者]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	平成27年12月24日
[剤形・含量]	1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	<u>慢性リンパ性白血病</u>

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
マントル細胞リンパ腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u>慢性リンパ性白血病</u> 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として $100 \text{ mg/m}^2$ (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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $120 \text{ mg/m}^2$  (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。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	30

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CLB	chlorambucil	クロラムブシル
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete remission	完全寛解
CRi	CR with incomplete marrow recovery	不確定完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ICRA	independent committee for response assessment	独立評価委員会
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not available	評価不能
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NCI-WG	National Cancer Institute-Sponsored Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
nPR	nodular- partial remission	結節性部分寛解
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
SCID-Beige マウス	Severe combined immunodeficiency-Beige mice	重症複合型免疫不全-ベージュマウス

SD	stable disease	安定
SD ラット	Sprague Dawley rat	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療 ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
本薬		ベンダムスチン塩酸塩
リツキシマブ		リツキシマブ (遺伝子組換え)

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、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代謝拮抗作用を期待して、1960年代に旧東ドイツ Jenapharm 社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。

本薬は、アポトーシスの誘導及び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により細胞傷害作用を発現すると考えられている (Clin Cancer Res 2008: 14; 309-17)。

### 1.2 開発の経緯等

CLL に対する本薬の臨床開発として、海外において、ドイツ Ribosepharm 社により、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (99CLL2E (DE) 試験) が 20■■年 ■■月から実施された。その後、ドイツ Mundipharma 社により、未治療の CLL 患者を対象とした第 III 相試験 (02CLLIII 試験) が、20■■年 ■月から実施された。

米国では、02CLLIII 試験を主要な試験成績として、2007年9月に本薬のCLLに係る申請が行われ、2008年3月に「TREANDA is an alkylating drug indicated for treatment of patients with: Chronic lymphocytic leukemia(CLL) . Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been established.」を効能・効果として承認された。旧東ドイツでは、旧東ドイツJenapharm社から1971年に腫瘍用剤として本薬の販売が開始され、東西ドイツ統合後の1993年に販売権がドイツRibosepharm社に承継された。ドイツでは、旧東ドイツ承認医薬品に対するドイツ規制当局 (BfArM) の再審査において、CLLに関して、02CLL III 試験の成績に基づき、2010年12月に「First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate.」の効能・効果が承認された。なお、他のEU各国に対しては、2007年9月に分散審査方式によりドイツを参照国として申請が行われ、2011年10月までにEU 13カ国で承認された。

なお、2016年4月時点において、本薬は、CLL に関する効能・効果にて、80の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、CLL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (2012003 試験) が 20■■年 ■月から実施された。

今般、02CLLIII 試験及び 2012003 試験を主要な試験成績として、CLL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は、2010年11月に開催された第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年12月に厚生労働省から申請者に対して CLL に対する開発要請がなされている ([http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html))。また、本薬は「慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2012年6月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (24 薬) 第 273 号)。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、トレアキシシン点滴静注用 25 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び

新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 悪性腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用

###### 3.1.1.1 *in vitro*

###### 3.1.1.1.1 ヒト CLL 由来細胞株及びヒト前リンパ球性白血病由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.17)

ヒト CLL 由来 HG-3 細胞株及びヒト前リンパ球性白血病由来 JVM-3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬は HG-3 及び JVM-3 細胞株に対して用量依存的な増殖抑制作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 22.5 及び 31.1 µmol/L であった。

###### 3.1.1.2 *in vivo*

###### 3.1.1.2.1 ヒト CLL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.18)

HG-3 細胞株を皮下移植した SCID-Beige マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各群の腫瘍体積の平均値が 102~109 mm<sup>3</sup> に達した日 (移植後 7 日目) に無作為化し、無作為化後、第 1 及び 2 日目に本薬 (5、10、20 又は 40 mg/kg) が 1 日 1 回、静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (生理食塩液) 群と比較して、本薬 20 mg/kg 群の第 9 及び 13 日目並びに本薬 40 mg/kg 群の第 6、9 及び 13 日目で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.001、二元配置反復測定分散分析)。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に悪性腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用等が確認されていること (「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用 100 mg」参照) 及び提出された資料から、CLL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 5.1 生殖発生毒性試験

初回承認時には、本薬の作用機序等から胚致死作用及び催奇形性作用が推定されるため、GLP 適合の生殖発生毒性試験は実施されていなかった (「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用 100 mg」参照)。その後、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに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が実施されたことから、本申請において当該試験成績が提出された。

### 5.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

SD ラット (雌雄各 25 例/群) に、1 サイクルを 1 週間とし、各サイクルの第 1 及び 2 日目に本薬 0 (溶媒対照: 生理食塩液)、2.5、7.5 又は 12.5 mg/kg が 1 日 1 回、静脈内投与された。雄の投与期間は交配前 5 週間から交配期間を経て剖検 4~5 日前までとされ、計 18 回 (9 サイクル) 投与された。雌の投与期間は交配前 3 週間から交配期間を経て妊娠第 11 日までとされ、計 10~14 回 (5~7 サイクル) 投与された。

雌雄親動物への影響として、7.5 mg/kg/日以上以上の群で体重及び摂餌量の減少、体重増加抑制並びに雄で精巣上体及び精巣上体尾部の重量減少、12.5 mg/kg/日群の雄で泌尿生殖器周囲の黄色物質及び鼻周囲の赤色物質並びに雌で腹部の黄色物質が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、7.5 mg/kg/日以上以上の群で着床後胚損失率の増加並びに生存胎児及び同腹児あたり平均生存胎児数の減少、12.5 mg/kg/日群で着床前胚損失率の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄親動物の一般毒性、受胎能及び初期胚発生に対して 2.5 mg/kg/日と判断された。

### 5.1.2 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 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット (25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 生理食塩液)、2.5、5、7.5 又は 12.5 mg/kg/日が、妊娠第 7、8、14 及び 15 日並びに分娩後第 7、8、14 及び 15 日に 1 日 1 回、計 8 回静脈内投与された。

母動物への影響として、2.5 mg/kg/日以上以上の群で白血球数及びリンパ球数の低値、腎臓相対重量の増加並びに腎臓における巨大細胞及び巨大核の出現、7.5 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少、体重増加抑制、好塩基球数の低値及び腎臓における異型の過形成、12.5 mg/kg/日の群で体重の減少並びに平均網状赤血球数及び好中球数の増加が認められた。

F<sub>1</sub> 出生児への影響として、12.5 mg/kg/日群で体重の減少及び体重増加抑制が認められた。F<sub>2</sub> 出生児への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 2.5 mg/kg/日未満、F<sub>1</sub> 出生児に対して 7.5 mg/kg/日、F<sub>2</sub> 出生児に対して 12.5 mg/kg/日と判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、初回承認時と比較して本薬の臨床使用に関する新たな問題は認められないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、及び本薬とリツキシマブとの併用投与時について検討された。

### 6.1.1 海外臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.2-1 : C18083/1039/PK/NL 試験<2009年5月~2010年2月>)

固形癌患者 6 例を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目に  $^{14}\text{C}$  標識した本薬  $120 \text{ mg/m}^2$  を 60 分かけて静脈内投与し、第 1 サイクルの第 2 日目、並びに第 2 サイクル以降の第 1 及び 2 日目に非標識の本薬  $120 \text{ mg/m}^2$  を 60 分かけて静脈内投与することとされ、血漿、尿及び糞中の総放射能、本薬未変化体、代謝物 (M3 ( $\gamma$ -水酸化体)、M4 (N-脱メチル体) 及び HP2 (加水分解体)) 濃度が検討された (表 1)。

表 1 総放射能、本薬未変化体及び代謝物の PK パラメータ (第 1 サイクル第 1 日目)

測定対象	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\text{max}}$ <sup>*1</sup> (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	
総放射能	$10.20 \pm 2.30$	1.1 (1.1, 1.2)	$1,204.0 \pm 351.2$	$196.8 \pm 52.5$	
本薬未変化体	$5.32 \pm 2.07$	1.1 (1.1, 1.2)	$6.40 \pm 2.54$	$0.7 \pm 0.2$	
代謝物	M3	$0.69 \pm 0.29$	1.3 (1.1, 1.5)	$0.93 \pm 0.35$	$1.7 \pm 1.0$
	M4	$0.059 \pm 0.036$	1.3 (1.1, 1.5)	$0.083 \pm 0.037$	$0.5 \pm 0.1$
	HP2	$0.055 \pm 0.019$	1.1 (1.1, 1.2)	$0.19 \pm 0.031$ <sup>*2</sup>	$17.8 \pm 5.3$ <sup>*2</sup>

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=6、\*1：中央値 (範囲)、\*2：n=3

投与 168 時間後までに、投与放射能の 45.5%が尿中に排泄され、25.1%が糞中に排泄された。投与 24 時間後における本薬、M3 及び M4 の尿中排泄率はそれぞれ 3.31、0.73 及び 0.08%であった。なお、申請者は、初回承認時に実施中であった本試験の結果に基づき実施の必要性を判断するとされていた CYP1A2 を介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討する目的の試験について (「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシ点静注用 100 mg」参照)、本試験における血漿中の総放射能に対する本薬並びに CYP1A2 によって生成される代謝物 M3 及び M4 の割合等から、本薬と CYP1A2 の誘導作用又は阻害作用を有する薬剤との併用が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたため、実施していない旨を説明している。

