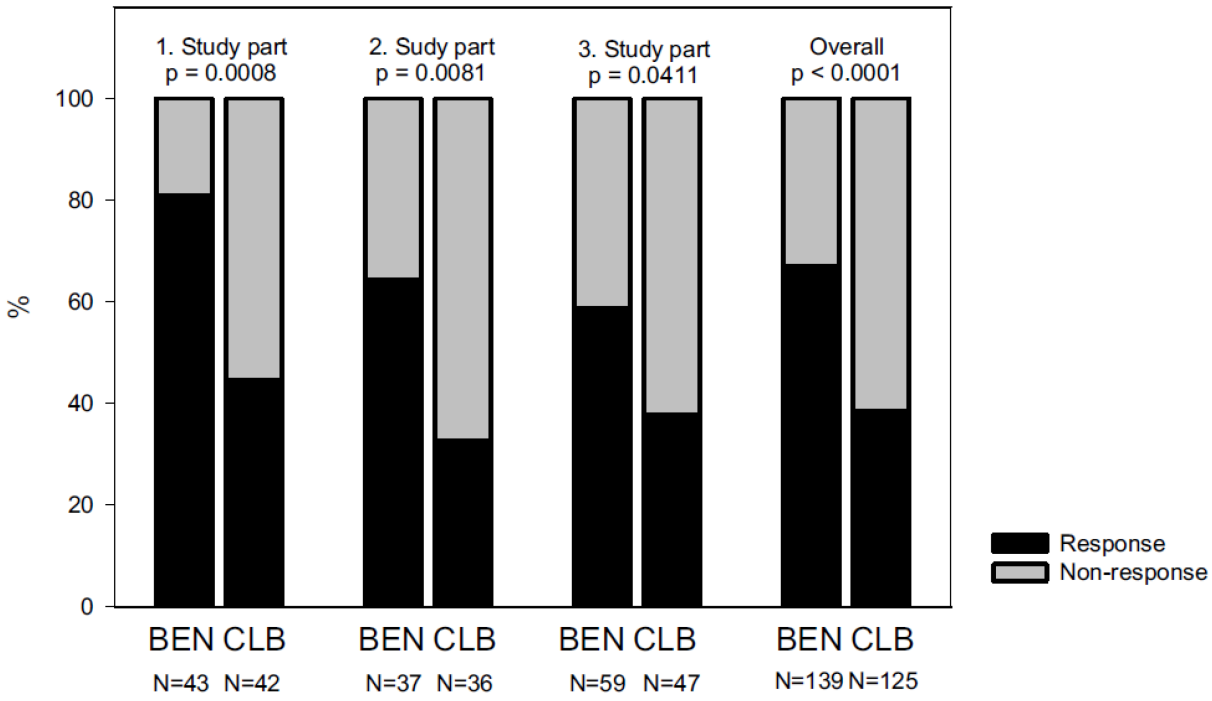
表 2.7.6.1-8:　Binet 分類別の総合効果の奏効率（独立評価委員会評価、ITT）

Binet stage overall remission	BEN (N = 139)	CLB (N = 125)	Total (N = 264)
Binet B			
No	29 (29.6%)	47 (53.4%)	76 (40.9%)
Yes	69 (70.4%)	41 (46.6%)	110 (59.1%)
Binet C			
No	16 (39.0%)	29 (78.4%)	45 (57.7%)
Yes	25 (61.0%)	8 (21.6%)	33 (42.3%)
Combined			
No	45 (32.4 %)	76 (60.8%)	121 (45.8%)
Yes	94 (67.6 %)	49 (39.2 %)	143 (54.2%)
Treatment effect adjusted for stratum Odds ratio 95% CI Difference in proportions 95% CI	0.3005 [0.1799;0.5020] -0.2884 [-0.4019; -0.1748]		

CSR Table 29



CSR Figure 3

図 2.7.6.1-1:　各中間解析における総合効果の奏効率（独立評価委員会評価、ITT）

無増悪生存期間

Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（治験薬の投与開始から、原疾患の悪化、再発／再燃、又は原疾患と関連する死亡までの期間）を図 2.7.6.1-2 に示す。

