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）

2.7.4 臨床的安全性の概要

シンバイオ製薬株式会社

-目次-

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 評価資料とした試験における曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 14
2.7.4.1.3.2 ベースライン時疾患の特性 14
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 15
2.7.4.2.1.2 死亡 28
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 29
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 45
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
2.7.4.4 バイタルサイン、心電図 48
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 68
2.7.4.5.1 内因性要因 68
2.7.4.5.2 外因性要因 82
2.7.4.5.3 薬物相互作用 83
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用 83
2.7.4.5.5 過量投与 83
2.7.4.5.6 薬物乱用 83
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 83
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.7.4.6 市販後データ 83
2.7.4.6.1 市販後データ 83
2.7.4.6.1.1 安全性 84
2.7.4.6.2 国外を含む市販後における副作用発現状況の概要 92
2.7.4.7 付録 93

-図表目次-

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験 6
表 2.7.4.1.1-2　治験薬との関連性の定義 8
表 2.7.4.1.1-3　有害事象のコード化及び重症度判定に用いられた用語又は基準 8
表 2.7.4.1.1-4　Grading scale for hematologic toxicity in CLL studies 9
表 2.7.4.1.2-1　相対用量強度 11
表 2.7.4.1.2-2　投与サイクルごとの症例数及び観察期間（02CLL III FU） 12
表 2.7.4.1.2-3　投与サイクルごとの症例数及び観察期間（2012003 試験） 12
表 2.7.4.1.2-4　治験薬の減量に至った有害事象一覧（02CLL III FU） 13
表 2.7.4.1.2-5　観察期間延長及び治験薬の減量に至った理由一覧（2012003 試験） 13
表 2.7.4.1.3-1　ベースライン時の疾患特性 15
表 2.7.4.2.1-1　有害事象のまとめ（02CLLⅢ試験） 16
表 2.7.4.2.1-2　有害事象のまとめ（02CLLⅢFU） 17
表 2.7.4.2.1-3　治験中に発現した有害事象（CTCAE グレード）（02CLLⅢ試験） 18
表 2.7.4.2.1-4　CTCAE グレード別有害事象の発現状況 20
表 2.7.4.2.1-5　CTCAE グレード別副作用の発現状況 22
表 2.7.4.2.1-6　治験期間中の非血液毒性有害事象（症例ごとの最悪グレードの事象） 25
表 2.7.4.2.1-7　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の非血液毒性有害事象 25
表 2.7.4.2.1-8　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象 26
表 2.7.4.2.1-9　治験期間中の非血液毒性有害事象（症例ごとの最悪グレードの事象） 27
表 2.7.4.2.1-10　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象 28
表 2.7.4.2.1-11　重篤な有害事象一覧（02CLLⅢ試験） 30
表 2.7.4.2.1-12　重篤な有害事象一覧（02CLLIII FU） 34
表 2.7.4.2.1-13 重篤な有害事象一覧（2012003 試験） 38
表 2.7.4.2.1-14　治験薬の減量に至った有害事象一覧 39
表 2.7.4.2.1-15　グレード 3 の血液毒性（CTCAE グレード） 40
表 2.7.4.2.1-16　グレード 3 の血液毒性（CTCAE グレード） 40
表 2.7.4.2.1-17　グレード 4 の血液毒性（CTCAE グレード） 41
表 2.7.4.2.1-18　グレード 4 の血液毒性（CTCAE グレード） 41
表 2.7.4.2.1-19　グレード 3 の感染症（CTCAE グレード） 42
表 2.7.4.2.1-20　グレード 4 の感染症（CTCAE グレード） 42
表 2.7.4.2.1-21　グレード 3 以上の感染症（CTCAE グレード） 43
表 2.7.4.2.2-1　CTCAE グレード別 血液生化学検査結果 46
表 2.7.4.2.2-2　グレード 3 以上の臨床検査値異常発現率 48
表 2.7.4.2.2-1-1　バイタルサイン 拡張期血圧（02CLLⅢ試験） 49
表 2.7.4.2.2-2-1　バイタルサイン 収縮期血圧（02CLLⅢ試験） 52
表 2.7.4.2.2-3-1　バイタルサイン 脈拍数（02CLLⅢ試験） 55

