トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.5　臨床に関する概括評価

シンバイオ製薬株式会社

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類および科学的根拠 7
2.5.1.2　慢性リンパ性白血病 7
2.5.1.3　慢性リンパ性白血病の治療方法と問題点 9
2.5.1.4　臨床開発 11
2.5.1.4.1　欧州における臨床開発 11
2.5.1.4.2　米国における臨床開発 11
2.5.1.4.3　国内における臨床開発 11
2.5.1.4.4　進行中及び計画中の臨床試験 12
2.5.1.5　臨床データパッケージ 12
2.5.1.6　臨床試験実施に関する基準（GCP） 14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価病 16
2.5.4　有効性の概括評価点 20
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験 20
2.5.4.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特 23
2.5.4.3　有効性の評価結果 24
2.5.4.4　有効性のまとめ 26
2.5.5　安全性の概括評価 27
2.5.5.1　安全性評価の計画 27
2.5.5.2　治験薬の曝露状況 27
2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2.5.5.4　安全性データベースの限界 28
2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.6　死亡 30
2.5.5.7　その他の重篤な有害事象 30
2.5.5.8　その他の重要な有害事象 30
2.5.5.9　注目すべき重要な有害事象 31
2.5.5.10　臨床検査値の評価 32
2.5.5.11　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 32
2.5.5.12　特別な集団および状況下における安全性 32
2.5.5.13　市販後データ 33
2.5.5.14　安全性に関する結論 34

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 35
2.5.6.1 ベネフィット 35
2.5.6.2 リスク 36
2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ 37
2.5.7 参考文献 38

表一覧

表 2.5.1-1　改訂 RAI 病期分類 8
表 2.5.1-2　BINET 病期分類 8
表 2.5.1-3　臨床試験データパッケージ 13
表 2.5.3-1　承認申請に用いる臨床試験（再掲：表 2.7.2-1） 16
表 2.5.3-2　血漿中薬物動態パラメータ　- 2006001 試験 - 17
表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験（表 2.7.3-1 再掲） 21
表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験（表 2.7.4.1-1 再掲） 27
表 2.5.5-2　人口統計学的特性 28
表 2.5.5-3　治験薬の減量に至った有害事象一覧（表 2.7.4.2-12 再掲） 31

図一覧

図 2.5.1-1　CLL 治療のアルゴリズム 10
図 2.5.4-1　KAPLAN-MEIER 法による PFS（2012003 試験） 25

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase), アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	asparate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve, （血中）濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve of increased airway resistance from week zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	all area under the concentration-time curve, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the curve of increased airway resistance from zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BSA	body surface area, 体表面積
BUN	blood urea nitrogen, 血中尿素窒素
CD20	cluster of differentiation 20, 白血球表面分化抗原：分類番号 20
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
CECT	contrast enhanced computed tomography, 造影コンピュータ断層撮影法
CI	confidence interval, 信頼区間
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（血中）濃度
CML	Chronic myelogenous leukemia, 慢性骨髄性白血病
CR	Complete Response, 完全寛解/完全奏効
CRi	Complete Remission-incomplete, 完全寛解-incomplete
CRF	Case record form, 症例報告書/症例記録用紙
CRP	C-reactive protein, C 反応性蛋白
CRu	Complete Response / unconfirmed, 不確定完全寛解/不確定完全奏効
CR 率	complete response rate, 完全寛解率（総合効果が CR 又は CRu を示した被験者の割合）
CT	computerized tomography, コンピュータ断層撮影法
CTC	common toxicity criteria, 共通毒性規準

用語及び略語	説明
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity, 用量制限毒性／投与制限毒性
ECG	electrocardiogram, 心電図
ECOG	East Clinical Oncology Group, 米国東部臨床腫瘍研究グループ
FAS	Full Analysis Set, 最大の解析対象集団
FL	Follicular Lymphoma, 濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index, 濾胞性リンパ腫国際予後指標
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
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
LDH	Lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
MedDRA, MedDRA/J	medical dictionary regulatory activities, ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集 日本語版
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
NCI	National Cancer Institute, 米国国立がん研究所
NCI-CTC	National Cancer Institute common toxicity criteria, 米国国立がん研究所共通毒性規準
NCI-WG	National Cancer Institute Working Group, 米国国立がん研究所ワーキンググループ
nCR	Nodular- complete Remission, Nodular-完全寛解
nPR	Nodular- Partial Remission, Nodular-部分寛解
OS	Overall Survival, 全生存期間
ORR	Overall Response Rate, 奏効率
PD	Progressive Disease, 増悪/進行
PFS	Progression-Free Survival, 無増悪生存期間
PR	Partial Response, 部分寛解/部分奏効
P.S.	Performance Status, 全身状態
PT	Preferred Term, 基本語
RD	Relapsed Disease, 再発
SAE	Serious adverse event, 重篤な有害事象
SAS	Safety Analysis Set, 安全性解析対象集団
SD	Stable Disease, 安定
SLL	small lymphocytic lymphoma, 小リンパ球性リンパ腫

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類および科学的根拠

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

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

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

さらに、本剤は、ヒト慢性 B 細胞性白血病細胞（HG-3 [CLL 細胞株]及び JVM-3 [前リンパ球性白血病細胞株]）に対して細胞傷害性を示し、HG-3 ヒト CLL 細胞異種移植マウスにおいても用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示した（2.4 項）。

欧州において、既治療の慢性リンパ性白血病（以下、CLL）患者を対象に第 I/II 相臨床試験（99CLL2E (DE)試験）及び第 I/II 相試験（99CLL2E (BG)試験）が、また未治療の CLL 患者を対象に第 III 相試験（02CLLIII 試験）が実施され、これら 3 試験の成績に基き本剤の追加適応症として CLL が承認され、2015 年 6 月現在、世界 71 ヵ国で販売されている。