最終解析時では、治験薬の投与開始から原疾患の進行又は最終の腫瘍評価までの期間は、本剤群で 39 ヵ月、クロラムブシル群で 33 ヵ月であった。

独立評価委員会による評価の結果、PD と評価された被験者は 145 例（本剤群 86 例、クロラムブシル群 59 例）であった。無増悪生存期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 21.7 ヵ月（18.7～25.9 ヵ月）、クロラムブシル群で 9.3 ヵ月（8.6～11.7 ヵ月）であり、本剤群で有意に長かった（両側 Logrank 検定による p<0.0001）。

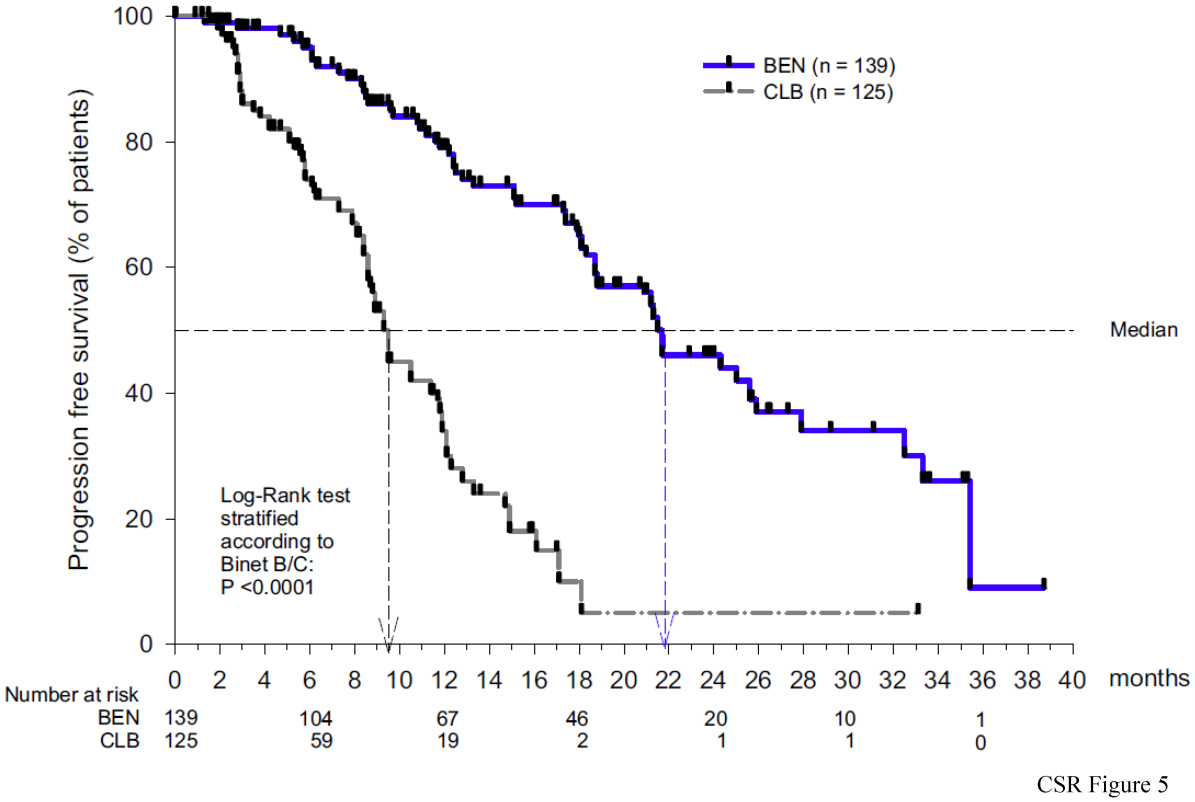


図 2.7.6.1-2:　　Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（独立評価委員会評価、ITT）