表 2.7.4.2.2-4-1　バイタルサイン 体温（02CLLⅢ試験） 58
表 2.7.4.2.2-5　心電図（02CLLⅢ試験） 61
表 2.7.4.5.1-1　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上）（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団） 69
表 2.7.4.5.1-2　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団） 70
表 2.7.4.5.1-3　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）　（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4.5.1-4　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上） 72
表 2.7.4.5.1-5　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）　（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団） 73
表 2.7.4.5.1-6　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団） 74
表 2.7.4.5.2-1　試験対象集団（表 2.7.3-3 再掲） 82
表 2.7.4.5.2-2　フルダラビン治療歴を有する症例の有害事象（99CLL2E(DE)試験） 82
表 2.7.4.6.1-1　副作用発現状況一覧表 84
表 2.7.4.6.1-2　転帰「死亡」の副作用発現状況一覧表 91
表 2.7.4.6.2-1　死亡例一覧（02CLL III 試験） 94
表 2.7.4.6.2-2　有害事象により治験薬投与を終了した症例の有害事象一覧（02CLLⅢ試験） .. 131
表 2.7.4.6.2-3　有害事象により治験薬投与を終了した症例の有害事象一覧（2012003 試験） .. 151
表 2.7.4.6.2-4　有害事象により観察期間を延長又は治験薬投与を減量した症例の有害事象一覧（2012003 試験） 154

用語及び略語一覧

ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT	asparate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AST	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase), アラニンアミノトランスフェラーゼ
BEN	Bendamustine, ベンダムスチン／SyB L-0501
CLB	Chlorambucil, クロラムブシル
CLL	chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ性白血病
CTC	Common Toxicity Criteria, 共通毒性規準
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, 有害事象共通毒性規準
DLT	dose-limiting toxicity, 用量制限毒性／投与制限毒性
ECOG	East Clinical Oncology Group, 米国東部臨床腫瘍研究グループ
LDH	lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 米国国立がん研究所ワーキンググループ共通毒性規準
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
γ-GTP	γ-glutamyl trans peptitase, γ グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩；本剤）の安全性評価には、未治療及び既治療の慢性リンパ性白血病（以下、CLL）患者を対象とした、国内第Ⅱ相試験である 2012003 試験、未治療 CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験である 02CLL III 試験、02CLL III Follow-up 追跡調査（以下、02CLL III FU）既治療 CLL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験である 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験を評価資料として用いた。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

	相	試験番号（実施場所/例数）	試験の対象（試験デザイン）	本剤の用法・用量
評価資料	Ⅲ	02CLL III（海外／305 例）	Binet 分類臨床病期 B 又は C の未治療 CLL 患者（オープン、比較）	1 回 100 mg/m^2/日 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（28 日間）
	Ⅲ	02CLL III FU（海外／319 例）		
	Ⅱ	2012003（国内／10 例）	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（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（28 日間）
	Ⅰ/Ⅱ	99CLL2E(DE)（海外／16 例）	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（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日（開始用量） 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（21 日間）
	Ⅰ/Ⅱ	99CLL2E(BG)（海外／15 例）	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（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日（開始用量） 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（21 日間）

以下に安全性評価に用いた臨床試験の試験方法の概要を示す。

(1) 評価資料とした試験

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た多施設共同、オープン、クロラムブシル対照比較試験であった。本試験には 305 例が登録（本剤群：156 例、クラムブシル群：149 例）され、このうち安全性解析対象集団に含めた症例は 298 例（本剤群：154 例、クラムブシル群：144 例）であった。安全性は、有害事象、臨床検査値及び理学検査所見に基づき評価した。

2)　02CLL III FU

本調査には、02CLLIII 試験データカットオフ日（20■年■月 ■ 日、組み入れ中止）から登録終了までの期間に 14 例を含む 319 例が登録（本剤群：162 例、クラムブシル群：157 例）され、このうち安全性解析対象集団に含めた症例は 312 例（本剤群：161 例、クラムブシル群：151 例）であった。安全性は、有害事象、臨床検査値及び理学検査所見に基づき評価した。

3) 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とした多施設共同、オープン、非対照試験であった。本試験には 10 例が登録され、安全性解析対象集団に含めた症例は 10 例であった。安全性は、有害事象、臨床検査値及び理学検査所見に基づき評価した。

4) 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ことを目的としたオープン、非対照試験であった。DLT は第 1 サイクル中の共通毒性規準［Common Toxicity Criteria（CTC）］によるグレード 3 又は 4 の非血液毒性あるいは原疾患によらないグレード 4 の血液毒性と定義した。また、第 1 サイクルの同一用量群で DLT の発現が 3～6 例中 1 例以下であった最大用量レベルを MTD と定義した。その他の安全性は、有害事象、臨床検査値及び理学検査所見に基づき評価した。

