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（資料概要）

2.7.3 臨床的有効性の概要

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 3
2.7.3.1.1.1.2 2012003 試験 6
2.7.3.1.1.1.3 99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　評価資料とした臨床試験 9
2.7.3.2.1.1　02CLL III 試験 9
2.7.3.2.1.1.1 主要評価項目の評価結果 9
2.7.3.2.1.1.2 副次評価項目の評価結果 10
2.7.3.2.2　2012003 試験結果の要約 11
2.7.3.2.3　99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験結果の要約 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1　試験対象集団 11
2.7.3.3.2　有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1　奏効率 17
2.7.3.3.2.2　無増悪生存（PFS）期間 18
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 18
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 19
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 19

-図表目次-

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験 4
表 2.7.3-2　Binet 分類別の最良総合効果の奏効率（02CLL III 試験） 9
表 2.7.3-3　試験対象集団 11
表 2.7.3-4　各臨床試験の選択基準及び除外基準 13
表 2.7.3-5　各臨床試験の奏効率 18

図 2.7.3-1　Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（02CLL III 試験、独立評価委員会評価、ITT） 10

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3-1 に示す。

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。

また、99CLL2E（DE）試験、99CLL2E（BG）試験及び 02CLL III 試験を本申請の臨床データパッケージに含める事の適切性について、2.7.3.3.2 項に示す。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験

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

引用元：各臨床試験の治験実施計画書

2.7.3.1.1.1 評価資料とした臨床試験

2.7.3.1.1.1.1 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] 月から 20[redacted] 年[redacted]月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。

1)　目的

本剤のクロラムブシルに対する抗腫瘍効果の優越性の検証

2)　投与方法及びスケジュール

開始用量は本剤 100 mg/m^2/日とし、これを Day 1 及び Day 2 に点滴静脈内投与し、その後 26 日間休薬する 4 週間を 1 サイクルとするレジメンとした。2 サイクル以降の用量は被験者の有害事象発現状況に応じて適宜減量することとした。各被験者の投与期間は有効性判定結果に応じて決定した。3 サイクル終了時に、原疾患の悪化（PD）と判定された被験者は治験薬投与を中止し、完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）と判定された被験者は最大 6 サイクルまで投与継続可能とした。安定（SD）と判定された被験者は治験薬の投与を中止、又は主治医の判断で最大 6 サイクルまで投与継続可能とした。また、投与終了後、3 ヵ月ごとに転帰を調査することとした。

3)　試験デザインの概要

a)　目標症例数

目標症例数は 350 例とした。

b)　有効性の評価項目

主要評価項目は、NCI-WG の基準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、Nodular-PR[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。

副次評価項目は、以下のとおりとした。

- 無増悪期間（治験薬の投与開始から、PD、再発／再燃するまでの期間。原疾患と関連する死亡は、死亡の時点で打ち切りとする）
- 奏効期間（CR と判定された日から、再発／再燃、又は死亡するまでの期間。原疾患によらない死亡は打ち切りとする）
- 全生存（OS）期間
- Quality of life［QLQ-30 及び CLL に特化した欧州がん研究治療機関（European Organisation for Research and Treatment of Cancer；EORTC）の質問票により評価］

c)　対照薬の選択

本試験計画時点で、CLL 患者の第 1 選択治療薬として承認されていたクロラムブシルを 02CLL III 試験の対照薬に選定した。

2.7.3.1.1.1.2 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■年■月から20■年■月まで国内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。

1)　目的

有効性及び安全性の検討

2)　投与方法及びスケジュール

開始用量は本剤100 mg/m^2/日とし、これをDay 1及びDay 2に点滴静脈内投与し、その後26日間休薬する4週間を1サイクルとするレジメンとした。3サイクル以降の用量は被験者の有害事象発現状況に応じて適宜減量することとした。各被験者の投与期間は有効性判定結果に応じて決定した。4サイクル終了時に、PDと判定された被験者は治験薬投与を中止し、SD以上と判定された被験者は最大6サイクルまで投与継続可能とした。