2)　副次評価項目

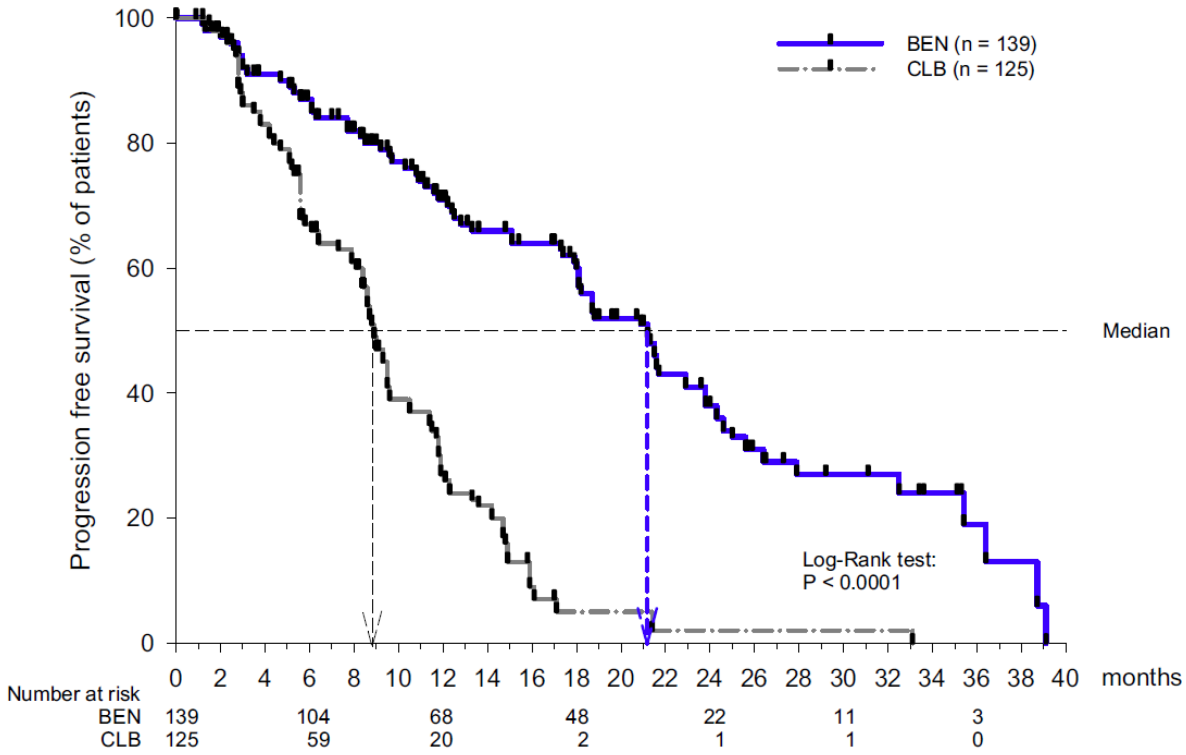
(1)　無増悪期間

独立評価委員会による評価では、原疾患と関連する死亡はいずれも原疾患の悪化と評価された後に認められたため、無増悪期間（治験薬の投与開始から、原疾患の進行又は再発／再燃までの期間）は、無増悪生存期間と同一であった。

治験責任医師による評価に基づく Kaplan-Meier 法による無増悪期間を図 2.7.6.1-3 に示す。

治験責任医師による評価では、無増悪期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 21.2 ヵ月（18.1

～23.8 ヵ月)、クロラムブシル群で 8.9 ヵ月 (8.1～9.6 ヵ月) であり、本剤群で有意に長かった (Logrank 検定及び Binet 分類により層別した Logrank 検定のいずれも p<0.0001)。



CSR Figure 9

図 2.7.6.1-3:　　Kaplan-Meier 法による無増悪期間 (治験責任医師評価、ITT)

(2)　奏効期間

治験実施計画書作成時においては、奏効期間を「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」としたが、解析時においては直近の奏効期間の定義 (CR、nPR 又は PR と判定された日から、再発／再燃、又は死亡するまでの期間) に準じて奏効期間を算出した。また、最良総合効果 (CR 及び nPR/PR) ごとにその奏効期間も算出した。

a)　奏効期間 (CR、nPR 又は PR と判定された日から、再発／再燃、又は死亡するまでの期間)

Kaplan-Meier 法による奏効期間を図 2.7.6.1-4 に示す。

独立評価委員会により CR、nPR 又は PR と判定された症例は 143 例であり、奏効期間の中央値 (95%信頼区間) は、本剤群で 18.9 ヵ月 (14.5～26.4 ヵ月)、クロラムブシル群で 6.1 ヵ月 (3.7～6.5 ヵ月) であり、本剤群で有意に長かった (Logrank 検定及び Binet 分類により層別した Logrank 検定のいずれも p<0.0001)。