本邦においては未だ CLL 治療に対する医療ニーズはあり、海外と同様に日本人 CLL 患者に対しても本剤は有用な治療法となりうると考え、20■年■月から国内第 II 相臨床試験（2012003 試験）を開始した。

2.5.1.2 慢性リンパ性白血病

CLL は単クローン性の CD5、CD23 陽性成熟 B 細胞が末梢血、骨髄、脾臓及びリンパ節に蓄積・増殖する腫瘍と定義され[4]、多くは緩徐な経過を示すが，一部に進行が速く，予後不良なものが

みられる[5]。

血液中の白血球が増加しさらにその中で成熟したリンパ球が増加していれば（5,000/mm^3 以上）CLL を疑う。末梢血像は大部分の症例で成熟リンパ球の形態を示す細胞の増加を認める。CLL 細胞の表面形質は一般に CD5 陽性, CD10 陰性及び CD23 陽性であり、典型例では診断は容易であるが、形態的あるいは表面マーカー上非典型例は診断困難な場合も少なくない[6]。

疾患の進行度を判定し治療方針を決定するために、改訂 Rai 分類[5,7,8]（表 2.5.1-1）及び Binet 分類[5,7,8]（表 2.5.1-2）による病期分類によって病期が決定される。

薬物治療が適用される病期は、改訂 Rai 分類の高リスク（改訂 Rai 分類病期Ⅲ、Ⅳ期）あるいは Binet 分類の C 期または進行性 B 期の患者は治療の対象である。CLL は治癒困難であるが長期生存が可能であり，また高齢者が多いため，一部の若年者を除き治癒を目指すより症状緩和や白血病の病勢のコントロールが目的である[5]。

また、治療の開始時期は、海外のガイドライン[7,9,10,11]を参考に決定されている[5]。

表 2.5.1-1 改訂 Rai 病期分類

改訂 Rai 分類	Rai 病期分類	分類規準	生存期間（中央値）
低リスク	0	末梢血リンパ球 ＞15,000/μL＋ 骨髄リンパ球 ＞40%	10 年以上
中間リスク	Ⅰ	病期 0＋ リンパ節腫脹	7 年
	Ⅱ	病期 0~Ⅰ ＋ 肝腫、脾腫（どちらかまたは両方）	
高リスク	Ⅲ	病期 0~Ⅱ ＋ 貧血（Hb＜11g/dL または Ht＜33%）	1.5~3 年
	Ⅳ	病期 0~Ⅲ ＋ 血小板< 10 万/μL	

表 2.5.1-2 Binet 病期分類

病期	分類規準	生存期間（中央値）
A	Hb≧10 g/dL＋ 血小板 ≧10 万/μL＋ リンパ節腫大が 2 ヵ所以上	10 年以上
B	Hb≧10 g/dL＋ 血小板 ≧10 万/μL＋ リンパ節腫大が 3 ヵ所以上	7 年
C	Hb＜10 g/dL 又は 血小板 ＜10 万/μL、リンパ節腫大領域数は規定しない	1.5~2.5 年

なお、CLL は欧米では最も頻度の高い白血病であり、罹患率は 10 万人に 4.2 人とされているが

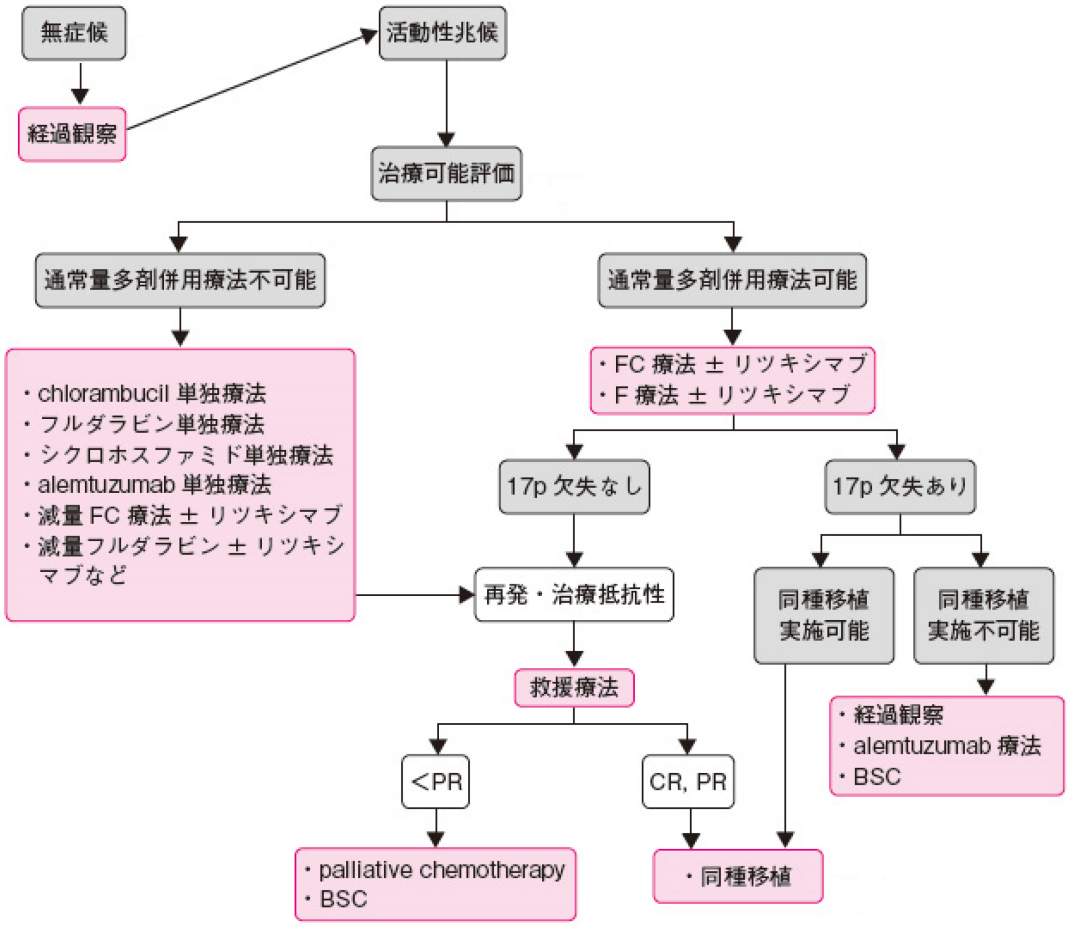
80 歳超での罹患率は 10 万人に 30 人超とされ、CLL 診断時の年齢（中央値）は 72 歳と高齢者に多い[12]。本邦での罹患率は欧米に比べると低く、10 万人に約 0.5 人とされており[13]、厚生労働省の平成 23 年患者調査[14]によると非ホジキンリンパ腫（NHL）の総患者数は 52,000 人であり、NHL に占める CLL/小細胞性リンパ腫の割合が約 1.57%と算出される[15]ことから、本邦における CLL 患者数は約 820 人程度と推計される。