また、投与終了後、3ヵ月ごとに転帰を調査することとした。

3)　試験デザインの概要

a)　目標症例数

目標症例数を10例とした。

b)　有効性の評価項目

主要評価項目は、IWCLL の基準に基づく総合効果判定の奏効率（最良総合効果が CR、CR-incomplete[CRi]、nPR、又は 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。

副次評価項目は、以下のとおりとした。

- NCI-WGの基準に基づく総合効果判定の奏効率（最良総合効果がCR、nPR、又はPRと判定された症例の割合）
- IWCLLの基準に基づく総合効果判定の完全寛解率（最良総合効果がCR、又はCRiと判定された症例の割合）
- PFS期間（治験薬の投与開始から、PD、再発／再燃、又はあらゆる死亡までの期間）
- 奏効期間（CR、nPR、CRi、又はPRと判定された日から、再発／再燃するまでの期間）
- OS期間

2.7.3.1.1.1.3 99CLL2E(DE)試験及び99CLL2E(BG)試験

両試験は、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ことを目的に実施された。

99CLL2E（DE）試験は、20■年■月から20■年■月までドイツの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月から2002年9月までブルガリアの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。

1)　目的

本剤の DLT、MTD 及び忍容性の検討

2)　投与方法及びスケジュール

最初のコホートの開始用量は、100 mg/m^2/日とした。これを Day 1 及び Day 2 に点滴静脈内投与し、その後 19 日間休薬するレジメンで投与を開始した。2 サイクル以降の用量は被験者の有害事象発現状況に応じて適宜減量することとした。各被験者の投与期間は有効性判定結果に応じて決定した。3 サイクル終了時に、PD と判定された被験者は治験薬投与を中止し、PR 又は SD と判定された被験者は最大 6 サイクルまで投与継続可能とした。また、CR と判定された被験者はさらに 2 サイクルの投与を継続可能とした。なお、本試験は用量漸増法により DLT の発現状況に応じ、各コホートの開始用量を 10 mg/m^2 ずつ増量又は減量することにより MTD を評価した。また、NC（SD）以上と判定された被験者は原疾患の進行がみられるまで 3 ヵ月ごとに追跡調査を実施することとした。

3)　試験デザインの概要

a)　目標症例数

MTD を検討することを目的とした初期の試験であるため、統計学的な症例数の設定は行わず、1 用量に最低 3 例を登録する用量漸増法により試験を実施した。

b)　有効性の評価項目

MTD の検討を目的としたため、有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。

副次評価項目は、以下のとおりとした。総合効果判定は、NCI-WG の基準を用いて 3～6 サイクル終了時に実施した。

- NCI-WG の基準に基づく総合効果判定の Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は SD と判定された症例率）
- 奏効期間（CR、nCR 又は PR と判定された日から、再発／再燃するまでの期間）
- 無増悪期間（投与開始日から、PD、再発／再燃するまでの期間）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

海外試験データを評価資料として使用することについて、内因性及び外因性要因について検討した。

1)　内因性要因

本剤単独投与において、薬物動態の民族的要因による影響は認められていない（1.13.03、初回承認時資料）。

2)　外因性要因

2012003 試験は 02CLL III 試験と同じ用法・用量を用いている。また、CLL の診断及び治療に関し、欧米と国内の診療方針及び評価方法に違いがないことから、海外データを利用することは可能であると考えた。

2.7.3.2.1　評価資料とした臨床試験

2.7.3.2.1.1　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）に本剤を 100 mg/m^2、1 日 1 回、2 日間連日点滴静注後 26 日間休薬のレジメンで投与した時、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及び PFS で有意に優れた効果を示した（表 2.7.3-2 及び図 2.7.3-1）。

2.7.3.2.1.1.1　主要評価項目の評価結果

主要評価項目とした奏効率を Binet 分類別に表 2.7.3-2 に示す。奏効率は、本剤群で 67.6%（94/139 例）、クロラムブシル群で 39.2%（49/125 例）であった（p<0.0001、オッズ比 0.3005）。