### 6.1.2 海外臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.2-2 : C18083/3070 試験<2010年2月~2012年6月>)

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 54 例を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1 日目に本薬  $90 \text{ mg/m}^2$  及びリツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を静脈内投与し、第 2 日目に本薬  $90 \text{ mg/m}^2$  を静脈内投与することとされた。

本薬投与終了時及び投与終了 1 時間後における QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値 [90%CI] はそれぞれ 6.7 [4.3, 9.1] 及び 4.1 [1.9, 6.3] ms であり、90%CI の上限値はいずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。

また、本薬、M3 及び M4 の血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析した。その結果、本薬、M3 及び M4 の血漿中濃度と QTcF 間隔との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で投与した際に本薬が QT/QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態学的相互作用について

本薬の初回承認時において、本薬の PK におけるトランスポーターの関与については、P-gp のみが検討されていた。機構は、初回承認時に、P-gp 以外のトランスポーターの関与について今後も情報収集する必要がある旨を申請者に伝達していたこと（「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシン点滴静注用 100 mg」参照）から、本薬の PK に対する P-gp 以外のトランスポーターの関与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OAT1、2、3 若しくは 4、OCT1 又は NTCP を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いた検討において、本薬が OAT2、OCT1 及び OAT3 の基質となる可能性が示唆された（Pharmacogenomics J 2015; 363-71、Pharmacol Res 2015; 91: 78-87 及び Am J Physiol Renal Physiol 2015; 308: 330-8）。しかしながら、マスバランス試験の結果から、本薬の体内からの消失に占める腎排泄の割合は低く（6.1.1 参照）、腎トランスポーターである OAT3 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。また、OAT2 及び OCT1 について、低悪性度 B-NHL 患者又は MCL 患者を対象とした国内第 II 相試験（2007002 試験）、海外第 II 相試験（SDX-105-01 試験及び SDX-105-02 試験）、海外第 III 相試験（SDX-105-03 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験）、並びに CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（02CLLIII 試験）における下記の結果から、本薬の臨床使用時に OAT2 及び OCT1 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- SDX-105-03 試験における血漿中本薬濃度の個別値の分布について、OAT2 阻害作用を有する薬剤（フロセミド、エリスロマイシン及びエストロン硫酸（Front Pharmacol 2015; 6: 1-9））併用例（3 例）と非併用例（8 例）との間で明確な差異は認められなかったこと。なお、当該試験において、血漿中本薬濃度が測定された OCT1 阻害作用を有する薬剤（キニーネ（Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 215-36））併用例は 1 例であった。
- SDX-105-02 試験において、OAT2 阻害作用を有する薬剤非併用例と比較して、併用例で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの（Grade 3 以上の有害事象：併用例 14/16 例（87.5%）、非併用例 14/50 例（28.0%）、重篤な有害事象：併用例 56.3%（9/16 例）、非併用例 14.0%（7/50 例））、個々の Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に明確な差異はなく、その他の臨床試験（2007002 試験、SDX-105-01 試験、SDX-105-03 試験、C18083/3064/NL/MN 試験及び 02CLLIII 試験）においては、OAT2 阻害作用を有する薬剤併用例と非併用例との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められていないこと。
- SDX-105-02 試験及び SDX-105-03 試験において、OCT1 阻害作用を有する薬剤併用例は少数例であったものの（それぞれ 1 及び 2 例）、併用例と非併用例との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。なお、その他の臨床試験（2007002 試験、SDX-105-01 試験、C18083/3064/NL/MN 試験及び 02CLLIII 試験）において、OCT1 阻害作用を有する薬剤併用例はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAT3 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が低いと考える旨の申請者の説明を了承した。また、OAT2 又は OCT1 を介した薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用との関連が明確な臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、検討された OAT2 又は OCT1 阻害作用を有する薬剤と併用された患者は限定的であり、また、ト

ランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、OAT2 及び OCT1 を含むトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外臨床薬理試験 2 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	相	試験名	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	II	2012003	CLL	10	1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 日目に本薬 100 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。	有効性 安全性
		I / II	99CLL2E (DE)	再発又は難治性の CLL	16	1 サイクルを 21 日間として、第 1 及び 2 日目に本薬 100、90、80 又は 70 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。	安全性
		I / II	99CLL2E (BG)	再発又は難治性の CLL	15	1 サイクルを 21 日間として、第 1 及び 2 日目に本薬 100、110 又は 120 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。	安全性
		III	02CLLIII	未治療の CLL	319 ①162 ②157	1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 日目に ①本薬 100 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。 ②CLB 0.8 mg/kg を経口投与。	有効性 安全性
参考	海外	臨床薬理	C18083/1039/PK/NL	固形癌	6	1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目に <sup>14</sup> C 標識した本薬 120 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与し、第 1 サイクルの第 2 日目、並びに第 2 サイクル以降の第 1 及び 2 日目に本薬 120 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。	安全性
		臨床薬理	C18083/3070	未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL	54	1 サイクルを 28 日間として、第 1 日目に本薬 90 mg/m <sup>2</sup> 及びリツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与し、第 2 日目に本薬 90 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与。	安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内臨床試験

##### 7.1.1.1 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : 2012003 試験<20■■年 ■月~20■■年 ■月>)

フルダラビンによる治療が適さない未治療、若しくは再発又は難治性の CLL 患者<sup>1)</sup> (Binet 分類による臨床病期 B 又は C) (目標症例数 10 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1 及び 2 日目に本薬 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水に溶解して 250 mL とし、1 時間かけて 1 日 1 回、静脈内投与することとされ、6 サイクルを上限として、疾患の増悪又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

<sup>1)</sup> フルダラビンによる治療歴を有する CLL 患者は除外された。

本試験に登録された10例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIWCLL基準（Blood 2008; 111: 5446-56）に基づく効果判定委員会による奏効率は、表3のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、10%であった<sup>2)</sup>。また、奏効例については、観察期間が0カ月の症例1例を除き、全例が試験終了時点で奏効が持続していた（観察期間の中央値（範囲）：8.7（0.0, 13.4）カ月）。

表3 最良総合判定及び奏効率の結果  
(有効性の解析対象集団、効果判定委員会判定、20■■年■月■日データカットオフ)

	例数 (%)
	10例
CR	2 (20.0)
CRi	0
nPR	0
PR	4 (40.0)
SD	3 (30.0)
PD	0
NE	1 (10.0)
奏効 (CR+CRi+nPR+PR)	6
(奏効率 [95%CI] %)	(60.0 [26.2, 87.8] )

安全性について、投与期間中又は投与終了後26日以内の死亡は、認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第I/II相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 99CLL2E (DE) 試験<20■■年■■月~20■■年■月>)

再発又は難治性のCLL患者（Binet分類による臨床病期B又はC）（目標症例数20例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間として、各サイクルの第1及び2日目に本薬を1回100、90、80又は70 mg/m<sup>2</sup><sup>3)</sup>を生理食塩水に溶解して500 mLとし、30分かけて1日1回、静脈内投与することとされ、6サイクルを上限として、疾患の増悪又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された16例（100 mg/m<sup>2</sup>群3例、90 mg/m<sup>2</sup>群1例、80 mg/m<sup>2</sup>群5例、70 mg/m<sup>2</sup>群7例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

第1サイクルがDLTの評価期間とされ、DLT評価対象とされた16例について、100 mg/m<sup>2</sup>群では2/3例、90 mg/m<sup>2</sup>群では1/1例、80 mg/m<sup>2</sup>群では2/5例、70 mg/m<sup>2</sup>群では3/7例にDLTに相当する事象の発現が認められた。当該事象のうち、原疾患及び患者のベースラインの状態を考慮して、3例で発現した事象（80 mg/m<sup>2</sup>群の1例（Grade 3の呼吸困難/肺炎）及び70 mg/m<sup>2</sup>群の2例（Grade 3の単純ヘルペス感染及びGrade 4の白血球減少症/リンパ球減少症））を除外し、本試験におけるDLTは、100 mg/m<sup>2</sup>群の2/3例（Grade 3の浮腫/Grade 4の高尿酸血症及びGrade 4の白血球減少症/リンパ球減少症各1例）、90 mg/m<sup>2</sup>群の1/1例（Grade 3の感染）、80 mg/m<sup>2</sup>群の1/5例（Grade 3の発疹/Grade 4の感染/血小板減

<sup>2)</sup> フルダラビンの国内第II相試験における奏効率の95%CIの下限が20%であったこと（臨床血液 1999; 40: 1236-44）を参考にするとともに、2012003試験では、フルダラビンによる治療が適さない未治療CLL患者として高齢者を含む集団が想定され、これまでに当該集団における国内臨床報告がないこと、及び再発又は難治性CLL患者が組み入れられることを考慮し、閾値奏効率は10%と設定された。

<sup>3)</sup> 最初の投与群における用量を100 mg/m<sup>2</sup>とし、以降の群ではMTDに到達するまで各群の用量を10 mg/m<sup>2</sup>ずつ増量する計画であったものの、有害事象（DLTに相当する事象）の発現率が高く、実際には10 mg/m<sup>2</sup>ずつ減量された。

少症)、70 mg/m<sup>2</sup>群の1/7例(Grade 3の感染/Grade 4の貧血)と判断され、本薬のMTDは80 mg/m<sup>2</sup>とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/16例(6.3%)に認められた。死因は、肺炎/腎不全/無顆粒球症であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.1.2.2 海外第I/II相試験(CTD 5.3.5.2.3: 99CLL2E (BG) 試験<2001年3月~2002年9月>)