2.5.1.3　慢性リンパ性白血病の治療方法と問題点

CLL 治療アルゴリズム[5]を図 2.5.1-1 に示す。

CLL の活動性徴候がみられたり、進行期になった場合、多剤併用化学療法、免疫化学療法が可能であればフルダラビン（F）を含む化学療法［F＋シクロホスファミド（C）療法：FC 療法］、及びそれにリツキシマブ（R）の併用療法（R は CLL では国内適応外）を実施する[5]。

これらの治療に反応がある場合でも，染色体 17p 欠失のある場合は，予後不良であることが明らかであるため，同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT）を考慮する[5]。



（日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版）

図 2.5.1-1　CLL 治療のアルゴリズム

多剤併用化学療法が不可能であれば FLU 単独療法（F 療法）や他のアルキル化剤などの単独療法や減量の多剤併用化学療法を考慮する。再発や治療抵抗性を示す場合は救援療法（best supportive care：BSC）を実施後，部分奏効若年者や染色体 17p 欠失を有する症例は同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：allo-HSCT）を考慮する[5]。

また，再発・難治例では欧米では alemtuzmab 療法が標準治療として実施されており、予後不良の染色体 17p 欠失例にも有効性が示されている[5]。

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

米国の診療ガイドラインである「National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2. 2014」において、未治療及び再発/難治性 CLL 患者において本剤（70～90mg/m^2）と R の併用療法（BR 療法）が推奨されている[7]。

欧州における診療ガイドライン「Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up」において、染色体 17p 欠失がなく多剤併用療法可能な未治療の CLL 患者、及び染色体 17p 欠失がない再発/難治性の CLL 患者において BR 療法が推奨されている[12]。

英国における診療ガイドライン「Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic lymphocytic leukaemia」において、TP53 遺伝子異常がなく多剤併用療法が適さない未治療の CLL 患者の治療選択肢として本剤が推奨されている[16]。

本邦では、本剤単独又は BR 療法は未承認であるため、本邦においても未治療及び再発/難治性 CLL に対してより有用性の期待できる新たな選択肢を提供すべきであると考えた。

2.5.1.4　臨床開発

2.5.1.4.1　欧州における臨床開発

20■ 年 ■ 月、フルダラビンを含む既治療の CLL 患者を対象に第 I/II 相臨床試験（99CLL2E(DE)試験）がドイツで開始され、20■ 年■月に終了した。2001 年 3 月、フルダラビンを含まない既治療の CLL 患者を対象に第 I/II 相試験（99CLL2E(BG)試験）がブルガリアで開始され、2002 年 9 月に終了した。さらに、未治療の CLL 患者を対象に第 III 相試験（02CLL III）が欧州 8 ヵ国（ドイツ、ブルガリア、イタリア、スペイン、フランス、スウェーデン、オーストリア、英国）で 20■ 年 ■ 月に開始され、20■ 年■月に終了した。

欧州での開発権を有していた Mundipharma 社は、本剤の CLL 適応症取得のため、2007 年 9 月に分散審査方式によりドイツを参照国とした欧州 13 カ国（ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、スペイン、フィンランド、アイルランド、ノルウェイ、ポーランド、ルクセンブルグ）に承認申請を行ない、2010 年 7 月にフランスで承認取得後、2011 年 10 月までに欧州 13 カ国のすべての国で承認を取得した。

2.5.1.4.2　米国における臨床開発

米国での開発及び販売権を有していた Cepharon 社（現在 Teva 社）は、2007 年 8 月に CLL を適応症として本剤のオーファン指定及び優先審査指定を受け、欧州で実施された 02CLL III 試験成績をもって 2007 年 9 月に承認申請を行い、6 ヵ月後の 2008 年 3 月に承認を取得した。

2.5.1.4.3　国内における臨床開発

本邦においては、2010 年 8 月 3 日開催の第 4 回から同年 11 月 10 日開催の第 6 回までの「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、医療上の必要性が高いという評価が得られたことから、2010 年 12 月 ■ 日付で厚生労働省より開発要請がなされた（医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。