治験責任医師による判定では、奏効期間の中央値 (95%信頼区間) は、本剤群で 17.3 ヵ月 (13.1

～20.3 ヵ月)、クロラムブシル群で 6.0 ヵ月 (3.7～6.5 ヵ月) であり、本剤群で有意に長かった (Logrank 検定及び Binet 分類により層別した Logrank 検定のいずれも p<0.0001)。

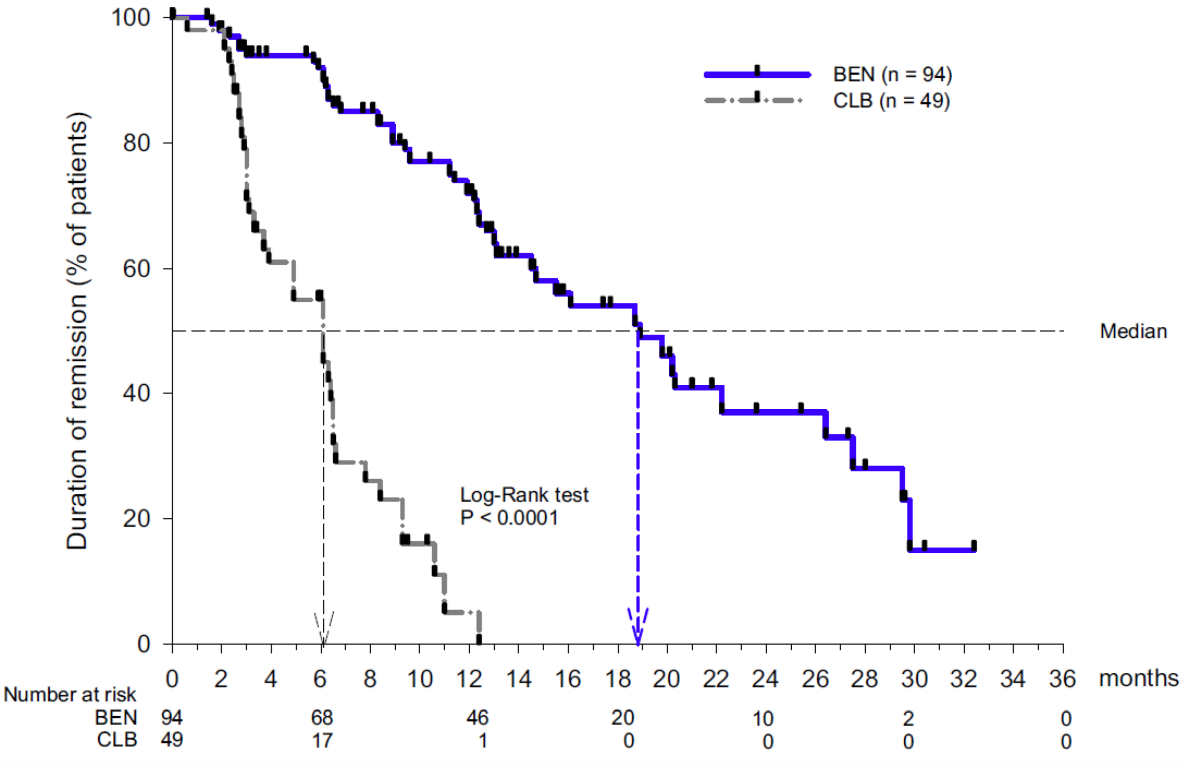
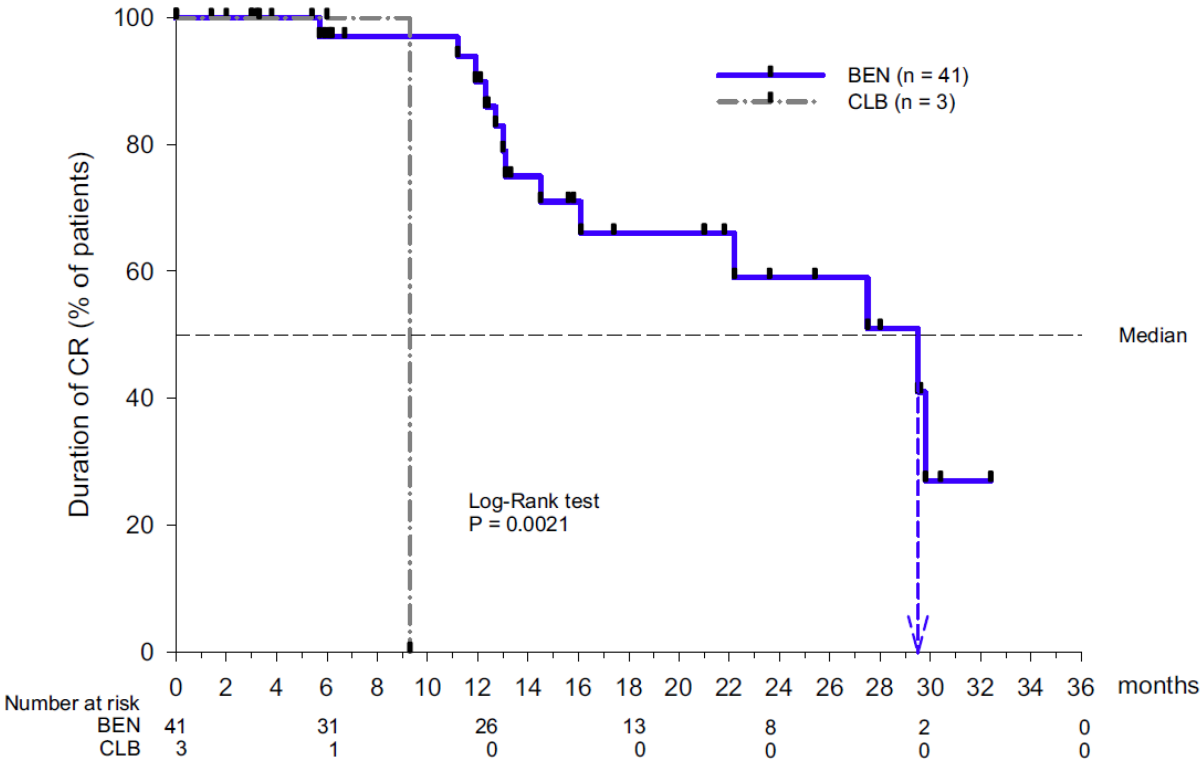