再発又は難治性のCLL患者(Binet分類による臨床病期B又はC)(目標症例数20例)を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日として、各サイクルの第1及び2日目に本薬を1回100、110又は120 mg/m<sup>2</sup><sup>4)</sup>を生理食塩水に溶解して500 mLとし、30分かけて1日1回、静脈内投与することとされ、6サイクルを上限として、疾患の増悪又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された15例(100 mg/m<sup>2</sup>群6例、110 mg/m<sup>2</sup>群6例、120 mg/m<sup>2</sup>群3例)全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

第1サイクルがDLTの評価期間とされ、DLT評価対象とされた15例について、100 mg/m<sup>2</sup>群では2/6例、110 mg/m<sup>2</sup>群では2/6例、120 mg/m<sup>2</sup>群では3/3例にDLTに相当する事象の発現が認められた。当該事象のうち、治験実施計画書からの逸脱、原疾患及び患者のベースラインの状態を考慮して、3例で発現した事象(100 mg/m<sup>2</sup>群の1例(Grade 4のヘモグロビン濃度低下)、110 mg/m<sup>2</sup>群の1例(Grade 4の総ビリルビン値上昇)及び120 mg/m<sup>2</sup>群の1例(Grade 4の血小板減少症)を除外し、本試験におけるDLTは、100 mg/m<sup>2</sup>群の1/6例(Grade 3の総ビリルビン値上昇)、110 mg/m<sup>2</sup>群の1/6例(Grade 3の下痢)、120 mg/m<sup>2</sup>群の2/3例(Grade 3の総ビリルビン値上昇2例)と判断され、本薬のMTDは110 mg/m<sup>2</sup>とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/15例(6.7%)に認められた。死因は、肺炎/貧血/発熱1例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.1.2.3 海外第III相試験(CTD 5.3.5.1.1: 02CLLIII試験<20■■年■月~20■■年■月>)

未治療のCLL患者(Binet分類による臨床病期B又はC)(目標症例数: 350例)を対象に、本薬の有効性及び安全性をCLB(本邦未承認)と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外45施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、各サイクルにおいて、本薬群では、第1及び2日目に本薬1回100 mg/m<sup>2</sup>を生理食塩水に溶解して500 mLとし、30分かけて1日1回、静脈内投与、CLB群では、第1及び15日目にCLB1回0.8 mg/kgを1日1回、経口投与することとされ、いずれの群においても6サイクルを上限として、疾患の増悪又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験においては、319例(本薬群: 162例、CLB群: 157例)が登録され、無作為化された。305例が登録された時点において、治験薬が投与された298例(本薬群154例、CLB群144例)が安全性の解析対象集団とされた。また、305例のうち、不適格7例(本薬群2例、CLB群5例)及び完了したサイクル数が5サイクル未満の34例(本薬群15例、CLB群19例)を除外した264例(本薬群139例、CLB群125例)が有効性の解析対象集団とされた。治験実施計画書において、有効性の解析対象集団は、第1サイクルの治療を終了した患者と規定されていたが、NCIWG基準において、5サイクルの治療の完了

<sup>4)</sup> 最初の投与群における用量を100 mg/m<sup>2</sup>とし、以降の群ではMTDに到達するまで各群の用量を10 mg/m<sup>2</sup>ずつ増量する計画とされた。

が効果判定に必要と記載されていたことから、少なくとも5サイクル完了した患者を有効性の解析対象集団とするよう、統計解析計画書により変更された。また、本試験に登録され、無作為化された全例に基づく追加解析が実施されており、治験薬が投与された312例（本薬群：161例、CLB群：151例）が追加解析における安全性の解析対象集団とされた。

本試験では、最大4回の中間解析及び最終解析が計画され、第一種の過誤確率の調整には、Pocock法が用いられた。第3回目の中間解析に基づき、IDMCは本試験の早期終了を提言した。

有効性について、主要評価項目は、NCI-WG基準（Blood 1996; 87: 4990-7）に基づく奏効率<sup>5)</sup>（ICRA判定）及びPFS<sup>6)</sup>（ICRA判定）とされ、奏効率において統計学的な有意差が認められた場合にPFSを解析することとされた。奏効率の最終解析の結果は表4、PFSの最終解析の結果は表5及び図1のとおりであり、CLB群に対する本薬群の優越性が示された。奏効期間の中央値〔95%CI〕（カ月）は、本薬群及びCLB群において、それぞれ18.9〔14.5, 26.4〕及び6.1〔3.7, 6.5〕であった。

表4 最良総合判定及び奏効率の最終解析結果  
（有効性の解析対象集団、ICRA判定、20■■年■月■日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 139例	CLB群 125例
CR	41 (29.5)	3 (2.4)
PR	39 (28.1)	42 (33.6)
nPR	14 (10.1)	4 (3.2)
SD	29 (20.9)	40 (32.0)
PD	4 (2.9)	26 (20.8)
NE	12 (8.6)	10 (8.0)
奏効 (CR+PR+nPR) (奏効率 [95%CI] %)	94 (67.6 [59.2, 75.3] )	49 (39.2 [30.6, 48.3] )
p値 (両側) *	<0.0001	

\*: 第1～3回の中間解析のそれぞれの期間において計算された Binet 分類で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果を逆正規法を用いて統合、有意水準両側 0.016。

表5 PFSの最終解析結果（有効性の解析対象集団、ICRA判定、20■■年■月■日データカットオフ）

	本薬群	CLB群
例数	139	125
増悪、再発又はCLL関連死数 (%)	53 (38.1)	66 (52.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.7 [18.7, 25.9]	9.3 [8.6, 11.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.228 [0.151, 0.345]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: 無調整 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 第1～3回の中間解析のそれぞれの期間において計算された Binet 分類で層別した log-rank 検定の結果を逆正規法を用いて統合、有意水準両側は 0.016。

<sup>5)</sup> 治験実施計画書では、奏効率は Fisher の正確検定を用いて解析することとされていたが、Binet 分類で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析された。

<sup>6)</sup> PFS は治療開始日から、増悪、再発又は CLL に関連した死亡までの期間と定義された。治験実施計画書では、PFS は非層別 log-rank 検定を用いて解析することとされていたが、Binet 分類で層別した log-rank 検定を用いて解析された。

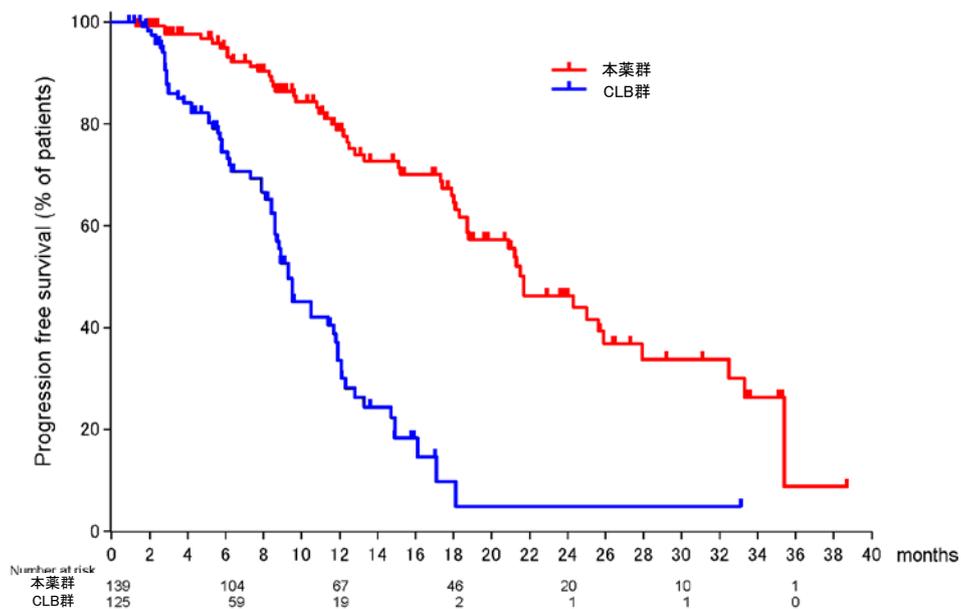


図1 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象集団、ICRA判定、20■■年■■月■■日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 1/161 例（0.6%）、CLB 群で 3/151 例（2.0%）に認められた。死因は、本薬群で呼吸困難/低酸素症/胸水/呼吸不全 1 例、CLB 群で CLL、出血及び心不全各 1 例であり、うち、CLB 群の出血 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

#### 7.2.1.1 海外臨床薬理試験（CTD 5.3.3.2-1：C18083/1039/PK/NL 試験＜2009 年 5 月～2010 年 2 月＞）

固形癌患者（目標症例数：6 例）を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目に <sup>14</sup>C 標識した本薬 120 mg/m<sup>2</sup> を 60 分かけて静脈内投与、第 1 サイクルの 2 日目、並びに第 2 サイクル以降の第 1 及び 2 日目に非標識の本薬 120 mg/m<sup>2</sup> を 60 分かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録された全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、試験期間中の死亡例は認められなかった。