さらに、2012 年 6 月 13 日には CLL を予定効能として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定された（指定番号(24 薬)第 273 号）。

その後、20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談 [redacted] を実施し、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から[redacted]助言を受け、20[redacted] 年[redacted]月から未治療及び既治療の CLL 患者を対象に国内第Ⅱ相試験を開始し、20[redacted] 年[redacted]月に終了した。

国内試験成績が 02CLL III 試験の成績と明らかな差異を認めないことが確認できたため、今回承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.4.4　　進行中及び計画中の臨床試験

本剤に係る現在実施中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.5　臨床データパッケージ

本承認申請にあたり、海外第 III 相試験（02CLL III 試験）、海外第 II 相試験（99CLL2E(DE)試験、99CLL2E(BG)試験）、及び国内第 II 相試験（2012003 試験）を評価資料とした。いずれの試験も Binet 分類の C 期または B 期の CLL 患者を対象に実施した。また、海外第 I 相試験（C18083/1039/PK/NL 試験）及び海外第 III 相試験（C18083/3070 試験）を参考資料とした。

02CLL III 試験は、未治療の CLL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性をクロラムブシルと比較した第 III 相試験である。主要評価項目である奏効率及び無憎悪生存期間のいずれにおいても、クロラムブシル投与群に比べ本剤投与群で有意に改善及び延長しており、海外で標準治療と位置付けられているクロラムブシル療法に比べて B 単独療法の優越性が認められており、2012003 試験で得られた奏効率を比較するために評価資料とした。

99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験は、治療歴を有する CLL 患者を対象に本剤の DLT を検討し MTD を設定する試験であったが、副次評価項目として、NCI-WG 基準に従って完全寛解（Complete Response；CR）、部分寛解（Partial Response；PR）、安定（Stable Disease；SD）及び増悪（Progressive Disease；PD）の 4 段階で総合効果を判定しており、2012003 試験における奏効率（PR+CR）と比較するために評価資料とした。

C18083/1039/PK/NL 試験は、固形がん患者を対象に本剤のマスバランス等を定量的に検討した第 I 相試験で、米国 FDA の要請を受けて承認販売後に実施された試験であり、本邦においても初回承認時以降に得られた新たな知見であることから参考資料とした。

C18083/3070 試験は、進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に本剤とリツキシマブ併用投与（BR 療法）時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した第Ⅲ相試験であり、QT 間隔に及ぼす本剤の影響に関する新たな知見であることから参考資料とした。

本申請における臨床試験のデータパッケージを表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3　　臨床試験データパッケージ

相	試験番号 添付資料番号	試験の 目的	試験デザイン （試験相）	試験の対象	治験薬	被験者数（実施国）	評価/参考 （備考）
I	C18083/1039/PK/NL 5.3.3.2-1	薬物動態	単一施設 非盲検	再発又は難治性悪性腫瘍患者	^{14}C 標識 B	6 例（オランダ）	参考
III	C18083/3070 5.3.3.2-2	薬物動態	多施設共同 非盲検	進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者	BR	54 例（米国）	参考
III	02CLL III 5.3.5.1-1 Data cutoff: 20[redacted]	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	未治療の B-CLL	B 単独 vs CLB	305 例（ドイツ、ブルガリア、イタリア、スペイン、フランス、スウェーデン、オーストリア、英国） B:156 例 CLB:149 例	評価
II	2012003 5.3.5.2-1	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	未治療及び先行化学療法（フルダラビンを含まない）再発・難治性の B-CLL	B 単独	10 例（日本）	評価
I/II	99CLL2E(DE) 5.3.5.2-2	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	クロラムブシル（プレドニゾロン併用/日併用）を含む先行化学療法抵抗性の進行期又は難治性 B-CLL	B 単独	16 例（ドイツ）	評価
I/II	99CLL2E(BG) 5.3.5.2-3	有効性 安全性	単一施設 非盲検	クロラムブシルを含む先行化学療法抵抗性の進行期又は難治性 B-CLL	B 単独	15 例（ブルガリア）	評価

B：ベンダムスチン、CLB：クロラムブシル、B-CLL：B 細胞性慢性リンパ性白血病、

2.5.1.6　臨床試験実施に関する基準（GCP）

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

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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

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

本剤の適応症及び用法・用量の本承認事項一部変更承認申請において新たに追加した試験として、再発難治固形がん患者を対象に、本剤及び代謝物の薬物動態を検討した海外第 I 相臨床試験（C18083/1039/PK/NL 試験）及び未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法を行い、本剤とリツキシマブの薬物相互作用を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（C18083/3070 試験）を本申請資料に含めた（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1　　承認申請に用いる臨床試験（再掲：表 2.7.2-1）

試験番号 添付資料番号 資料の取扱い	試験デザイン （試験相）	試験の対象 （被験者数）	治験薬	用量及び投与方法
C18083/1039/PK/NL 試験 5.3.3.2-1 参考資料	単施設 オープン試験 （第 I 相）	再発又は難治性悪性腫瘍（血液がん、非血液がん） （6 例）	B	^{14}C 標識（初回投与時のみ）又は非標識の本薬 120 mg/m2 を 4 週間毎に 2 日間連日、60 分かけて静脈内投与する。これを 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで継続する。
C18083/3070 5.3.3.3-1 参考資料	多施設共同 非盲検試験 （第 III 相）	未治療の L-NHL & MCL （54 例）	B/R	Day1:リツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与、 Day 1 & 2: 本剤 90 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 1 投与サイクル 28 日間とし、最大 8 サイクル