表 2.7.3-2　Binet 分類別の最良総合効果の奏効率（02CLL III 試験）

Binet 分類 奏効率	本剤群 (n=139)	クロラムブシル群 (n=125)	計 (n=264)	オッズ比 95%信頼区間
Binet B				0.3005 p<0.0001 [0.1799;0.5020]
CR＋nPR＋PR	69(70.4%)	41(46.6%)	110(59.1%)	
その他	29(29.6%)	47(53.4%)	76(40.9%)	
Binet C				
CR＋nPR＋PR	25(61.0%)	8(21.6%)	33(42.3%)	
その他	16(39.0%)	29(78.4%)	45(57.7%)	
全体				—
CR＋nPR＋PR	94(67.6%)	49(39.2%)	143(54.2%)	
その他	45(32.4%)	76(60.8%)	121(45.8%)	

引用：CSR Table29 より改変

Kaplan-Meier 法による PFS を図 2.7.3-1 に示す。50%PFS 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）であった（層別 Log-rank 検定；p<0.0001）。

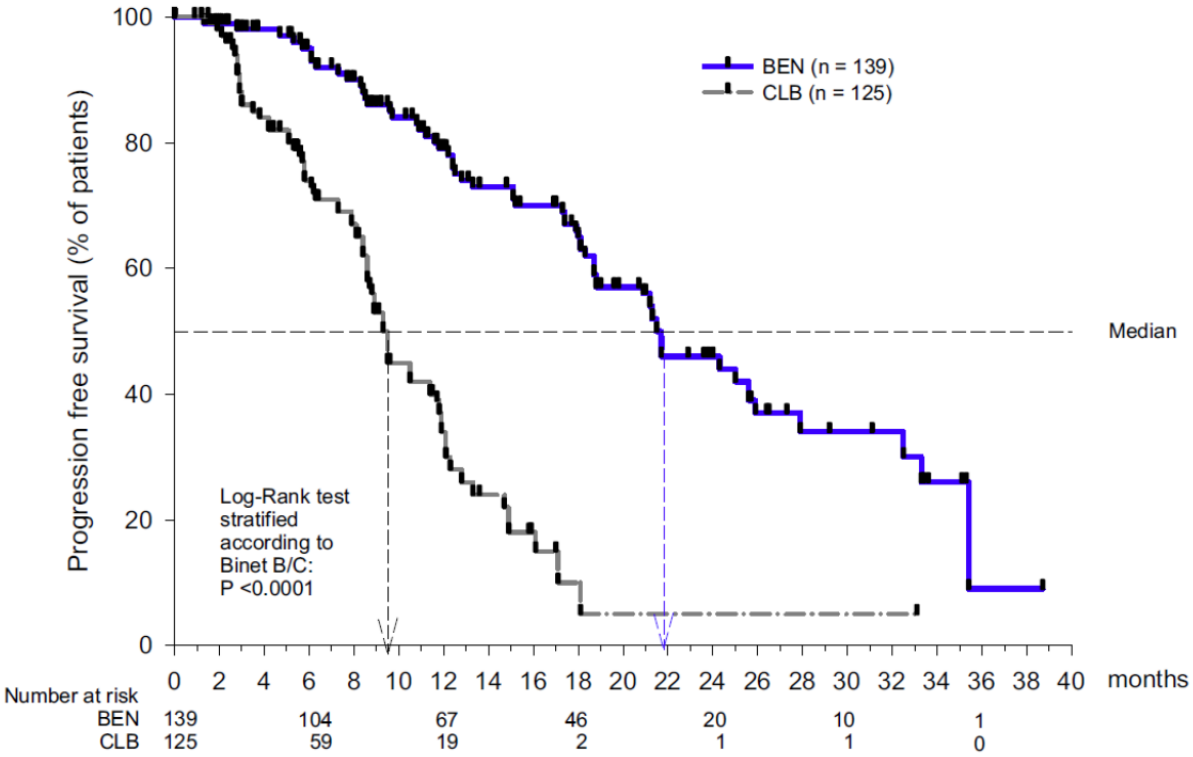


図 2.7.3-1　Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（02CLL III 試験、独立評価委員会評価、ITT）

引用： CSR Figure 5

2.7.3.2.1.1.2　副次評価項目の評価結果

50%無増悪期間は、本剤群で 21.2 ヵ月（95%信頼区間：18.1～23.8 ヵ月）、クロラムブシル群で 8.9 ヵ月（95%信頼区間：8.1～9.6 ヵ月）であった（p<0.0001）。