#### 7.2.1.2 海外臨床薬理試験（CTD 5.3.3.2-2：C18083/3070 試験＜2010 年 2 月～2012 年 6 月＞）

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者（目標症例数：42 例）を対象に、本薬とリツキシマブとの併用投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録された 54 例のうち、治験薬が投与された 53 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/53 例に認められた。死因は好中球減少症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、CLL 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、未治療の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（02CLLⅢ試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、日本人における本薬の有効性及び安全性については、CLL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2012003 試験）を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CLL に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、02CLLⅢ試験の計画時点において、未治療の CLL に対する標準的な治療は CLB であったことから、当該試験の対照群として CLB 群を設定したことは適切であった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 主要評価項目について

申請者は、02CLLⅢ試験の主要評価項目として、NCI-WG 基準に基づく奏効率及び PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

CLL 患者に対する主な治療目的は、症状の改善及び病勢進行の遅延であり、奏効率の改善及び PFS の延長は、症状の改善及び病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長も期待されることから、臨床的に意義があることから、適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL に対する治療目的は延命であることから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、02CLLⅢ試験の対象患者に対する延命効果が検証された治療法はないことを考慮すると、当該患者において奏効が得られること、及び PFS の延長に一定の臨床的な意義はあると考える。

以上より、02CLLⅢ試験の有効性評価については、主要評価項目と設定された NCI WG 基準に基づく奏効率及び PFS の結果を中心に評価し、OS についても確認することとした。

#### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

治験実施計画書に規定された①有効性の解析対象集団並びに奏効率及びPFSの結果の②効果判定者及び③検定方法は、それぞれ以下のとおりであり、提出された02CLLⅢ試験の奏効率及びPFSの結果は、有効性の解析対象集団、奏効率及びPFSの結果の検定方法等が治験実施計画書の規定とは異なった。

- ① 少なくとも1サイクルの投与を終了した患者。
- ② ICRA。なお、02CLLⅢ試験開始時には規定されておらず、第3回目の中間解析前に効果判定を行う ICRAが設置され、ICRAが実施するよう治験実施計画書に規定された。
- ③ 奏効率はFisherの正確検定、PFSは非層別log-rank検定。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

検証的試験において、統計学的に重要な点については、原則として事前に治験実施計画書に記述すべきであること、及び統計解析の主要な特徴を変更する場合には、結果に及ぼす影響が不明であり、少なくともその影響を検討した上で治験実施計画書に明記すべきであることから、02CLLIII試験については規定された解析計画に基づく結果を評価する必要があると判断した。また、02CLLIII試験の治験実施計画書に規定された解析計画では、治験責任医師判定とICRA判定に基づく奏効率及びPFSの評価が混在することから、治験実施計画書に規定された解析計画のうち、効果判定者をICRA判定とした結果を確認する必要があると判断した。さらに、02CLLIII試験における治験実施計画書に規定された解析計画について、下記の点を踏まえ、結果の頑健性を確認する必要があると判断した。

- 有効性解析集団として無作為化された集団から1サイクルの投与が終了していない患者が除外されていること。
- PFSが治療の開始から増悪、再発又はCLL関連死までの期間と定義されており、CLL関連死の判断へのバイアスが懸念されること。

以上より、機構は、治験実施計画書に規定された解析計画とした場合、及び治験実施計画書の規定による解析計画のうち、効果判定者をICRAとした場合の奏効率及びPFSの結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施計画書に規定された解析計画とした場合の奏効率 [95%CI] (%) の最終解析の結果は、本薬群及びCLB群において、それぞれ68.8 [60.9, 76.0] (106/154例) 及び36.4 [28.5, 45.0] (51/140例) であり (Fisherの正確検定 $p < 0.0001^{7)}$ )、治験実施計画書の規定による解析計画のうち、効果判定者をICRAとした場合の奏効率 [95%CI] (%) の最終解析の結果は、本薬群及びCLB群において、それぞれ65.6 [57.5, 73.0] (101/154例) 及び35.7 [27.8, 44.3] (50/140例) であった (Fisherの正確検定 $p < 0.0001^{7}$ )。また、治験実施計画書に規定された解析計画とした場合、及び治験実施計画書に規定された解析計画のうち、効果判定者をICRAとした場合の、PFSの最終解析の結果は表6のとおりであった。

表6 PFSの最終解析結果  
(治験実施計画書に規定された有効性の解析対象集団、20■■年■月■■日データカットオフ)

	治験責任医師判定/ICRA判定*1		ICRA判定	
	本薬群	CLB群	本薬群	CLB群
例数	154	140	154	140
増悪、再発又はCLL関連死数 (%)	63 (40.9)	78 (55.7)	54 (35.1)	67 (47.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.5 [18.2, 24.6]	9.3 [8.6, 11.4]	21.5 [18.7, 25.9]	9.5 [8.6, 11.8]
ハザード比 [95%CI] *2	0.228 [0.156, 0.333]		0.231 [0.153, 0.347]	
p値 (両側) *3	<0.0001		<0.0001	

\*1：第1回目及び第2回目の中間解析は治験責任医師判定、第3回目の中間解析はICRA判定、\*2：無調整Cox比例ハザードモデル、\*3：第1～3回の中間解析のそれぞれの期間において計算されたlog-rank検定の結果を逆正規法を用いて統合。

さらに、機構は、02CLLIII試験に関して、有効性の解析対象集団を無作為化された全患者、PFSの定義を無作為化から、増悪、再発又はあらゆる原因による死亡までの期間とした場合<sup>8)</sup>の、主要評価項目の

<sup>7)</sup> 治験実施計画書の規定による解析計画では、第1回目及び第2回目の中間解析は治験責任医師判定、第3回目の中間解析はICRA判定。p値は、第1～3回の中間解析のそれぞれの期間において計算されたFisherの正確検定による結果を、逆正規法を用いて統合。

<sup>8)</sup> 治験実施計画書では、PFSは治療開始日から、増悪、再発又はCLLに関連した死亡までの期間と定義されていた。

最終評価時点における奏効率及びPFSの結果、並びに02CLLⅢ試験に登録され、無作為化された全例に基づくOSの最終解析結果について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

有効性の解析対象集団を無作為化された全患者としたICRA判定による奏効率 [95%CI] (%) の最終解析の結果は、本薬群及びCLB群において、それぞれ64.7 [56.7, 72.2] (101/156例) 及び33.6 [26.0, 47.1] (50/149例) であった ( $p < 0.0001$ ; Fisherの正確検定)。有効性の解析対象集団を無作為化された全患者、PFSの定義を無作為化から、増悪、再発又はあらゆる原因による死亡までの期間とした場合のPFSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表7及び図2のとおりであった。

表 7 PFS の最終解析結果 (無作為化された全患者、ICRA 判定、20■■年■月■■日データカットオフ)

	本薬群	CLB 群
例数	156	149
増悪、再発又は死亡数 (%)	57 (36.5)	69 (46.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.7 [18.4, 26.1]	9.4 [8.7, 11.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.246 [0.165, 0.367]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: 無調整 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 第 1~3 回の中間解析のそれぞれの期間において計算された log-rank 検定の結果を逆正規法を用いて統合。

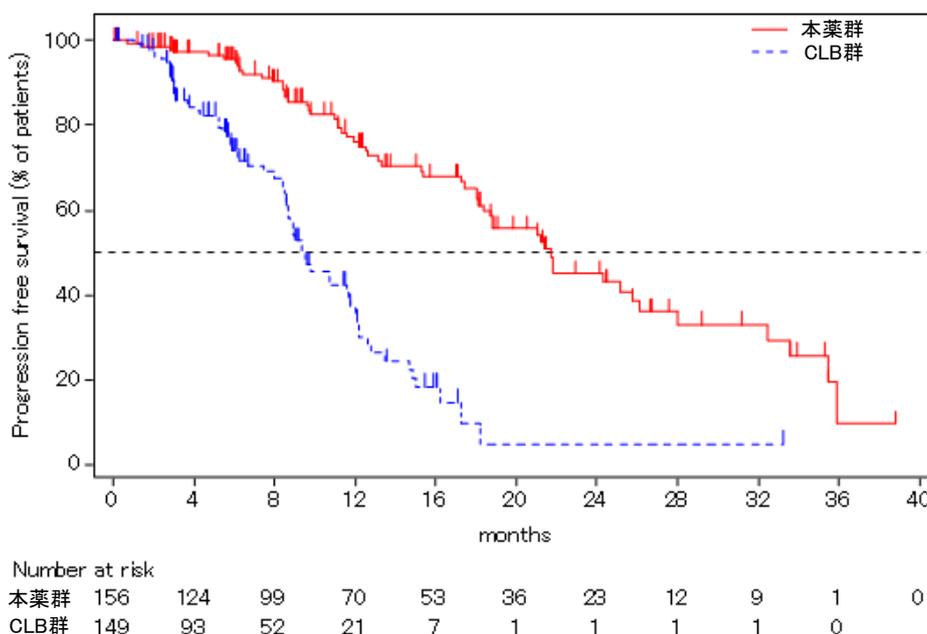


図 2 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(無作為化された全患者、ICRA 判定、20■■年■月■■日データカットオフ)

また、02CLLⅢ試験に登録され、無作為化された全例におけるOSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図3のとおりであった。

表 8 OS の最終解析結果（無作為化された全患者、20■■年■■月■■日データカットオフ）

	本薬群	CLB 群
例数	162	157
死亡数 (%)	47 (29.0)	59 (37.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NA [74.7, NA]	78.8 [65.4NA]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.52,1.13]	
p 値 (両側) *2	0.1801	