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

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

2.5.3.1.1　日本人におけるベンダムスチン単独投与時の薬物動態

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

表 2.5.3-2　血漿中薬物動態パラメータ　- 2006001 試験 -

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

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

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

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

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

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

2.5.3.1.3　ベンダムスチン及びその代謝物の薬物動態及び排泄

C18083/1039/PK/NL 試験は、再発又は難治性悪性腫瘍患者においてベンダムスチンとその代謝物の薬物動態（分布、代謝、排泄）を定量的に求めるために実施された。再発又は難治性悪性腫瘍患者 6 例が登録され、各治療サイクル（28 日/サイクル、最大 6 サイクル）の Day 1 と Day 2 に 120 mg/m^2 のベンダムスチン（80～95 μCi の ^{14}C を含むベンダムスチン 120 mg/m^2 は第 1 サイクル Day 1 に）60 分かけて静脈内投与された。ベンダムスチン投与前、および投与後決められた時間に 168 時間まで採血及び採尿、採便され、未変化体ベンダムスチン、代謝物 M3、M4、HP2 および総放射活性が測定された。

血漿中ベンダムスチン未変化体、M3、M4、HP2 の AUC_{∞}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ、6398 ± 2543 ng*h/mL、925 ± 351 ng*h/mL、83 ± 37 ng*h/mL、185 ± 31 ng*h/mL であった。投与終了後 8 日目の時点で放射活性換算 50%が尿中に排泄され、25%が糞中に排泄、回収された。投与終了後 24 時間時点で尿中未変化体ベンダムスチン、M3、M4、HP2 の排泄%（平均値±標準偏差）はそれぞれ 3.31 ± 1.95%、0.73 ± 0.37%、0.08 ± 0.11%、4.89 ± 2.9%であった。

国内第 I 相臨床試験（2006001 試験）において L-NHL 及び MCL 患者を対象に、本剤 90 mg/m^2（3 例）又は 120 mg/m^2（6 例）を 1 時間かけて静脈内持続注入した時の未変化体ベンダムスチン、M3、M4 の AUC（平均値 ±標準偏差）は 90 mg/m^2 投与時でそれぞれ 8327.12 ± 3625.73（ng*h/mL）、360.95 ± 108.94 (ng*h/mL)、74.42 ± 27.47 (ng*h/mL)であり、120 mg/m^2 投与時でそれぞれ 10212.39±5759.35 (ng*h/mL)、640.31 ± 93.68 (ng*h/mL)、122.64 ± 36.14 (ng*h/mL)であった（表 2.5.3-2）。

投与終了後 24 時間時点で尿中未変化体ベンダムスチン、M3、M4 の排泄％（平均値±標準偏差）は 90 mg/m^2 投与時でそれぞれ 3.7±3.3％、0.3 ± 0.3％、0.1 ± 0.1％であり、120 mg/m^2 投与時でそれぞれ 1.6 ± 1.1％、0.2 ± 0.1％、0.1 ± 0.1％であった。

これら 2 試験結果より、活性代謝物 M3、M4 はベンダムスチン投与時の治療効果に関わっているとは考えにくいこと、M3、M4 を生成する CYP1A2 パスウェイの役割がベンダムスチン代謝において主要経路ではないことを示唆している。

L-NHL および MCL 患者にベンダムスチン 90 mg/m^2/日（49 例）を 30 分かけて静脈内持続点滴を行った海外第 3 相臨床試験 C18083/3070 試験において、CYP1A2 阻害剤使用患者のデータが含まれていたことから、それらの患者における血漿中ベンダムスチン薬物動態データについて比較検討がなされた。PPK を用いた解析により、例数が十分とはいえないものの、一貫した傾向が見られるわけではなく、CYP1A2 阻害剤がベンダムスチンの血漿中濃度に影響を及ぼすとは言えないと結論された。

2.5.3.1.4　QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響

QT 間隔延長リスクの評価を行うことを目的として、海外第 3 相臨床試験（C18083/3070）では未治療の低悪性度 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 日間をとして、各サイクルの第 1 日目に本薬 90 mg/m^2 及びリツキシマブ 1 回 375 mg/m^2 を静脈内投与し、第 2 日目に本薬 90 mg/m^2 を静脈内投与することとされた。

第 1 サイクル第 1 日目、本薬、リツキシマブ両薬投与前に探索的心電図測定が行われ、QTcF 間隔が 450 ms を超えた場合、確認のための心電図が測定された。心電図の測定および採血は第 1 サイクルの第 2 日目、ベンダムスチン投与 15 分前をベースラインとして、30 分静脈内投与終了直後（この時点でベンダムスチンの血中濃度は Cmax に達している）、および投与終了後 1 時間で、おのおの 3 回ずつ測定した。

QTcF 間隔のベースラインからの変動の平均値は、本剤点滴静注終了時及び点滴静注終了 1 時間後において、それぞれ+6.7 ms（信頼区間の上限値 9.1 ms）及び+4.1 ms（信頼区間の上限値 6.3 ms）であった。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。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔には臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.3.1.5　内因性要因

本項に該当する試験はない。

2.5.3.1.6 外因性要因

本項に該当する試験はない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験である 99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験は、先行化学療法に不応の慢性リンパ性白血病（以下、CLL）患者を対象とした、用量制限毒性（以下、DLT）に基づく最大耐量（以下、MTD）を検討する用量漸増試験である。

これらの試験の結果を踏まえ、未治療の CLL 患者を対象に、SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩 ; 以下、本剤）とクロラムブシルを比較する海外第Ⅲ相試験である 02CLL III 試験を実施した。

国内第Ⅱ相試験である 2012003 試験として、未治療及び既治療の CLL 患者を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を多施設共同オープン試験により検討した。