50%奏効期間（CR と判定された日から、再発／再燃、又は死亡するまでの期間）は、本剤群では 29.5 ヵ月（95%信頼区間：12.3～27.5 ヵ月）であり、クロラムブシル群では 1 例が 9.3 ヵ月、2 例はそれぞれ 3 ヵ月、6 ヵ月であった（クロラムブシル群では CR と判定された被験者が 3 例であったため解析は行えなかった）。

カットオフ日までに合計 37 例（本剤群 20 例、クロラムブシル群 17 例）が死亡したが、この時点では 50%OS 期間は推定できなかった。また、両群間で OS 期間に差は認められなかった（p=0.8179）。

20[redacted]年に実施したフォローアップ解析時（観察期間中央値 54 ヵ月）には 132 例の死亡が確認されたが、この時点においても本剤群の 50%全生存期間は推定できず、クロラムブシル群の 50%OS 期間は 78.8 ヵ月（95%信頼区間：65.4 ヵ月～上限値得られず）であった。しかしながら、両群間の OS に有意差は認められなかった（p=0.1801、ハザード比：1.30 [95%信頼区間：0.89 - 1.91]）。

2.7.3.2.2　2012003 試験結果の要約

主要評価項目とした IWCLL 基準による施設外効果判定委員会の判定に基づく奏効率は 60.0%（6/10 例）であり、その 95%信頼区間の下限値 26.2%も計画時の閾値奏効率（10.0%）を上回ったことから、本試験における有効性は確認された。

また、副次評価項目とした NCI-WG の基準による奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%)、IWCLL の基準による完全寛解率は 20.0%(2/10 例、95%信頼区間：2.5~55.6%)であった。その他の生存時間解析項目（50%PFS 期間、50%奏効期間及び 50%OS 期間）は算出に至らなかった。

2.7.3.2.3　99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験結果の要約

両試験は、MTD を検討するために計画された試験であり、Responder rate を副次評価項目として設定したものである。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組み入れられていることから、本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。

99CLL2E(DE)試験では、有効性評価対象症例 10 例中 2 例が CR、4 例が PR と判定された。最良総合効果が CR、nCR 又は PR と判定された症例を「奏効」と定義した場合、奏効率は 60.0%（6/10 例）であった。

99CLL2E(BG)試験では、有効性評価可能例 11 例中 4 例が CR、2 例が PR と判定され、奏効率は 54.5%（6/11 例）であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

1)　試験対象集団

各臨床試験の対象集団を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　試験対象集団

試験番号	02CLL III（本剤群）	2012003	99CLL2E（DE）	99CLL2E（BG）
対象被験者	未治療の CLL 患者	未治療又は既治療の CLL 患者	既治療の CLL 患者	既治療の CLL 患者
登録	156 例	10 例	16 例	15 例
投与例	154 例	10 例	16 例	15 例
未治療	154 例	8 例	0 例	0 例
既治療	0 例	2 例	16 例	15 例

フルダラビン治療歴あり	0 例	0 例	8 例	0 例
Binet 分類（B/C）	109 例/45 例	3 例/7 例	6 例/10 例	11 例/4 例

引用： 02CLL III 試験総括報告書 14 章 Table8.1.1.3、2012003 試験総括報告書 表 11-2、99CLL2E(DE)試験総括報告書 14.1.5、16.2.4.6.1 及び 99CLL2E(BG)試験総括報告書 14.1.5、16.2.4.6.1