99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験には、それぞれ 16 例、15 例が登録され、全例が安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

評価対象集団、評価項目（有害事象、臨床検査項目、バイタルサイン、心電図）及び定義（関連性及び重症度）、集計及び解析方法について説明する。

(1) 評価対象集団

「治験登録例のうち、一度でも治験薬を投与された症例」を安全性解析対象集団と定義した。

(2) 有害事象

1)　有害事象の定義

治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験薬が投与された症例に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（臨床検査値の異常変動を含む）を有害事象とした。

2)　関連性の定義

各試験での有害事象の治験薬との関連性の定義を表 2.7.4.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.1.1-2　治験薬との関連性の定義

試験番号	2012003 試験	02CLL III 試験 02CLL III FU	99CLL2E（DE）試験	99CLL2E（BG）試験
因果関係の判定区分	・　関連あり	・ definite ・ probable ・ possible	・ definite ・ probable ・ possible	・ definite ・ probable ・ possible
	・　関連なし	・ unlikely ・ none ・ not evaluable	・ unprobably ・ none ・ not evaluable	・ unprobably ・ none ・ not evaluable

3)　有害事象の収集内容

収集された情報は、有害事象名、発現日、重症度、重篤度、処置、有害事象の転帰・転帰確認日及び治験薬との因果関係等であった。

4)　使用した有害事象名の統制用語辞書及び重症度の判定基準

有害事象名のコード化に用いられた統制用語辞書及び有害事象の重症度判定に用いられた基準を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

表 2.7.4.1.1-3　有害事象のコード化及び重症度判定に用いられた用語又は基準

試験番号	統制用語辞書	重症度判定
2012003 試験	MedDRA/J version 18.0 CTCAE v4.03-JCOG	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版.（CTCAE v4.0-JCOG）
02CLL III 試験 02CLL III FU	NCI CTC MedDRA/EN version 9.0*	NCI CTC
99CLL2E（DE）試験	NCI-CTC	NCI-CTC
99CLL2E（BG）試験	NCI-CTC	NCI-CTC

*：02CLL III 試験では MedDRA を用いてコーディングを実施したが、治験総括報告書の集計では NCI CTC の用語のみで結果が示された。

また、02CLL III 試験、02CLL III FU 及び 2012003 試験では、血小板、ヘモグロビン、好中球数の重症度判定については、Cheson et al. 1996 及び Michael Hallek, et al., 2008（表 2.7.4.1.1-4）に従って評価した。

表 2.7.4.1.1-4　Grading scale for hematologic toxicity in CLL studies

Grade	血小板、ヘモグロビン (%) （ベースラインに比して）	好中球数 (/μL) （最悪値で評価）
0	0-10	≧2000
1	11-24	≧1500 かつ＜2000
2	25-49	≧1000 かつ＜1500
3	50-74	≧500 かつ＜1000
4	≧75	＜500

5)　重篤な有害事象の定義

02CLL III 試験、99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験では、重篤な有害事象は以下の通り定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの（fatal or life-threatening）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（result in persistent disability or incapacity）
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの（require inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization）
- 先天性異常をきたすもの（result in congenital anomalies）
- 二次性悪性腫瘍の原因となるもの（cause secondary malignancies）

2012003 試験では、重篤な有害事象は以下の通り定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天性異常をきたすもの
- その他の医学的に重大な事象（死亡や生命を脅かしたり入院には至らなくとも症例を危機にさらす、又は上記のような結果に至らぬよう処置を必要とするような重大な事象が該当する）

治験実施計画書中の定義には、上述のとおり、異なる表現が用いられているものの、「二次性悪性腫瘍の原因となるもの」は 2012003 試験の「その他の医学的に重大な事象」に含まれるため、4 試験ともに重篤な有害事象の定義は同じであると考えた。

(3) 臨床検査項目

各試験における臨床検査項目を以下に示す。

1)　02CLL III 試験

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、クームス試験
- 血液生化学検査：カリウム、クレアチニン、ALP、LDH、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン、血糖、総蛋白、アルブミン、尿酸、血清免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE、IgG、IgM）

- 尿検査（定性）：蛋白、潜血、白血球

2) 2012003 試験

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球像・白血球分画、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、リンパ球数
- 血液生化学検査：K、クレアチニン、ALP、LDH、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、血糖（随時）総蛋白、アルブミン、尿酸、CRP、BUN、Na、Cl、Ca
- 免疫学的検査：血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）、CD4 リンパ球数
- 尿検査（定性）：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血