\*1 : Binet 分類で層別した Cox 比例ハザードモデル、\*2 : Binet 分類で層別した log-rank 検定

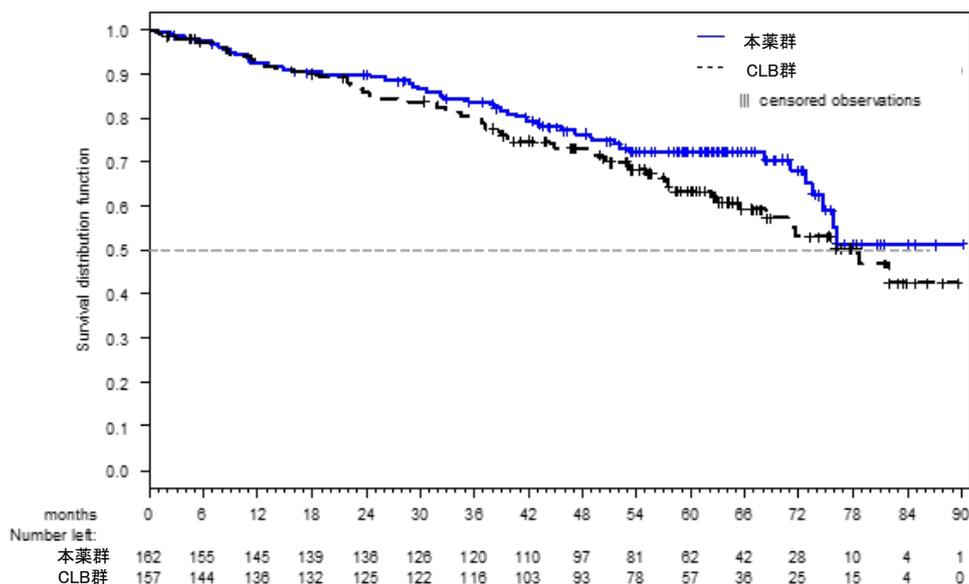


図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された全患者、20■■年■■月■■日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、02CLLⅢ相試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 02CLLⅢ試験の主要評価項目とされた奏効率及び PFS について、提出された資料における解析結果に加えて、治験実施計画書に基づく解析においても CLB 群に対する本薬群の優越性が示され、かつ認められた PFS の効果の大きさに臨床的意義があると考えられること。
- 02CLLⅢ試験の主要評価項目とされた奏効率及び PFS について、機構が提示した有効性の解析対象集団及び PFS の定義とした解析においても、同様の傾向であり、結果の頑健性が確認されたこと。
- 02CLLⅢ試験に登録され、無作為化された全例における OS の最終解析結果（20■■年■■月■■日データカットオフ）について、CLB 群と比較して本薬群で劣る傾向は認められなかったこと。

### 7.R.2.3 日本人患者における本薬の有効性について

2012003 試験の IWCLL 基準に基づく効果判定委員会判定による奏効率 [95%CI] (%) は、60.0 [26.2, 87.8] (6/10 例) であり、CI 下限があらかじめ設定された閾値を上回った (7.1.2.1 参照)。また、2012003 試験において副次評価項目とされた NCI-WG 基準に基づく効果判定委員会判定による奏効率 [95%CI] (%) は、60.0 [26.2, 87.8] (6/10 例) であった。なお、02CLLⅢ試験における有効性解析対象集団での NCI-WG 基準に基づく ICRA 判定による奏効率 [95%CI] (%) の最終解析の結果は、本薬群及び CLB 群において、それぞれ 67.6 [59.2, 75.3] (94/139 例) 及び 39.2 [30.6, 48.3] (49/125 例) であった。

機構は、上記の結果から、日本人の CLL 患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、CLL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状及びショック・アナフィラキシー）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は CLL 患者において忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

02CLLⅢ試験及び 2012003 試験における安全性の概要は表 9 のとおりであった。なお、02CLLⅢ試験については、当該試験において治験薬が投与された全例（312 例、本薬群 161 例、CLB 群 151 例）の結果に基づき評価した。

表 9 安全性の概要

	例数 (%)		
	02CLLⅢ試験		2012003 試験 10 例
	本薬群 161 例	CLB 群 151 例	
全有害事象	143 (88.8)	122 (80.8)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	85 (52.8)	47 (31.1)	10 (100)
死亡に至った有害事象	2 (1.2)	3 (2.0)	0
重篤な有害事象	31 (19.3)	19 (12.6)	3 (30.0)
投与中止に至った有害事象	18 (11.2)	5 (3.3)	1 (10.0)
休薬に至った有害事象	40 (24.8)	23 (15.2)	4 (40.0)
減量に至った有害事象	54 (33.5)	46 (30.5)	5 (50.0)

02CLLⅢ試験において、CLB 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、好中球減少症（本薬群：27.3%（44/161 例）、CLB 群：13.9%（21/151 例）、以下、同順）、発熱（24.8%（40/161 例）、5.3%（8/151 例））、白血球減少症（17.4%（28/161 例）、3.3%（5/151 例））、CLB 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（23.0%（37/161 例）、9.3%（14/151 例））、白血球減少症（14.3%（23/161 例）、1.3%（2/151 例））、CLB 群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（1.9%（3/161 例）、0%）、過敏症（1.9%（3/161 例）、0.7%（1/151 例））、貧血、嘔吐及び腫瘍崩壊症候群（1.2%（2/161 例）、0%）、CLB 群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、過敏症（1.9%（3/161 例）、0.7%（1/151 例））、発疹（1.2%（2/161 例）、0%）であった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

02CLLⅢ試験と比較して 2012003 試験で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、CD4 リンパ球減少及び好中球数減少（2012003 試験：100%（10/10 例）、02CLLⅢ試験：0%、以下、同順）、リンパ球数減少、白血球数減少及び血小板数減少（90.0%（9/10 例）、0%）、便秘（80.0%（8/10 例）、2.5%（4/161

例))、悪心 (80.0% (8/10 例)、19.3% (31/161 例))、食欲減退 (50.0% (5/10 例)、3.7% (6/161 例))、倦怠感 (50.0% (5/10 例)、0.6% (1/161 例))、AST 増加 (40.0% (4/10 例)、1.2% (2/161 例))、斑状丘疹状皮疹、血中 IgA 減少、血中 IgG 減少及び血中 IgM 減少 (30.0% (3/10 例)、0%)、そう痒症 (30.0% (3/10 例)、5.0% (8/161 例))、動悸、口内炎、血中尿酸減少、結膜炎、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少、不眠症及び血管痛 (20.0% (2/10 例)、0%)、02CLLIII 試験と比較して 2012003 試験で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (90.0% (9/10 例)、0%)、CD4 リンパ球減少及び好中球数減少 (80.0% (8/10 例)、0%)、白血球数減少 (70.0% (7/10 例)、0%)、血小板数減少 (20.0% (2/10 例)、0%) であった。2012003 試験において複数例に認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

さらに、申請者は、CLL (国内試験：2012003 試験、海外試験：02CLLIII 試験の本薬群) と既承認の効能・効果である NHL 又は MCL (国内試験：2006001 試験及び 2007002 試験、海外試験：SDX-105-01 試験及び SDX-105-003 試験) との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

各試験における安全性の概要は表 10 のとおりであった。

表 10 CLL 患者と B-NHL 又は MCL 患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	CLL		B-NHL 又は MCL	
	国内試験	海外試験	国内試験	海外試験
	2012003 試験	02CLLIII 試験の本薬群	2006001 試験*及び 2007002 試験の統合解析	SDX-105-01 試験及び SDX-105-003 試験の統合解析
	10 例	161 例	75 例	176 例
全有害事象	10 (100)	143 (88.8)	75 (100)	176 (100)
Grade 3 以上の有害事象	10 (100)	85 (52.8)	75 (100)	125 (71.0)
死亡に至った有害事象	0	2 (1.2)	0	12 (6.8)
重篤な有害事象	3 (30.0)	31 (19.3)	12 (16.0)	65 (36.9)
投与中止に至った有害事象	1 (10.0)	18 (11.2)	20 (26.7)	61 (34.7)

\*：120 mg/m<sup>2</sup> 群のみ

国内試験の比較において、B-NHL 又は MCL 患者と比較して CLL 患者で発現率が 20%以上高かった全有害事象は、CD4 リンパ球減少 (CLL：100% (10/10 例)、B-NHL 又は MCL：72.0% (54/75 例)、以下、同順)、便秘 (80% (8/10 例)、48% (36/75 例))、倦怠感 (50% (5/10 例)、26.7% (20/75 例))、斑状丘疹上皮疹 (30% (3/10 例)、0%)、胃炎、ヘマトクリット減少、網状赤血球数減少及び血中尿酸減少 (20% (2/10 例)、0%) であった。B-NHL 又は MCL 患者と比較して CLL 患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

海外試験の比較において、B-NHL 又は MCL 患者と比較して CLL 患者で発現率が 10%以上高かった全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められず、B-NHL 又は MCL 患者と比較して CLL 患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