各臨床試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4　各臨床試験の選択基準及び除外基準

02CLL III 試験	2012003 試験	99CLL2E（DE）試験	99CLL2E（BG）試験
選択基準			
1 治験に際しての指示を遵守する能力のある 75 歳以下の未治療の成人患者。 2 患者本人より､本治験への参加について文書にて同意が得られた患者。 3 WHO の Performance Status が 0～2 の患者。 4 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5 投与終了後 6 ヵ月以上避妊することを承諾する患者。 6 B-CLL（CD5、CD23、並びに CD19 及び／又は CD20 が同時に発現）と確定診断された患者。 7 治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の患者。	1 年齢 20 歳以上 80 歳以下の患者（登録時） 2 患者本人より、本治験への参加について文書にて同意が得られた患者。 3 米国東部臨床腫瘍研究グループ（ECOG）の Performance Status が 0~2 の患者。 4 少なくとも 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5 フルダラビン治療歴のない患者及び治療が適さない患者。 6 CLL guideline（Michael Hallek, et al., 2008）に従い、CLL と確定診断された患者。 ・末梢血に単クローン性成熟 B リンパ球増殖が 5,000 /mm3 以上 ・明瞭な核小体を持った異型リンパ球、前リンパ球様細胞、リンパ芽球は 55%以下 ・単クローン性成熟 B リンパ球は、フローサイトメトリーにより B 細胞特異的分化抗原（CD19、CD20、CD23）のうち少なくとも 1 つが陽性、かつ CD5 陽性が認められる。 7 Binet 病期分類による C 期又は活動性のある B 期の患者（登録時） 治療開始の決定は慢性リンパ性白血病国際ワークショップ（IWCLL）の基準（Michael Hallek, et al., 2008）の基準に準ずること。活動性とは少なくとも次のいずれか一つには該当すること。 ・骨髄機能低下による貧血や血小板減少の進行・悪化 ・左肋骨弓下 6cm の脾腫、進行性又は症候性の脾腫 ・直径 10cm 以上のリンパ節塊、進行性又は症候性のリンパ節腫脹 ・2 ヵ月以内に 50%を超える進行性リンパ球増加、6 ヵ月以下のリンパ球倍加時間を認める	1 本治験の指示事項に従うことのできる 18 歳以上の患者。 2 文書にて同意が得られた患者。 3 WHO の Performance Status が 0～2 の患者。 4 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5 前治療の影響から完全に回復している患者。 6 B-CLL（CD5/CD19 陽性）が確認されている患者。 7 治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の患者。	1 本治験の指示事項に従うことのできる 18 歳以上の患者。 2 文書にて同意が得られた患者。 3 WHO の Performance Status が 0～2 の患者。 4 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5 前治療の影響から完全に回復している患者。 6 B-CLL（CD5/CD19 陽性）が確認されている患者。 7 治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の患者。

02CLL III 試験	2012003 試験	99CLL2E（DE）試験	99CLL2E（BG）試験
8 以下の基準のいずれかに該当し、治療が必要であると判断された患者（Cheson et al, 1988）。 ・非溶血性のヘモグロビン減少（<10 g/dL）を伴う造血障害 ・<100×10^9 /L の血小板減少（Binet 分類による臨床病期 C と同等） ・B 症状（原因不明の過去 6 ヵ月間で 10%を超える体重減少、原因不明の 38° C を超える持続性又は再発性の発熱、盗汗） ・病勢の進行が早い（自己免疫現象に起因しないリンパ腫の急速な増大、リンパ球数の急速な増加、ヘモグロビン又は血小板数の急速な減少など） ・リンパ腫の増大による合併症の危険性がある（血管圧迫など）	・副腎皮質ステロイドやその他標準療法に反応性の悪い自己免疫性の貧血や血小板減少症 ・B 症状 6 カ月以内に 10%を超える体重減少 感染症の所見なしの 38℃を超える 2 週間以上続く発熱 寝汗 8　抗体療法を含めた先行化学療法が 2 レジメン以下の患者。ただし、副腎皮質ステロイドの単独療法はカウントしない。 9　主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）の機能が十分に保持されている患者。 ・好中球数：1,000 /mm3 以上 ・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST（GOT）〕：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・　アラニンアミノトランスフェラーゼ〔ALT（GPT）〕：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・　動脈血酸素分圧（PaO2）：65 mmHg 以上 ・心電図に治療を要する異常所見がない ・心エコーによる左室駆出率（LVEF）：55%以上	8 前治療が 3 回以下であり、そのうち 1 回以上は Chlorambucil を併用している患者。 9 以下の基準のいずれかに該当し、治療が必要であると判断された患者（Cheson et al, 1988）。 ・非溶血性のヘモグロビン減少（<10 g/dL）を伴う造血障害 ・<100×10^9 /L の血小板減少（Binet 分類による臨床病期 C と同等） ・B 症状 ・病勢の進行が早い（自己免疫現象に起因しないリンパ腫の急速な増大、リンパ球数の急速な増加、ヘモグロビン又は血小板数の急速な減少など） ・リンパ腫の増大による合併症の危険性がある（血管圧迫など）	8 前治療が 3 回以下であり、そのうち 1 回以上は Chlorambucil を併用している患者。 9 以下の基準のいずれかに該当し、治療が必要であると判断された患者（Cheson et al, 1988）。 ・非溶血性のヘモグロビン減少（<10 g/dL）を伴う造血障害 ・<100 × 10^9 /L の血小板減少（Binet 分類による臨床病期 C と同等） ・B 症状 ・病勢の進行が早い（自己免疫現象に起因しないリンパ腫の急速な増大、リンパ球数の急速な増加、ヘモグロビン又は血小板数の急速な減少など） ・リンパ腫の増大による合併症の危険性がある（血管圧迫など）