3) 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数
- 血液生化学検査：カリウム、クレアチニン、ALP、LDH、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン、血糖、総蛋白、アルブミン、尿酸、血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）
- 尿検査（定性）：蛋白、糖、潜血

(4)　バイタルサイン、心電図

02CLL III 試験、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験では、バイタルサインとして血圧、脈拍数、体温、及び心電図検査として 12 誘導心電図を測定した。

(5) 集計及び解析方法

1) 有害事象

02CLL III 試験、02CLL III FU、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験では、全ての有害事象を CTCAE に基づき、有害事象別に集計し、発現率を算出した。また、グレード 3 以上の有害事象の発現率について評価した。その他に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を算出した。

なお、同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は 1 件とした。重症度別の集計では、同一症例・同一有害事象で最悪の重症度を用いて集計した。

2) 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

すべての試験において、死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象をそれぞれ一覧表に示した。また、02CLL III 試験、02CLL III FU 及び 2012003 試験では、重篤な有害事象をそれぞれ一覧表に示した。

3)　臨床検査値、バイタルサイン

02CLL III 試験、02CLL III FU、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験では、臨床検査値は、CTCAE 又は Cheson の重症度分類に従って、グレード 3 以上の臨床検査値異常について、検査項目ごとに発現例数、発現率を集計した。

バイタルサインについては、各検査項目について、治験薬投与前後の測定値及び各サイクルの投与前値からの変化量を記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて要約した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

安全性解析対象集団に含まれる未治療の CLL の初回治療として本剤の投与を受けた症例は 162 例であった（02CLL III FU 及び 2012003 試験）。また、前治療歴を有する CLL で本剤の投与を受けた症例は 33 例であった（2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験）。

治験薬の曝露状況は、02CLL III FU 及び 2012003 試験において評価した。なお、曝露状況の評価における 02CLL III 試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに登録された 162 例のうち、治験薬の投与を受けた 161 例における追跡報告書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）のデータを示す。

2.7.4.1.2.1 評価資料とした試験における曝露状況

02CLL III FU 及び 2012003 試験における治験薬の曝露状況をがん化学療法の治療強度を相対的に評価する指標である相対用量強度を用いて評価した。02CLL III FU 及び 2012003 試験における相対用量強度を表 2.7.4.1.2-1 に示す。なお、各試験の相対用量強度は次の式から算出した。相対用量強度の平均値は 02CLL III 試験で 89.6%、2012003 試験で 76.2%であった。

02CLL III FU：

相対用量強度(%)=実際の総投与量(mg/m^2)／計画された投与量(mg/m^2)×100

2012003 試験：

相対用量強度(%)=実際の総投与量(mg/m^2)／［投与･観察期間(週)×計画された投与量(mg/m^2/週)］×100

表 2.7.4.1.2-1　相対用量強度

相対用量強度(%)	02CLL III 試験	2012003 試験*
N	161	10
平均値	89.6	76.17
標準偏差	15.1	16.69
中央値	96.8	72.69
最小値、最大値	82.9 - 99.9	57.2 - 99.0

*：観察期間の延長を考慮した相対用量強度

引用：02CLL III 試験　追跡報告書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）14 章 Table 21.2.2

2012003 試験　CSR　表 12-1-4 より抜粋

相対用量強度に影響する観察期間（サイクル長）並びに減量状況について、各試験の投与サイクルごとの症例数及び観察期間をそれぞれ表 2.7.4.1.2-2 及び表 2.7.4.1.2-3 に、02CLL III 試験の治験薬の減量に至った有害事象一覧を表 2.7.4.1.2-4 に示す。また、2012003 試験の観察期間の延長及び治験薬の減量に至った理由一覧を表 2.7.4.1.2-5 に示す。

表 2.7.4.1.2-2　投与サイクルごとの症例数及び観察期間（02CLL III FU）

サイクル	投与例数	観察期間(サイクル長)（日)				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1	161	31.3	10.0	28.0	5.0	91.0
2	151	30.1	9.2	28.0	1.0	84.0
3	134	29.1	3.7	28.0	20.0	49.0
4	121	29.0	5.3	28.0	16.0	72.0
5	115	30.1	6.9	28.0	9.0	68.0
6	104	30.5	9.1	28.0	8.0	88.0