図 2.7.6.1-4:　　Kaplan-Meier 法による奏効期間 (独立評価委員会評価、ITT)

b)　完全寛解期間 (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)

Kaplan-Meier 法による完全寛解期間を図 2.7.6.1-5 に示す。

独立評価委員会により CR と判定された症例は本剤群で 41 例、クロラムブシル群で 3 例であった。完全寛解期間は、本剤群では中央値 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 例で 9.3 ヵ月、2 例で 3～6 ヵ月であった。



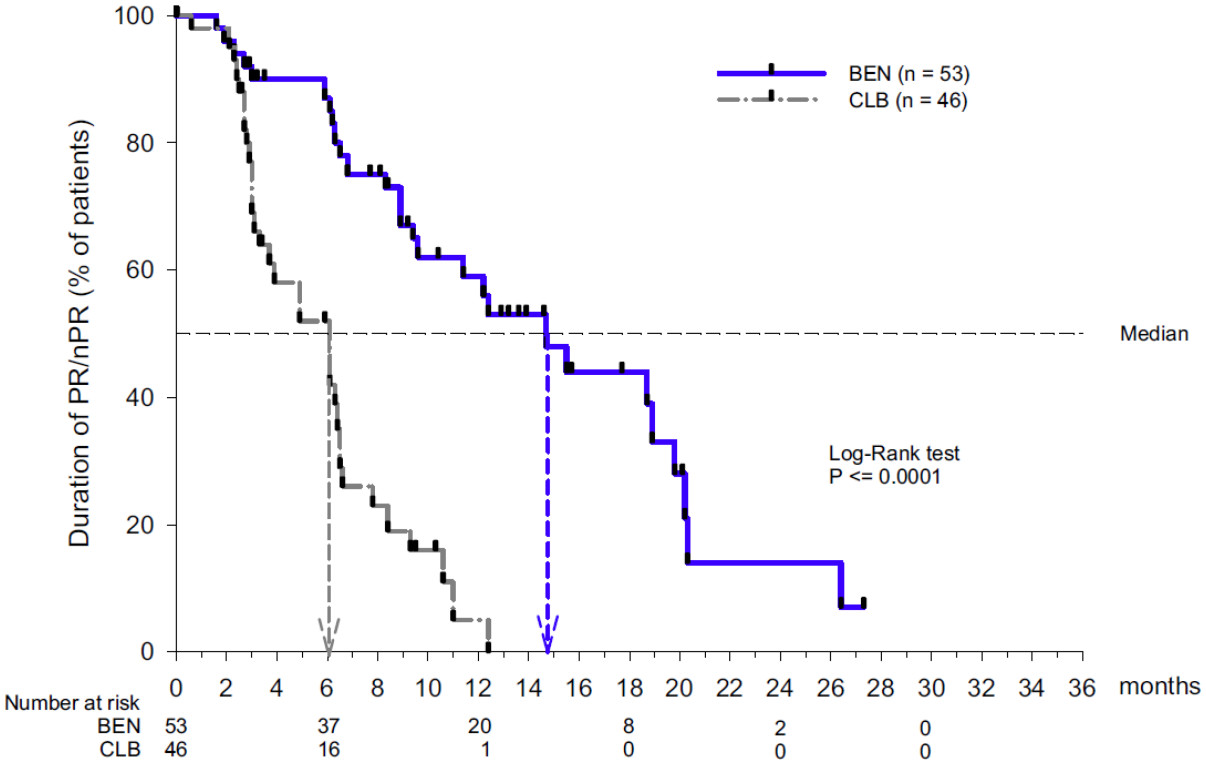
CSR Figure 11

図 2.7.6.1-5:　　Kaplan-Meier 法による完全寛解期間（独立評価委員会評価、ITT）

c)　部分寛解期間（nPR 又は PR と判定された日から、再発／再燃、又は死亡するまでの期間）

Kaplan-Meier 法による部分寛解期間を図 2.7.6.1-6 に示す。

独立評価委員会により nPR 又は PR と判定された症例は、本剤群で 53 例、クロラムブシル群で 46 例であった。部分寛解期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 14.7 ヵ月（9.6～19.8 ヵ月）、クロラムブシル群で 6.1 ヵ月（3.3～6.5 ヵ月）であり、本剤群で有意に長かった（Logrank 検定による $p<0.0001$）。