02CLL III 試験	2012003 試験	99CLL2E（DE）試験	99CLL2E（BG）試験
除外基準			
1. 殺細胞性抗がん剤による治療を受けたことがある患者。 2. 本治験の登録前 4 週間以内又は本治験実施中に他の臨床試験に参加した患者。 3. 精神障害、薬物あるいはアルコール依存症、又は治験実施計画書を遵守する上で問題となる可能性のある他の障害を有する患者。 4. 二次性悪性腫瘍（完治した基底細胞癌及び子宮頚部癌を除く）の既往歴を有する患者。	1 最終前治療からの無治療期間が 4 週未満の患者。ただし、抗体療法、自家造血幹細胞移植の場合は 3 カ月とする。 2 本治験の登録前 4 週間以内に他の臨床試験に参加した患者。 3 同種造血幹細胞移植を受けたことのある患者。 4 染色体検査（FISH 法）において、p53（17p-）の欠失を認める患者。 5 Richter 症候群と臨床的に認められた患者。 6 中枢神経系への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者。 7 重複癌を有する患者又は、過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌又は、子宮頸部や消化管の上皮内癌は除く。	1. 最終前治療からの休薬期間が 4 週間未満である患者。 2. 本治験の登録前 4 週間以内又は治験期間中に他の臨床試験に参加した患者。 3. 精神障害、依存症又は治験実施計画書を遵守する上で問題となる可能性のある他の障害を有する患者。 4. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫溶血反応を有する患者。 5. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫性血小板減少症を有する患者。	1. 最終前治療からの休薬期間が 4 週間未満である患者。 2. 本治験の登録前 4 週間以内又は治験期間中に他の臨床試験に参加した患者。 3. 精神障害、依存症又は治験実施計画書を遵守する上で問題となる可能性のある他の障害を有する患者。 4. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫溶血反応を有する患者。 5. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫性血小板減少症を有する患者。