B-NHL 又は MCL 患者と比較して CLL 患者で発現率の高い有害事象が認められたものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向はなく、認められた事象は同様であったことから、CLL と B-NHL 及び MCL との間で安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02CLLⅢ試験において、CLB 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の発現については注意が必要と考える。しかしながら、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に明らかな違いは認められておらず、認められた事象は本薬の休薬、減量、投与中止等により対処可能であったことを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量、中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の CLL 患者に対する本薬の投与は忍容可能と判断した。ただし、日本人の CLL 患者における安全性情報は極めて限られていることから、本薬の製造販売後において、本薬の安全性に関する情報を収集するとともに、得られた情報については、医療現場に適切に提供する必要があると考える（7.R.6 参照）。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「慢性リンパ性白血病」と設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、02CLLⅢ試験における対照薬が CLB であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の効能・効果を「慢性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

##### 7.R.4.1 臨床的位置付けについて

国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、CLL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

###### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (version 2, 2016) : 未治療又は再発若しくは難治性の CLL 患者 (17p の欠失を有する患者を除く) に対して、本薬単独投与又は本薬とリツキシマブとの併用投与が推奨される。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 1 月 29 日版) : 未治療の CLL 患者を対象とした、CLB との無作為化比較試験において、本薬は、優れた奏効率及び PFS を示した (J Clin Oncol 2009; 27: 4378-84)。
- 国内診療ガイドライン (金原出版、2013 年) : 未治療の進行期 (Binet 分類では活動性病態のある A 期若しくは B 期又は C 期、Rai 分類では症状のある 0~II 期又は III~IV 期) CLL に対して、本薬は有効である (J Clin Oncol 2009; 27: 4378-84)。難治性又は再発の CLL に対して、本薬とリツキシマブとの併用投与は有効である (J Clin Oncol 2011; 29: 3559-66)。

###### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 未治療の CLL 患者を対象とした、CLB との無作為化比較試験において、本

薬は、優れた奏効率及び PFS を示した。未治療及び既治療、それぞれの CLL 患者を対象とした本薬とリツキシマブとの併用投与の第 II 相試験が行われ、有効性と忍容性が示された (J Clin Oncol 2012; 30: 3209-16、J Clin Oncol 2011; 29: 3559-66)。

- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 未治療の CLL 患者を対象とした、CLB 対照の無作為化比較試験において、本薬は、優れた完全寛解率、PFS 等を示したものの、OS の延長は示さなかった。
- Williams Hematology, Ninth Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA) : 未治療の CLL 患者を対象とした、CLB 対照の無作為化比較試験において、本薬は、優れた奏効率及び PFS を示し、当該試験結果に基づき、未治療の CLL に対して米国において承認された。

申請者は、CLL患者における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

02CLLⅢ試験の参加国において試験開始時点ではフルダラビンは未治療のCLLに対して未承認であり、02CLLⅢ試験ではフルダラビンの適応の有無によらず未治療のCLL患者を対象とした。一方、2012003試験では、国内診療ガイドラインにおいて、通常量の化学療法の適応となる未治療のCLL患者には、フルダラビンを含む化学療法が推奨されていたことから、未治療のCLL患者ではフルダラビンの適応とならない患者を対象とした。02CLLⅢ試験において対照薬としたCLBは本邦で未承認であるものの、海外においては、通常量の化学療法の適応とならない未治療のCLL患者に対してはCLBが治療選択肢の一つとされており (NCCNガイドライン)、02CLLⅢ試験において本薬のCLBに対する優越性が示されたことを踏まえると、本薬は通常量の化学療法の適応とならない未治療のCLL患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02CLLⅢ試験の対照薬であるCLBは本邦で未承認であることから、日本人のCLL患者に対する02CLLⅢ試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、CLBは海外において通常量の化学療法の適応とならない未治療のCLL患者に対する治療選択肢の一つとされていること、2012003試験ではフルダラビンによる治療が適さないCLL患者を対象に一定の奏効率が認められたこと等を考慮すると、未治療のCLL患者に対する本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明は概ね了承可能と判断した。ただし、02CLLⅢ試験における対照薬は本邦未承認のCLBであり、通常量の化学療法の適応となる未治療のCLL患者における本薬の臨床的位置付けは不明であることから、添付文書の臨床成績の項において、02CLLⅢ試験における対照薬はCLBであったことについて情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m<sup>2</sup> (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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 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。

- 本薬の休薬、減量又は投与中止基準について。
- 本薬の調製方法について。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、CLL に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした 99CLL2E (DE) 試験の結果、本薬の MTD は 80 mg/m<sup>2</sup> と決定されたものの、99CLL2E (DE) 試験において有害事象の発現が多かったことには前治療歴（特にフルダラビンを含む治療）の数が多いたといった選択・除外基準逸脱例が多かったこと等の影響が考えられ、未治療の CLL 患者に対する用法・用量を設定する上で、当該試験結果を用いることの妥当性が不十分と判断し、新たに再発又は難治性の CLL 患者を対象とした 99CLL2E (BG) 試験を実施した。なお、99CLL2E (BG) 試験は、当時フルダラビンが臨床使用されていない国（ブルガリア）で実施されたため、フルダラビンによる治療歴のない再発又は難治性の CLL 患者が対象とされた。

99CLL2E (BG) 試験の結果、本薬の MTD は 110 mg/m<sup>2</sup> とされたこと、1 サイクルは 21 日間と規定されていたものの、サイクル間隔が 4 週間に延長された患者が多かったこと等を踏まえ、02CLLIII 試験では本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1 及び 2 日目に 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈内投与すると設定し、CLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、02CLLIII 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、1 回あたりの本薬の投与時間については、02CLLIII 試験においては 30 分と設定したものの、その後実施した低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第 II 相試験（SDX-105-01 試験）においては、循環器系への負担を軽減するため、本薬 120 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水に溶解して 500 mL とし、投与時間を 60 分間と設定して実施し、有効性及び安全性が確認されたこと、及び投与時間の変更により血漿中本薬の曝露量（AUC）への明確な影響はないと考えられたことを踏まえて、2012003 試験においても安全性を考慮して、本薬 100 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水に溶解して 250 mL とし、投与時間を 1 時間と設定し、日本人 CLL 患者に対する有効性及び安全性を確認したことから、申請用法・用量における 1 回あたりの本薬の投与時間は 1 時間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、99CLL2E (DE) 試験の対象患者において、本薬に対する忍容性は、未治療の CLL 患者とは異なる可能性が示唆されており、99CLL2E (DE) 試験の対象患者及び当該試験結果については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、02CLLIII 試験と 2012003 試験では 1 回の投与容量及び投与時間が異なるものの、日本人 CLL 患者において 1 回の投与量及び投与時間を 2012003 試験の規定以外とした場合の安全性は不明であり、2012003 試験において、日本人 CLL 患者における有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、1 回の投与量及び投与時間を 2012003 試験の規定に基づき設定することは可能と考える。

### 7.R.5.2 投与サイクル数について

申請者は、02CLLⅢ試験及び2012003試験においては本薬の投与サイクル数は最大6サイクルと設定されていた一方、申請用法・用量において投与サイクル数は設定されていなかった。当該理由について、申請者は以下のように説明している。

02CLLⅢ試験において、本薬の投与サイクル数を最大6サイクルとした理由について、治験実施計画書等に記載されておらず、設定根拠は明確ではない。なお、2012003試験については、02CLLⅢ試験において本薬の有効性及び安全性が認められたことから、02CLLⅢ試験に合わせて本薬の投与サイクル数を最大6サイクルと設定した。

一方で、本薬の製造販売後の特定使用成績調査（全例調査票収集症例583例）において、本薬が6サイクルを超えて投与された症例が12例報告されており、本薬が6サイクルを超えて投与されることに伴い新たに認められる有害事象の発現はなかったことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において記載された中止基準等に適切に従うことを前提として、本薬の投与サイクルを6サイクルに限定する必要はないと考え、申請用法・用量において投与サイクル数は設定しなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02CLLⅢ試験及び2012003試験において、本薬の投与サイクル数を6サイクルとした設定根拠が明確でないものの、CLL患者に対して6サイクルを超えて本薬を投与した試験成績が得られていないことから、02CLLⅢ試験及び2012003試験で設定された最大投与サイクル数について、添付文書の臨床成績の項等において、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.5.3 減量・休薬・中止基準について

申請者は、本薬の減量・休薬・中止基準について、以下のように説明している。

02CLLⅢ試験及び2012003試験では、次サイクルの開始基準及び減量又は中止基準を下記のように設定して実施し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。なお、2012003試験では、次サイクルの開始にあたり、非血液毒性の発現も考慮されると考えたこと、血液毒性について好中球数及び血小板数を評価する指標としたこと、減量又は中止基準として、Grade 3以上の事象に着目したこと等から、02CLLⅢ試験から次サイクルの開始基準及び減量又は中止基準を変更した。

検討された患者数は少ないものの、2012003試験において本薬の忍容性が確認されていること等を考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の用量調節基準の目安として、2012003試験の設定に準じた本薬の減量・休薬・中止基準を設定することが適切であると考え。

<次サイクルの開始基準>

02CLLⅢ試験		2012003試験*	
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上、又は開始時のレベル	好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上、又は開始時のレベル	血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 以上、輸血によらない
白血球数	2,500/mm <sup>3</sup> 以上、又は開始時のレベル	AST	各施設の基準値上限の5倍以下
Hb	10.0 g/dL以上、又は開始時のレベル	ALT	各施設の基準値上限の5倍以下
		総ビリルビン	各施設の基準値上限の3倍以下
		血清 CLcr	各施設の基準値上限の3倍以下
		その他	Grade 3以上の有害事象が持続していない、ただし、Grade 3の白血球減少、リンパ球減少、CD4リンパ球減少及びGrade 3の電解質異常、高血糖は除く