引用：追跡報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）14 章 Table 21.6 より抜粋

表 2.7.4.1.2-3　投与サイクルごとの症例数及び観察期間（2012003 試験）

サイクル	投与例数	観察期間(サイクル長)（日)				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1	10	41.2	10.1	42.0	28	55
2	10	39.4	9.3	39.0	28	57
3	9	35.6	9.8	35.0	28	55
4	9	32.1	5.8	29.0	28	42
5	7	35.4	7.4	35.0	28	50
6	6	29.0	1.3	29.0	27	31

引用：CSR 表 12-1-1 より抜粋

表 2.7.4.1.2-4　治験薬の減量に至った有害事象一覧（02CLL III FU）

	BEN (N = 161)	CLB (N = 151)	Total (N = 312)
Patients with dose modification	54 (33.5%)	46 (30.5%)	100 (32.1%)
Reasons[1]			
Anemia	2 (1.2%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
Fever	7 (4.3%)	0 (0.0%)	7 (2.2%)
Fever and non hematological AE	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hepato-toxocity	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Investigators decision	7 (4.3%)	14 (9.3%)	21 (6.7%)
Leukopenia	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Multiple reasons (hematological)	4 (2.5%)	6 (4.0%)	10 (3.2%)
Neutropenia	17 (10.6%)	13 (8.6%)	30 (9.6%)
Non hematological AE	5 (3.1%)	6 (4.0%)	11 (3.5%)
Thrombocytopenia	16 (9.9%)	18 (11.9%)	34 (10.9%)
other	4 (2.5%)	1 (0.7%)	5 (1.6%)

[1] More than 1 reason can be documented per patient if more than one modification was performed the same reason is only counted once

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群

引用：追跡報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）Table52

表 2.7.4.1.2-5　観察期間延長及び治験薬の減量に至った理由一覧（2012003 試験）

中止・延長・減量の理由		サイクル					
		1	2	3	4	5	6
評価例数		10	10	9	9	7	6
観察期間の延長		7	6	3	2	3	-
	好中球数：1,000/mm3 未満	1	1	0	1	1	-
	血小板数：50,000/mm3 未満	3	2	1	0	1	-
	その他	5	4	2	1	1	-
減量		-	2	3	1	0	0
	好中球数：Grade4（500/mm3 未満）の状態が 1 週間以上持続	-	0	1	1	0	0
	血小板数：25,000/mm3 未満、又は血小板輸血を必要とした	-	2	1	0	0	0
	非血液毒性：Grade3 又は Grade4 を認めた	-	0	1	0	0	0

同一症例・同一サイクルで複数の理由により中止／延長／減量があった場合は重複してカウント

引用：CSR　表 12-1-3 から抜粋、一部改変

観察期間（サイクル長）は、02CLL III 試験では全サイクルを通じて、平均値は 29.0 日～31.3 日であった。また、2012003 試験では全サイクルを通じて、平均値は 29.0 日～41.2 日であり、そ

れぞれ、第 1 サイクルが 41.2 日、第 2 サイクルが 39.4 日、第 3 サイクルが 35.6 日、第 4 サイクルが 32.1 日、第 5 サイクルでは 35.4 日、第 6 サイクルでは、29.0 日であった。減量した症例の割合は 02CLL III 試験で 33.5%（54/161 例）、2012003 試験で 50.0%（5/10 例）であった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

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。

その後、02CLL III FU では 319 例（本剤群 162 例、クロラムブシル群 157 例）が治験薬の投与を受けた。男性は 197 例〔本剤群及びクロラムブシル群でそれぞれ 102 例（62.96%）及び 95 例（60.51%）〕、女性は 122 例〔それぞれの群で 60 例（37.04%）及び 62 例（39.49%）〕であった。年齢（平均値±標準偏差）は本剤群が 63.0±7.5 歳、クロラムブシル群が 63.6±8.8 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。

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。

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。

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。

2.7.4.1.3.2 ベースライン時疾患の特性

評価資料におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

02CLL III 試験、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験でその他の観察項目として規定した WHO の Performance Status 及び ECOG の Performance Status は、それぞれスコア 0~5（5：死亡）、0~4 に患者の状態を分類する指標であるが、ベースライン時における患者の全身状態は 0~4 の基準に統一されるため、4 試験の定義は同じであると考えた。