02CLL III 試験	2012003 試験	99CLL2E（DE）試験	99CLL2E（BG）試験
5. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な著しい免疫性溶血反応が認められる患者。 6. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な著しい免疫性血小板減少症が認められる患者。 7. Richter 症候群又は前リンパ性白血病への転換が認められる患者。 8. 肝機能障害（ビリルビン>2.0 mg/dL 及び／又はトランスアミナーゼ>基準値上限の 3 倍）の患者。 9. クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の腎機能障害を有する患者 10. 顕性心不全、心筋症、過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞、重度かつ管理不良な糖尿病、重度かつ管理不良な高血圧、抗生物質の全身投与を必要とする急性感染症、管理不良な感染症、又は臨床的に問題となる脳機能障害を有する患者。 11. HIV 陽性の患者。 12. 治験開始前 30 日以内に大手術を受けている患者。 13. 妊娠中又は授乳中の患者。 14. いずれかの治験薬に対して過敏症を有する患者。 15. 有効な避妊（禁欲、経口避妊薬、子宮内避妊器具、ペッサリー又はコンドームと殺精子薬の併用など）を行っていない妊娠可能な女性。	8 重篤な出血傾向（播種性血管内凝固症候群：DIC 等）を有する患者。 9 間質性肺障害、肺線維症を有する患者、又は過去に認められた患者。 10 副腎皮質ステロイド治療に反応する自己免疫性溶血性貧血を有する患者、又は過去に認められた患者。 11 以下のいずれかの合併症を有する患者。 ・ 重篤な心疾患（心筋梗塞、虚血性心疾患、治療を要する不整脈等） ・ 重篤な活動性の感染症（抗生物質・抗真菌薬・抗ウイルス薬の静脈内投与を要する） ・ 肝不全、腎不全 ・ 胸水、心嚢水、腹水等の貯留 ・ コントロール不能な重篤な消化器、内分泌、精神疾患等 12 過去に本治験薬の投与を受けた患者。 13 マンニトールにアレルギーのある患者。 14 登録時に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、エリスロポエチン等のサイトカイン、輸血製剤の投与を必要とする患者。 15 HIV 抗体、HCV 抗体のいずれか陽性の患者。 16 HBs 抗原陽性の患者。ただし陰性の場合でも HBc 抗体及び HBs 抗体を検査する。いずれか陽性の場合、HBV-DNA を測定し結果が検出感度以上の場合は除外とする。 17 サイトメガロウイルス（CMV）感染症の臨床症状を呈する患者。ただし症状なく、CMV 陽性のみの患者は除く。 18 妊娠又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 19 男女問わず避妊をすることに承諾できない患者。男性は投与期間中及び投与終了後 6 カ月間、女性は投与期間中及び投与終了後 4 カ月間。 20 薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者。 21 その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。	6. Richter 症候群の患者。 7. 肝機能障害（ビリルビン>2.0 mg/dL 及び／又はトランスアミナーゼ>基準値上限の 3 倍）の患者。 8. 腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）の患者。 9. 以下のいずれかの合併症を有する患者。 · 顕性心不全 · 心筋症 · 6 ヵ月以内の心筋梗塞 · コントロール不良の重症糖尿病 · コントロール不良の重症高血圧 · コントロール不能の感染症 · 臨床的に明確な脳機能障害 10. HIV 陽性の患者。	6. Richter 症候群の患者。 7. 肝機能障害（ビリルビン>2.0 mg/dL 及び／又はトランスアミナーゼ>基準値上限の 3 倍）の患者。 8. 腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）の患者。 9. 以下のいずれかの合併症を有する患者。 · 顕性心不全 · 心筋症 · 6 ヵ月以内の心筋梗塞 · コントロール不良の重症糖尿病 · コントロール不良の重症高血圧 · コントロール不能の感染症 · 臨床的に明確な脳機能障害 10. HIV 陽性の患者。

引用元：各臨床試験の治験実施計画書

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。

2.7.3.3.2　有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　奏効率

各臨床試験で得られた NCI-WG の基準に基づく最良総合効果が CR、nPR 又は PR と判定された症例を「奏効」と定義し、奏効率(%)を表 2.7.3-5 に示す。

02CLL III 試験で 67.6%（94/139 例、95%信頼区間：59.2～75.3%）、2012003 試験で 60.0%（6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%）であった。

なお、奏効の定義を 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E(BG)試験に適応した場合、それぞれ 60.0%（6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%）、54.5%（6/11 例、95%信頼区間：23.4～83.3%）であった。

また、参考までに NCI-WG の基準に基づく総合効果判定の完全寛解率（最良総合効果が CR と判定された被験者の割合）は、02CLL III 試験で 29.5%（41/139 例）、99CLL2E（DE）試験で 20.0%（2/10 例）、99CLL2E（BG）試験で 36.4%（4/11 例）であった。

表 2.7.3-5　各臨床試験の奏効率

	2012003	02CLL III（本剤群）	99CLL2E（DE）	99CLL2E（BG）
有効性評価対象例数	10 例	139 例	10 例	11 例
奏効率（NCI-WG）	6 例（60.0%）	94 例（67.6%）	—	—
内訳				
CR	0 例（00.0%）	41 例（29.5%）	2 例（20.0%）	4 例（36.4%）
PR（nPR 含む）	6 例（60.0%）	53 例（38.1%）	4 例（40.0%）	2 例（18.2%）