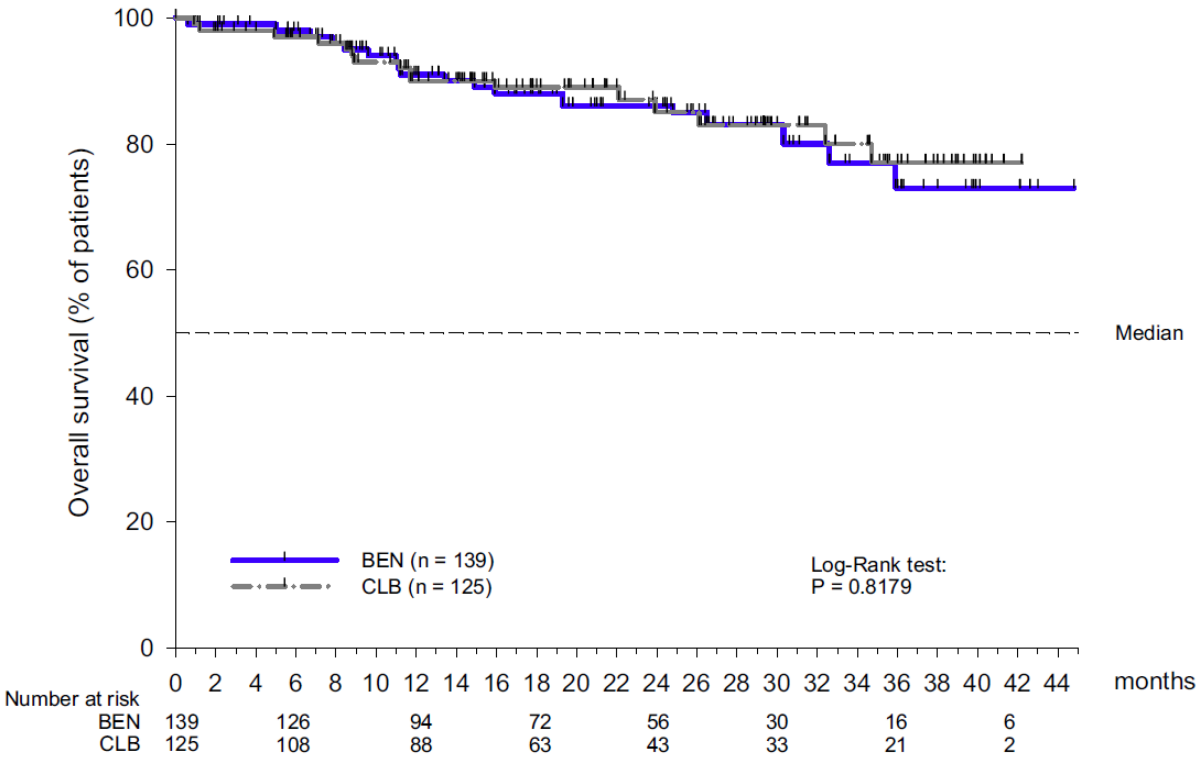
CSR Figure 12

図 2.7.6.1-6:　　Kaplan-Meier 法による部分寛解期間（独立評価委員会評価、ITT）

(3)　生存期間

Kaplan-Meier 法による生存期間（治験薬の投与開始から、理由を問わない死亡までの期間）を図 2.7.6.1-7 に示す。

20■年■月 ■日の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。この時点では生存期間の中央値は推定できず、両群間で生存期間に差は認められなかった（p=0.8146 vs p=0.8179）。



CSR Figure 13

図 2.7.6.1-7:　　Kaplan-Meier 法による生存期間（ITT）

2.7.6.1.6　安全性

1)　曝露量

各サイクルの被験者数を表 2.7.6.1-9 に、1 例あたりのサイクル数を表 2.7.6.1-10 に、1 サイクルあたりの投与量を表 2.7.6.1-11 に、治験薬の減量状況を表 2.7.6.1-12 に示す。

各サイクルの被験者数は両群間で類似していた。1 例あたりのサイクル数の平均値は、本剤群で 4.9 サイクル、クロラムブシル群で 4.8 サイクルであった。計画された投与量に対する実際の投与量の割合は、本剤群で 88.4%、クロラムブシル群で 94.5%であった。1 回以上の減量を行った被験者は 93 例（本剤群 53 例、クロラムブシル群 40 例）であり、主な減量理由は好中球減少症及び血小板減少症であった。

表 2.7.6.1-9:　各サイクルの被験者数（安全性解析対象集団）

Cycle performed	BEN (1) (N=154)	CLB (2) (N=144)	Difference (2)-(1) [95.0% CI]
Cycle 1	154 (100.0%)	144 (100.0%)	
Cycle 2:	145 (94.16%)	136 (94.44%)	P exact=1.0000
Cycle 3:	126 (81.82%)	124 (86.11%)	P exact=0.3466
Cycle 4:	116 (75.32%)	103 (71.53%)	P exact=0.5120
Cycle 5:	108 (70.13%)	93 (64.58%)	P exact=0.3244
Cycle 6:	99 (64.29%)	84 (58.33%)	P exact=0.3409

4 Patients (No. 10109, No. 10117, No. 13604, No. 20507, all CLB) did not complete the first cycle

CSR Table 43

表 2.7.6.1-10:　1 例あたりのサイクル数（安全性解析対象集団）

Summary statistics	BEN (A) (N = 154)	CLB (B) (N = 144)	Difference [1] B - A
Mean number of cycles			
n	154	144	
Mean (SD)	4.9 (1.7)	4.8 (1.7)	-0.11 (1.70)
95% CL	[4.6; 5.1]	[4.5; 5.0]	[-0.50; 0.28]
Min-Max	1.0 - 6.0	1.0 - 6.0	F = 0.2948
Median	6.0	6.0	P = 0.5876

[1] Differences between groups and 95% confidence limits are calculated by least square means from analysis of variance

CSR Table 44