02CLL III 試験は、主要評価項目である奏効率（PR 以上と判定された被験者の割合）及び PFS において、未治療 CLL 患者における本剤のクロラムブシルに対する優越性が認められた試験であるため、評価資料とした。2012003 試験は 02CLL III 試験と同じレジメンを用い、日本人の未治療及び既治療の CLL 患者における本剤の有効性及び安全性を検討した試験であるため、評価資料とした。

また、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験は、02CLL III 試験の用法・用量を決定するに至った試験であるだけでなく、既治療の CLL 患者における薬剤反応性や安全性を検討していることから、評価資料とした。

本申請に含まれる臨床データパッケージを表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験（表 2.7.3-1 再掲）

試験番号	実施施設数 （実施国）	登録症例数 （解析対象例）	試験の相 種類 試験期間	試験の主目的	用法・用量 投与期間	対象	有効性評価項目
02CLL III （評価資料）	45 施設 （ドイツ、ブルガリア、イタリア、スペイン、フランス、スウェーデン、オーストリア、イギリス）	登録症例数：305 例 本剤： 156 例 クロラムブシル： 149 例 解析対象例：264 例 本剤： 139 例 クロラムブシル： 125 例	第Ⅲ相 多施設共同 オープン 無作為化 並行群間試験 20[redacted]～ 20[redacted]	有効性について、本剤の Chlorambucil に対する優越性の検証	本剤： 4 週間を 1 サイクルとし、100 mg/m^2 を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与し、このサイクルを最大 6 サイクル実施 Chlorambucil： 4 週間を 1 サイクルとし、0.8 mg/kg を Day 1 及び Day 15 に経口投与し、このサイクルを最大 6 サイクル実施	Binet 分類臨床病期 B 又は C の未治療 CLL 患者	主要評価項目： NCI-WG の基準による最良総合効果の奏効率（CR＋nPR＋PR）及び PFS 副次評価項目： 無増悪期間、奏効期間、全生存期間及び Quality of life
2012003 （評価資料）	8 施設 （日本）	登録症例数：10 例 解析対象例：10 例	第Ⅱ相 多施設共同 オープン試験 20[redacted]～ 20[redacted]	本剤を投与（100 mg/m^2/日の 2 日間連日点滴静脈内投与し、その後 26 日間休薬）した際の有効性及び安全性の検討	Day 1 及び Day 2 に本剤 100 mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、その後 26 日間経過観察した。これを 1 サイクル（28 日間）とし、最大 6 サイクル実施	フルダラビン治療が適さない未治療患者又はフルダラビン治療歴のない先行治療が 2 レジメンまでの再発・難治患者で、Binet 分類臨床病期 B 又は C の CLL 患者	主要評価項目： IWCLL 基準による最良総合効果の奏効率（CR＋CRi＋nPR＋PR） 副次評価項目： NCI-WG 奏効率、完全寛解率、無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間
99CLL2E(DE) （評価資料）	5 施設 （ドイツ）	登録症例数：16 例 解析対象例：10 例	第Ⅰ/Ⅱ相 多施設共同 オープン試験 20[redacted]～ 20[redacted]	DLT、MTD 及び忍容性の検討	3 週を 1 サイクルとし、その Day 1 及び Day 2 に 30 分間の点滴静注で投与した。初回用量は 100 mg/m^2 とした。第 2 サイクル以降は DLT の発現状況に応じて 10 mg/m^2 ずつ増量又は減量した。	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C の CLL 患者	副次評価項目： NCI-WG の基準による Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は NC（SD）と判定された症例率、奏効期間及び PFS

99CLL2E(BG) （評価資料）	1 施設 （ブルガリア）	登録症例数：15 例 解析対象例：11 例	第Ⅰ/Ⅱ相 単独施設 オープン試験 2001/3/[redacted]~ 2002/9/[redacted]	単独投与時の二次治療としての DLT、MTD 及び忍容性の検討	3 週を 1 サイクルとし、その Day 1 及び Day 2 に 30 分間の点滴静注で投与した。初回用量は 100 mg/m^2 とした。第 2 サイクル以降は DLT の発現状況に応じて 10 mg/m^2 ずつ増量又は減量した。	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C の CLL 患者	副次評価項目： NCI-WG の基準による Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は NC（SD）と判定された症例率：CR＋nCR+PR＋SD）、奏効期間及び PFS

2.5.4.1.1　試験デザイン

2.5.4.1.1.1 02CLL III 試験

未治療の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象に、クロラムブシルに対する本剤の抗腫瘍効果の優越性を検証することを目的として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までドイツをはじめとする欧州 8 ヵ国、45 医療機関において多施設共同、オープン、クロラムブシル対照比較試験として実施された。

主要評価項目は、NCI-WG の基準[1)]に基づく総合効果判定の奏効率及び無増悪生存（PFS）期間（それぞれ、最良総合効果が CR、nPR 又は PR と判定された症例の割合及び治験薬の投与開始から、PD、再発／再燃、又は原疾患と関連する死亡までの期間）とした。独立評価委員会では、総合効果の判定を 3 サイクル及び 6 サイクル終了時に実施した。

2.5.4.1.1.2 2012003 試験

フルダラビン治療が適さない未治療CLL患者又はフルダラビン治療歴のない先行治療が2レジメンまでの再発・難治性の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的に、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで国内 8 医療機関において多施設共同、オープン、非対照試験として実施した。