引用：2012003 試験総括報告書 表 11-4-2、02CLL III 試験総括報告書 Table 30、99CLL2E(DE)試験総括報告書 12.1.4 項及び 99CLL2E(BG)試験総括報告書 12.1.3 項

2.7.3.3.2.2　無増悪生存（PFS）期間

02CLL III 試験の 50%無増悪生存期間は 21.7 ヵ月（95%信頼区間：18.7～25.9 ヵ月）であった。2012003 試験では、50%無増悪生存期間は算出に至らなかった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　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別の本剤群の奏効率は、臨床病期 B が 70.4%（69/98 例）、臨床病期 C が 61.0%（25/41 例）であった。なお、クロラムブシル群の奏効率は臨床病期 B が 46.6%（41/88 例）及び臨床病期 C が 21.6%（8/37 例）であった。

2012003 試験の Binet 分類による臨床病期別の本剤群の奏効率は、臨床病期 B が 66.7%（2/3 例）、臨床病期 C が 57.1%（4/7 例）であった。

2)　PFS

02CLL III 試験の Binet 分類による臨床病期別の PFS の解析は行わなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録された 319 例（本剤群：162 例、クロラムブシル群：157 例）における追跡報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）では、本剤群の PFS 期間は、臨床病期 B が 21.4 ヵ月（95%信頼区間：18.2～27.6 ヵ月）、臨床病期 C が 25.4 ヵ月（95%信頼区間：17.7～34.9 ヵ月）であった。なお、クロラムブシル群の PFS 期間は、臨床病期 B が 9.0 ヵ月（95%信頼区間：6.2～11.7 ヵ月）及び臨床病期 C が 6.3 ヵ月（95%信頼区間：4.2～11.9 ヵ月）であった（いずれも、$p<0.0001$）。

2.7.3.3.3.2　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。

2)　PFS

02CLL III 試験では、前治療の無い患者集団のみを対象としている。一方、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験では前治療のある患者集団のみを対象としているため、前治療の有無による影響は評価できない。

2012003 試験では、前治療の有無（未治療・既治療の）いずれの患者集団においても 50%無増悪生存期間は算出に至らなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CLL の治療に対する本剤の予定用法・用量は、以下のとおりである。

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 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。

本剤の CLL の治療に対する予定用法・用量は、以下に示す臨床試験成績に基づき設定した。

CLL の治療に対する初期の臨床試験である 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験では、本剤の非ホジキンリンパ腫に対する用法・用量である、「3 週を 1 サイクルとし、本剤 100 mg/m^2 を Day 1 及び Day 2 に点滴静注し、その後、19 日間休薬する。」というレジメンを中心に安全性の検討を行った。その結果、骨髄抑制がみられたため投与間隔は検討した 3 週間よりも長くとることが必要と考えられ、その他の発現した有害事象は許容可能であった。また、探索的に検討した有効性では 99CLL2E（DE）試験では有効性評価対象症例 10 例中 CR2 例、PR4 例、99CLL2E(BG)試験では有効性評価対象症例 11 例中 CR4 例、PR2 例であった。

以上の試験成績を踏まえ、02CLL III 試験では、「4 週を 1 サイクルとし、本剤 100 mg/m^2 を Day 1 及び Day 2 に点滴静注し、その後、26 日間休薬する」レジメンで実施した。本剤の奏効率は 67.6%、50%PFS 期間は 21.7 ヵ月であった。本剤の安全性プロファイルは、血液毒性は 58.4%、及び重度の感染症は 7.1%であり、本剤に認められたいずれの事象も管理可能であった。

これらの試験結果をもって、欧米ではこの用法用量で承認を取得している。

本邦ではこの用法用量を用いて実施した 2012003 試験で、奏効率は 60.0%であり、その 95%信頼区間の下限値（26.2%）が閾値奏効率（10.0%）を上回ったことから CLL 患者での本剤の有効性が示された。また、安全性プロファイルは新たな知見は得られず、許容可能であった。

以上のことから、28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 2 日目に本剤 100 mg/m^2/日を 1 日 1 回点滴静注し、その後、26 日間休薬するレジメンとした。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期有効性のデータを収集するためにデザインされた比較対照試験を実施していない。

2.7.3.6　付録

該当なし