表 2.7.4.1.3-1　ベースライン時の疾患特性

カテゴリー	症例数(%)				
	02CLL III 試験（n=154）	02CLL III FU（n=162）	2012003 試験（n=10）	99CLL2E(DE)試験（n=16）	99CLL2E(BG)試験（n=15）
Binet 分類					
病期 B	98(70.5%)	116(71.6%)	3(30.0%)	6(37.5%)	11(73.3%)
病期 C	41(29.5%)	46(28.4%)	7(70.0%)	10(62.5%)	4(26.7%)
前治療					
なし	154(100.0%)	-	8(80.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
あり	0(0.0%)	-	2(20.0%)	16(100.0%)	15(100.0%)
全身状態					
WHO 0	105(68.18%)	113(69.75%)	-	10(62.5%)	12(80.0%)
WHO 1	43(27.92%)	43(226.54%)	-	6(37.5%)	3(20.0%)
WHO 2	3(1.95%)	3(1.85%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)
不明	3(1.95%)	3(1.85%)	-	-	-
ECOG 0	-	-	8(80.0%)	-	-
ECOG 1	-	-	2(20.0%)	-	-

引用：02CLL III 試験　CSR Table15 より抜粋、Table20、2012003 試験　CSR 表 11-2 より抜粋
99CLL2E(DE)試験　CSR 14.1.5, 14.5.7、99CLL2E(BG)試験　CSR 14.1.5, 14.5.7
02CLL III FU 試験　CSR Table 12, 17 より抜粋

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1)　02CLL III 試験及び 02CLL III FU

有害事象のまとめを表 2.7.4.2.1-1、表 2.7.4.2.1-2 に示す。

02CLL III 試験において、治験薬を 1 回以上投与された 298 例のうち、248 例に 970 件の有害事象が認められた。有害事象は本剤群では 87.7%（135/154 例）に 634 件、クロラムブシル群では 78.5%（113/144 例）に 336 件認められた。

グレード 3 又は 4 の非血液毒性の有害事象は、本剤群では 41.6%（64/154 例）に 109 件、クロラムブシル群では 16.7%（24/144 例）に 36 件認められた。

グレード 3 又は 4 の血液毒性の有害事象は、本剤群では 35.1%（54/154 例）に 65 件、クロラムブシル群では 18.8%（27/144 例）に 30 件認められた。

感染症の有害事象は、本剤群では 40.3%（62/154 例）に 107 件、クロラムブシル群では 29.2%（42/144 例）に 62 件認められた。

主治医判定による治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 80.5%（124/154 例）に 455 件、クロラムブシル群では 62.5%（90/144 例）に 198 件認められた。重篤な有害事象は本剤群では 18.8%（29/154 例）に 38 件、クロラムブシル群群 11.8%（17/144 例）に 19 件認められた。

02CLL III FU において、治験薬を 1 回以上投与された 312 例のうち、265 例に 1,045 件の有害事

象が認められた。有害事象は本剤群では 89%（143/161 例）に 660 件、クロラムブシル群では 78.5%（122/151 例）に 385 件認められた。

グレード 3 又は 4 の非血液毒性の有害事象は、本剤群では 41.0%（66/161 例）に 113 件、クロラムブシル群では 17.2%（26/151 例）に 41 件認められた。

グレード 3 又は 4 の血液毒性の有害事象は、本剤群では 33.5%（54/161 例）に 62 件、クロラムブシル群では 18.5%（28/144 例）に 31 件認められた。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象のまとめ（02CLLⅢ試験）

Characteristic	BEN (N=154)	CLB (N=144)	Total (N=298)
Patient with at least one AE	135 (87.7)	113 (78.5)	248 (83.2)
Number of AE s	634	336	970
Patient with at least one serious AE	29 (18.8)	17 (11.8)	46 (15.4)
Number of serious AE s	38	19	57
Patient with non haematological AE with CTC grade 3 or 4	64 (41.6)	24 (16.7)	88 (29.5)
Number non haematological AE s with CTC grade 3 or 4	109	36	145
Patient with haematological AE with Cheson grade 3 or 4	54 (35.1)	27 (18.8)	81 (27.2)
Number haematological AE s with Cheson grade 3 or 4	65	30	95
Patient with related AEs (according to Investigator)	124 (80.5)	90 (62.5)	214 (71.8)
Number of related AEs	455	198	653
End of treatment or treatment interruption due to unacceptable toxicity and/or SAE	21 (13.6)	8 (5.6)	29 (9.7)
Patient with infections	62 (40.3)	42 (29.2)	104 (34.9)
Number of infections	107	62	169

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群
引用：CSR Table 47