主要評価項目は、IWCLL の基準[2)]に基づく総合効果判定の奏効率（最良総合効果が完全寛解[CR]、完全寛解-incomplete[CRi]、Nodular-部分寛解[nPR]、又は部分寛解[PR]と判定された症例の割合）とした。施設外効果判定委員会では、IWCLL 及び NCI-WG の基準に基づく総合効果判定を、4 サイクル及び 6 サイクルの Day 22～Day 29、最終観察日+4 週目及び最終観察日＋8 週目に行った。

2.5.4.1.1.3 99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験

先行化学療法に不応（先行化学療法にクロラムブシルを含む）の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象に本剤の DLT、MTD 及び忍容性を検討するための試験であった。

99CLL2E(DE)試験は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までドイツの 5 医療機関において多施設共同、オープン、非対照試験として実施された。

99CLL2E(BG)試験は、2001 年 3 月[redacted]日から 2002 年 9 月[redacted]日までブルガリアの 1 医療機関において単独施設、オープン、非対照試験として実施された。

両試験は、副次評価項目として Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は SD と判定された症例率）が設定されていた。

しかしながら、Responder の判定に関して、NCI-WG 基準に基づく総合効果判定を行っていることから、治験実施計画書では規定しなかったが、有効性を示す奏効率を算出することが可能と考えた。また、既治療の患者集団が対象患者集団として組み入れられていることから、これら両試験データを既治療の患者集団の有効性を検討するデータとして用いた。

2.5.4.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性に関しては、02CLL III 試験では 298 例（本剤群 154 例、ク

ロラムブシル群 144 例）が治験薬の投与を受けた。男性は 188 例〔本剤群及びクロラムブシル群でそれぞれ 98 例（63.64%）及び 90 例（62.50%）〕、女性は 110 例〔それぞれの群で 56 例（36.36%）及び 54 例（37.50%）〕であった。年齢（平均値±標準偏差）は本剤群が 63.0±7.7 歳、クロラムブシル群が 63.6±8.5 歳であった。体表面積は本剤群が 1.9±0.2 m^2（範囲：1.5～2.4 m^2）、クロラムブシル群が 1.8±0.2 m^2（範囲：1.4～2.3 m^2）であった。Binet 分類による臨床病期は、本剤群ではB 期が 109 例（70.8%）、C 期が 45 例（29.2%）であり、クロラムブシル群ではB 期が 102 例（70.8%）、C 期が 42 例（29.2%）であった。

2012003 試験では 10 例が本剤の投与を受け、このうち男性は 6 例（60.0%）、女性は 4 例（40.0%）で、年齢（平均値±標準偏差）は 69.8±8.9 歳、体表面積は 1.59±0.134 m^2（範囲：1.46～1.85 m^2）であった。Binet 分類による臨床病期はB 期が 3 例（30.0%）、C 期が 7 例（70.0%）であった。

99CLL2E(DE)試験には 16 例が登録され、男性は 12 例（75.0%）、女性は 4 例（25.0%）であり、年齢（平均値±標準偏差）は 67.7±6.3 歳、体表面積は 1.8±0.1 m^2（範囲：1.5～2.0 m^2）であった。Binet 分類による臨床病期は、B 期が 6 例（37.5%）、C 期が 10 例（62.5%）であり、16 例中 8 例（50.0%）が前治療にフルダラビンを含む療法が行われていた。

99CLL2E(BG)試験には 15 例が登録され、男性は 12 例（80.0%）、女性は 3 例（20.0%）であり、年齢（平均値±標準偏差）は 61.1±8.3 歳、体表面積は 1.9±0.2 m^2（範囲：1.6～2.4 m^2）であった。Binet 分類による臨床病期は、B 期が 11 例（73.3%）、C 期が 4 例（26.7%）であった。

2.5.4.3　有効性の評価結果

2.5.4.3.1　奏効率及び無増悪生存（PFS）期間

02CLL III 試験は、未治療の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象に、クロラムブシルに対する本剤の抗腫瘍効果（奏効率、無増悪生存期間）の優越性を検証することを目的として実施された。本邦では、02CLL III 試験での本剤の腫瘍効果を日本人集団で確認することを目的として 2012003 試験を実施した。

(1) 奏効率

02CLL III 試験において、本剤はクロラムブシルに比べて主要評価項目である奏効率で有意に優れた効果を示した（本剤群 vs クロラムブシル群：67.6% vs 39.2%、$p<0.0001$）。この時の本剤群の奏効率の 95%信頼区間は、59.2～75.3%であった。

2012003 試験で得られた奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%)であり、02CLL III 試験の 95%信頼区間（59.2～75.3%）を含むものであった。このため、2012003 試験に示された奏効率は、02CLL III 試験の奏効率を追認できたものと考えた。

(2) 無増悪生存(PFS)期間

02CLL III 試験の 50%無増悪生存期間は本剤群で 21.7 ヵ月（95%信頼区間：18.7～25.9 ヵ月）、クロラムブシル群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：8.6～11.7 ヵ月）であり、本剤群で有意差を認めた（$p<0.0001$）。この結果は、クロラムブシル群の 9.3 ヵ月時点での PFS 率は 50%であることを示している。一方、2012003 試験では、観察期間の中央値（範囲）は 12.6 ヵ月（範囲：2.6～21.7 ヵ月）であった。本剤の 9 ヵ月及び 10 ヵ月時点における PFS 率はともに 100.0%である（図 2.5.4-1）こ