\*：GradeはCTCAE v4.03-JCOGに基づく

<減量又は中止基準>

02CLLⅢ試験*1			2012003 試験*2		
好中球数 血小板数 Hb	Grade 1	減量なし	好中球数	Grade 4 の状態が 1 週間以上持続	100 mg/m <sup>2</sup> /日（レベル 1） から投与を開始し、減量 基準に該当した場合は、 レベル 2 へ減量。以降、 再び該当した場合は、レ ベル 3 へ減量。レベル 3 にて投与中に基準に該当 した場合は、投与を中止。 レベル 1：100 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 2：75 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 3：50 mg/m <sup>2</sup> /日
	Grade 2	50%減量			
	Grade 3	75%減量	血小板数	25,000 /mm <sup>3</sup> 未満 又は血小板輸血 を必要とした	
	Grade 4	Grade 1 に回復するまで中断			
非血液毒性	Grade 0-2	減量なし	非血液毒性	Grade 3 又は Grade 4 を認める 場合。ただし電 解質異常、高血 糖は除く	
	Grade 3	50%減量			
	Grade 4	試験中止			

\*1：Grade は NCI-WG 基準（Cheson 1996）に基づく、\*2：Grade は CTCAE v4.03-JCOG に基づく

機構は、申請者の説明を了承した。

**7.R.5.4 本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について**

申請者は、現時点では、CLL に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

**7.R.6 製造販売後の検討事項について**

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。本申請において提出された臨床試験と既承認効能・効果との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと等から、重点調査項目は設定しない。また、予定症例数については、3年間で登録可能な例数として、45例と設定した。観察期間については、臨床試験の結果に基づいて、有害事象の発現状況を検討した結果、本剤投与開始時から最終投与サイクルの投与開始後56日目までに、98.2%の有害事象が発現したことから、当該期間を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

2012003 試験に組み入れられた日本人の CLL 患者数は 10 例と極めて限られており、日本人の CLL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が乏しいことから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査計画案については、下記の点を考慮し、重点調査項目として重症感染症を設定し、日本人 CLL 患者における発現状況について情報収集することが適切であると考えます。

- 02CLLⅢ試験において、CLB 群と比較して本薬群で好中球減少症の発現率が高い傾向が認められたこと。
- 02CLLⅢ試験の本薬群と比較して 2012003 試験で好中球減少症の発現率が高い傾向が認められたこと。

- 本薬の安全性プロファイルは CLL 患者と既承認効能・効果とで著しく異なるものではないと予想されるものの、CLL 患者では細胞性免疫低下及び液性免疫低下により、感染症のリスクが高いこと。予定症例数については、臨床試験における重症感染症の発現率を考慮して再検討する必要があると考える。

観察期間については、臨床試験における投与サイクル数（6 サイクル）を踏まえ、24 週間と設定することで差し支えないと考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第Ⅱ相試験（2012003試験）

有害事象は10/10例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は10/10例（100%）に認められた。発現率が30%以上の有害事象は表11のとおりであった。

表 11 発現率が 30%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 18.0)	例数 (%)	
	10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	10 (100)
胃腸障害		
便秘	8 (80.0)	0
悪心	8 (80.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	5 (50.0)	0
臨床検査		
AST 増加	4 (40.0)	0
血中 IgA 減少	3 (30.0)	0
血中 IgG 減少	3 (30.0)	0
血中 IgM 減少	3 (30.0)	0
CD4 リンパ球減少	10 (100)	8 (80.0)
リンパ球数減少	9 (90.0)	9 (90.0)
好中球数減少	10 (100)	8 (80.0)
血小板数減少	9 (90.0)	2 (20.0)
白血球数減少	9 (90.0)	7 (70.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (50.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	3 (30.0)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (30.0)	0

重篤な有害事象は 3/10 例（30.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、出血性腸憩室、サイトメガロウイルス感染、肺炎、細菌感染、腸骨骨折及び胃腺癌各 1 例（10.0%）であり、うち、サイトメガロウイルス感染、肺炎、細菌感染及び胃腺癌各 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/10 例（10.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.2 海外第 I / II 相試験 (99CLL2E (DE) 試験)

有害事象は100 mg/m<sup>2</sup>群で3/3例 (100%)、90 mg/m<sup>2</sup>群で1/1例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup>群で5/5例 (100%)、70 mg/m<sup>2</sup>群で6/7例 (85.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は100 mg/m<sup>2</sup>群で3/3例 (100%)、90 mg/m<sup>2</sup>群で1/1例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup>群で5/5例 (100%)、70 mg/m<sup>2</sup>投与群で6/7例 (85.7%) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表のとおりであった。

表 12 いずれかの群で複数例に認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 18.0)	例数 (%)							
	100 mg/m <sup>2</sup> 群		90 mg/m <sup>2</sup> 群		80 mg/m <sup>2</sup> 群		70 mg/m <sup>2</sup> 群	
	3 例		1 例		5 例		7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)	3 (60.0)	6 (85.7)	2 (28.6)
血液及びリンパ系障害								
血小板減少症	2 (66.7)	0	1 (100)	1 (100)	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (42.9)	0
白血球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
胃腸障害								
下痢	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
発熱	0	0	1 (100)	0	2 (40.0)	0	0	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	0	0	0	0	2 (40.0)	0	2 (28.6)	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0

重篤な有害事象は 100 mg/m<sup>2</sup> 群で 2/3 例 (66.7%)、90 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/1 例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群で 4/5 例 (80.0%)、70 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、100 mg/m<sup>2</sup> 群で丹毒、肺炎及び皮膚潰瘍各 1 例 (33.3%)、90 mg/m<sup>2</sup> 群で血小板障害及び発熱各 1 例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群で肺炎 2 例 (40.0%)、無顆粒球症、血小板減少症、下痢、血便排泄、発熱、気管支肺炎、体温、腎不全、急性腎不全、呼吸困難及び水疱性皮膚炎各 1 例 (20.0%)、70 mg/m<sup>2</sup> 群で会陰膿瘍及び処置後肺炎各 1 例 (14.3%) であり、うち、80 mg/m<sup>2</sup> 群の体温 1 例以外の事象については、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、70 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた事象は、会陰膿瘍及び処置後肺炎各 1 例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。70 mg/m<sup>2</sup> 群以外の群において、本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 海外第 I / II 相試験 (99CLL2E (BG) 試験)

有害事象は100 mg/m<sup>2</sup>群で6/6例 (100%)、110 mg/m<sup>2</sup>群で4/6例 (66.7%)、120 mg/m<sup>2</sup>群で3/3例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は100 mg/m<sup>2</sup>群で6/6例 (100%)、110 mg/m<sup>2</sup>群で4/6例 (66.7%)、120 mg/m<sup>2</sup>群で3/3例 (100%) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表13のとおりであった。

表 13 いずれかの群で複数例に認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 18.0)	例数 (%)					
	100 mg/m <sup>2</sup> 群		110 mg/m <sup>2</sup> 群		120 mg/m <sup>2</sup> 群	
	6 例		6 例		3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)
血液及びリンパ系障害						
貧血	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	2 (66.7)
白血球減少症	6 (100)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)
リンパ節症	2 (33.3)	0	0	0	0	0
血小板減少症	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
胃腸障害						
嘔吐	3 (50.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
肺炎	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
臨床検査						
血中ビリルビン増加	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
代謝及び栄養障害						
高尿酸血症	2 (33.3)	0	0	0	0	0
食欲減退	2 (33.3)	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は 100 mg/m<sup>2</sup> 群で 0/6 例 (0%)、110 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/6 例 (16.7%)、120 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、110 mg/m<sup>2</sup> 群で貧血、発熱及び肺炎各 1 例 (16.7%)、120 mg/m<sup>2</sup> 群で肺炎 1 例 (33.3%) であり、うち、110 mg/m<sup>2</sup> 群の貧血、発熱及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (02CLLⅢ試験)

有害事象は本薬群で 143/161 例 (88.8%)、CLB 群で 122/151 例 (80.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 137/161 例 (85.1%)、CLB 群で 108/151 例 (71.5%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 発現率が 10% 以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 18.0)	例数			
	本薬群		CLB 群	
	161 例		151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	143 (88.8)	85 (52.8)	122 (80.8)	47 (31.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	35 (21.7)	4 (2.5)	21 (13.9)	0
白血球減少症	28 (17.4)	23 (14.3)	5 (3.3)	2 (1.3)
好中球減少症	44 (27.3)	37 (23.0)	21 (13.9)	14 (9.3)
血小板減少症	40 (24.8)	19 (11.8)	31 (20.5)	12 (7.9)
胃腸障害				
悪心	31 (19.3)	1 (0.6)	21 (13.9)	1 (0.7)
嘔吐	25 (15.5)	2 (1.2)	10 (6.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	40 (24.8)	3 (1.9)	8 (5.3)	2 (1.3)