とから、クロラムブシル群に比べ優れていると考えられる。

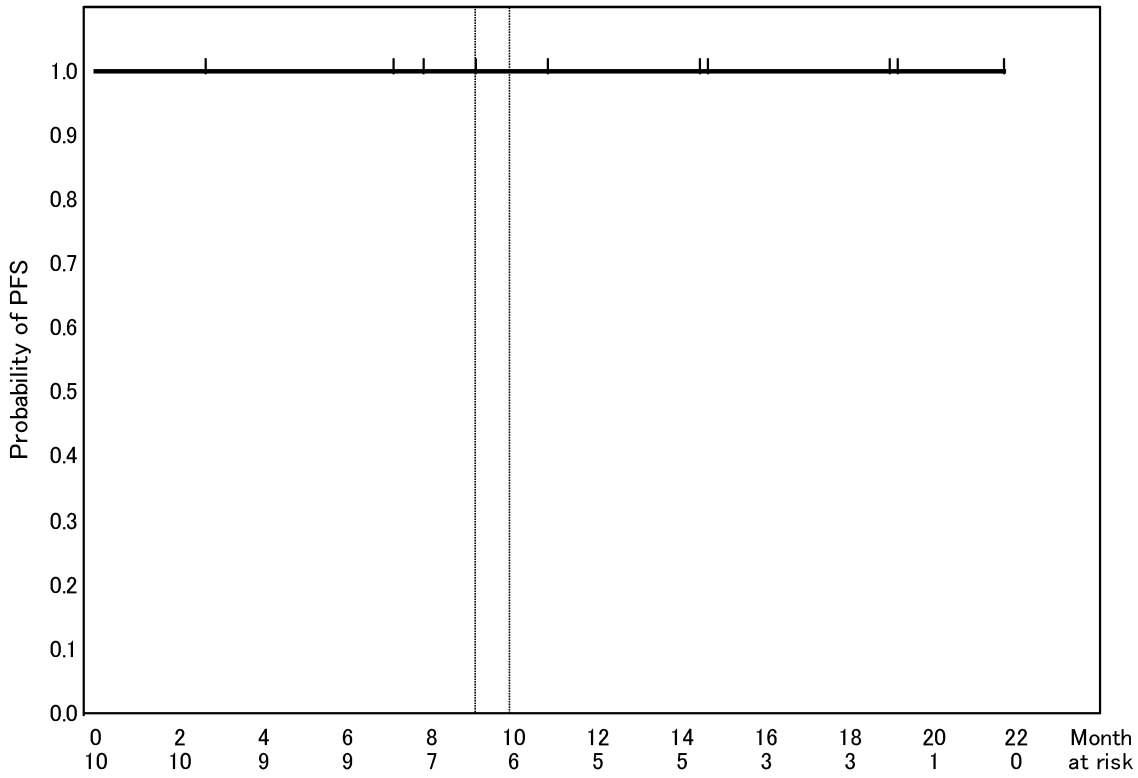


図 2.5.4-1　Kaplan-Meier 法による PFS（2012003 試験）

2.5.4.3.2　部分集団別の検討

2.5.4.3.2.1 Binet 分類別部分集団における有効性の評価

(1)　奏効率

02CLL III 試験の Binet 分類による臨床病期 B の本剤群の奏効率は 70.4%（69/98 例）、クロラムブシル群は 46.6%（41/88 例）であった。2012003 試験の臨床病期 B の奏効率は 66.7%（2/3 例）であった。

02CLL III 試験の Binet 分類による臨床病期 C の本剤群の奏効率は 61.0%（25/41 例）、クロラムブシル群は 21.6%（8/37 例）であった。2012003 試験の臨床病期 C の奏効率は 57.1%（4/7 例）であった。

臨床病期 B 及び C ともに、本剤の奏効率は海外の成績を追認するものであった。

2.5.4.3.2.2 前治療の有無に関する有効性への影響

(1)　　奏効率

前治療の無い（未治療の）患者集団における奏効率は、02CLL III 試験では 67.6%（94/139 例）、

2012003 試験では 62.5%（5/8 例）であった。

前治療のある（既治療の）患者集団における奏効率は、2012003 試験では 50%（1/2 例）、99CLL2E(DE)試験では 60.0%（6/10 例）、99CLL2E(BG)試験では 54.5%（6/11 例）であった。

前治療の有無にかかわらず、両者の部分集団における奏効率に偏りは見られないものと考える。

2.5.4.4　有効性のまとめ

本邦において実施された 2012003 試験では、奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間:26.2～87.8%)であり、02CLL III 試験の 95%信頼区間（59.2～75.3%）を含むものであった。このため、2012003 試験は、02CLL III 試験の奏効率を追認できたものと考えた。

02CLL III 試験の 50%無増悪生存期間は本剤群で 21.7 ヵ月（95%信頼区間：18.7～25.9 ヵ月）、クロラムブシル群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：8.6～11.7 ヵ月）であり、本剤群で有意差を認めた（p<0.0001）。この結果は、クロラムブシル群の 9.3 ヵ月時点での PFS 率は 50%であることを示している。一方、2012003 試験では、観察期間の中央値（範囲）は 12.6 ヵ月（2.6～21.7 ヵ月）であった。本剤の 9 ヵ月及び 10 ヵ月時点における PFS 率はともに 100.0%であることから、クロラムブシル群に比べ優れていると考えられる。

なお、前治療の無い（未治療の）患者集団における奏効率は、02CLL III 試験では 67.6%（94/139 例）、2012003 試験では 62.5%（5/8 例）であった。前治療のある（既治療の）患者集団における奏効率は、2012003 試験では 50%（1/2 例）、99CLL2E(DE)試験では 60.0%（6/10 例）、99CLL2E(BG)試験では 54.5%（6/11 例）であった。

前治療の有無にかかわらず、両者の部分集団における奏効率に偏りは見られないものと考える。

以上より、既治療・未治療を問わず、CLL 患者に対する本剤の臨床上の有効性が確認されており、本剤を承認申請することは適切と考えた。