重篤な有害事象は本薬群で 31/161 例 (19.3%)、CLB 群で 19/151 例 (12.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群では過敏症及び肺炎各 3 例 (1.9%)、貧血、嘔吐、発熱及び腫瘍崩壊症候群各 2 例 (1.3%)、胸水、溶血、汎血球減少症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、心筋梗塞、網膜剥離、胸痛、全身健康状態低下、胆嚢痛、精巣上体炎、带状疱疹、感染、敗血症、気道感染、脱水、背部痛、肺新生物、対麻痺、肺浸潤、蕁麻疹、心血管障害予防、静脈炎及び血管炎各 1 例 (0.6%)、CLB 群では带状疱疹 2 例 (1.3%)、溶血性貧血、心不全、腹痛、後腹膜血腫、発熱、肝病変、過敏症、B 型肝炎、髄膜炎、上気道感染、細菌性肺炎、ダニ皮膚炎、頭部損傷、神経痛、鼻出血、喉頭浮腫、肺塞栓症、静脈炎、出血及び動脈閉塞性疾患各 1 例 (0.7%) であった。うち、本薬群の過敏症 3 例、貧血、嘔吐及び腫瘍崩壊症候群各 2 例、発熱、肺炎、溶血、汎血球減少症、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、心筋梗塞、網膜剥離、胸痛、全身健康状態低下、带状疱疹、感染、気道感染、脱水、背部痛、肺浸潤、蕁麻疹、心血管障害予防、静脈炎及び血管炎各 1 例、CLB 群の带状疱疹、溶血性貧血、腹痛、発熱、肝病変、過敏症、B 型肝炎、細菌性肺炎、頭部損傷、鼻出血、静脈炎及び出血各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 18/161 例 (11.2%)、CLB 群で 5/151 例 (3.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で過敏症 3 例 (1.9%)、発熱及び発疹各 2 例 (1.2%)、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、上室性不整脈、肝毒性、薬物過敏症、肺炎、敗血症、ウイルス感染、対麻痺、アレルギー性皮膚炎、紅斑、全身性皮疹及び蕁麻疹各 1 例 (0.6%)、CLB 群で好中球減少症、発熱、過敏症、B 型肝炎、带状疱疹、皮膚反応及び静脈炎の各 1 例 (0.7%) であった。うち、本薬群の過敏症 3 例、発熱及び発疹各 2 例、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、上室性不整脈、肝毒性、薬物過敏症、肺炎、ウイルス感染、アレルギー性皮膚炎、紅斑、全身性皮疹及び蕁麻疹各 1 例、CLB 群の好中球減少症、発熱、過敏症、B 型肝炎、带状疱疹、皮膚反応及び静脈炎各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.5 海外臨床薬理試験 (C18083/1039/PK/NL 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例 (100%)、に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 発現率が 30%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 11.1)	例数	
	本薬群	
	6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (66.7)
胃腸障害		
腹痛	2 (33.3)	0
便秘	4 (66.7)	0
下痢	2 (33.3)	1 (16.7)
口内乾燥	2 (33.3)	0
悪心	4 (66.7)	0
嘔吐	3 (50.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	2 (33.3)	0
疲労	5 (83.3)	2 (66.7)
発熱	4 (66.7)	0
臨床検査		

器官区分・事象名 (MedDRA 11.1)	例数	
	本薬群	
	6例	
	全 Grade	Grade 3 以上
白血球数	2 (33.3)	0
リンパ球数	6 (100)	5 (83.3)
好中球数	2 (33.3)	0
ヘモグロビン	6 (100)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (50.0)	0
ALT 増加	2 (33.3)	0
AST 増加	4 (66.7)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	2 (33.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	2 (33.3)	0
神経系障害		
浮動性めまい	3 (50.0)	0
頭痛	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	2 (33.3)	0

重篤な有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は便秘であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は呼吸困難であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外臨床薬理試験 (C18083/3070 試験)

有害事象は 53/53 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 52/53 例 (98.1%) に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 発現率が 30% 以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA 16.0)	例数	
	本薬群	
	53例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	33 (62.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	19 (35.8)	17 (32.1)
胃腸障害		
悪心	38 (71.7)	0
便秘	22 (41.5)	0
下痢	16 (30.2)	0
嘔吐	16 (30.2)	1 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	27 (50.9)	0
障害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応	19 (35.8)	2 (3.8)

重篤な有害事象は 14/53 例 (26.4%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、注入に伴う反応 3 例及び発熱 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 1/53 例 (1.9%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は好中球減少症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

#### <改善すべき事項>

##### 実施医療機関

- 実施医療機関の長は、治験期間中に治験依頼者から治験薬概要書の改訂版（安全性情報の更新を含む）が提出されたにもかかわらず、当該実施医療機関における治験継続の適否について治験審査委員会の意見を聴いていなかった

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CLL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 26 日

### 申請品目

[販 売 名]	トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一 般 名]	ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 24 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「02CLLⅢ試験」）において、主要評価項目とされた NCI-WG 基準に基づく奏効率及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）について、提出された資料における解析で、chlorambucil（以下、「CLB」）（本邦未承認）群と比較してベンダムスチン塩酸塩（以下、「本薬」）群で優越性が示されたこと等から、CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、CLL 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状及びショック・アナフィラキシー）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、02CLLⅢ試験の対照薬とされた CLB は本邦で未承認であることから、02CLLⅢ試験の結果に基づいて日

本人の CLL 患者に対する本薬の臨床的有用性について評価する際には慎重に解釈する必要があるものの、以下の点等を考慮すると、本薬は、通常量の化学療法に適応とならない未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- CLB は海外において未治療の CLL 患者に対する標準的な治療の一つとされていること。
- 国内第Ⅱ相試験（以下、「2012003 試験」）において、フルダラビンによる治療が適さない CLL 患者を対象に一定の奏効率が認められたこと。

また、機構は、02CLLⅢ試験における対照薬は CLB であった旨を情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起する必要があるものの、効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m<sup>2</sup>（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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬の休薬、減量又は投与中止基準について。
- 本薬の調製方法について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 海外において、CLL に対する本薬の有効性及び安全性については、本薬とリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用投与による臨床成績が複数報告されていることから、当該併用投与に係る用法・用量の開発が望まれる。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、日本人 CLL 患者における本薬とリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用投与に係る臨床試験成績について説明を求め、申請者は、現時点において当該臨床試験成績は得られていない旨を回答した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、専門委員からの指摘を踏まえ、CLLに対するリツキシマブ（遺伝子組換え）等の他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与に係る用法・用量に関する開発について検討を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、CLL患者を対象に製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画については、以下のように判断した。

- 重点調査項目として重症感染症を設定し、日本人のCLL患者における発現状況について情報収集することが適切である。
- 予定症例数については、臨床試験における重症感染症の発現率を考慮して再検討する必要がある。
- 観察期間については、臨床試験における投与サイクル数（6サイクル）を踏まえ、24週間と設定することで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 02CLLⅢ試験及び2012003試験では投与サイクル数の上限を6サイクルとして実施されていること、並び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トル細胞リンパ腫を対象とした特定使用成績調査において6サイクルを超えて使用された患者は12例のみであることを考慮すると、本調査における観察期間は24週間よりも長期間とすることも一案と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02CLLⅢ試験及び2012003試験において、投与回数の増加に伴い有害事象の発現率が増加する傾向は認められていないこと等を考慮すると、本調査の観察期間を24週間と設定し、6サイクルを超えて使用した際の有害事象については、自発報告、文献調査、海外情報等の通常の安全性監視活動に基づき収集することで差し支えないと考える。

以上より、機構は、上記の内容に基づき、本調査の実実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、重症感染症と設定する。
- 目標症例数については、02CLLⅢ試験及び2012003試験における重症感染症の発現率を考慮し、45例とする。
- 観察期間については、初回投与から最大24週間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査計画に関する申請者の回答を了承した。ただし、本調査等に基づき、新たに検討すべき事項が認められた場合には、新たな調査の実実施等について検討する必要があると考える。

また、機構は、上記の議論に基づき、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>間質性肺疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次性悪性腫瘍</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 18 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>CLL における使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資料の作成及び配布</li> </ul>

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	CLL 患者における使用実態下での安全性を確認すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	CLL 患者
観察期間	初回投与から最大 24 週間
予定症例数	45 例
主な調査項目	重点調査項目：重症感染症 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。本薬は「慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果等に対して再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

### 1. 再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
マントル細胞リンパ腫

### 2. 慢性リンパ性白血病

[用法・用量]（下線部追加）

### 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

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>（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. 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 100 mg/m<sup>2</sup>（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。

### [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。

### [警告]（変更なし）

- (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。
- (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。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

### [禁忌]（変更なし）

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### [効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

#### 慢性リンパ性白血病

「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。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

- (1) 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。
- (2) 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。

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 <sup>3</sup> 以上 及び 血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上
減量 又は 中止	治療中に、 <u>下記右記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には</u> 、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。	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未満
	<u>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の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup> の場合：90 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup> の場合：60 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> 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。	
	<u>慢性リンパ性白血病の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup> の場合：75 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup> の場合：50 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> 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。	

- (3) 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、 <u>臨床検査値等</u> が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 <sup>注</sup> 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、 <u>下記右記の指標に該当する副作用が認められた場合には</u> 、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。	Grade 3 <sup>注</sup> 以上の非血液毒性
	<u>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の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup> の場合：90 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup> の場合：60 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> 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。	
	<u>慢性リンパ性白血病の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup> の場合：75 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup> の場合：50 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> 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。	

注：NCI-CTCAE Version 4.0

- (4) 1日用量の調製方法

本剤 100 mg 製剤の場合には1バイアルあたり 40 mL、本剤 25 mg 製剤の場合には1バイアルあたり 10 mL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 250 mL に調製すること。

以上