表 2.7.6.1-17:　グレード 3 の感染症（NCI-CTC）

Infection	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)	Patient No
COUGH	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	- / 被験者番号7*
FEVER	0(0.%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	- / 被験者番号8*
HEPATITIS B	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	- / 被験者番号9*
HERPES ZOSTER WITH NEURALGIA	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	- / 被験者番号10*
INFECTION	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	被験者番号11* *, 被験者番号12* * / -
INFECTION OF UPPER RESPIRATORY TRACT	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号13* */ -
PNEUMONIA	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	被験者番号13*, 被験者番号14*, 被験者番号15*, 被験者番号16* / -
PULMONAL INFILTRATION	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号17* / -
PULMONARY INFECTION	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	-/ 被験者番号18*
SEPSIS DUE TO INFECTION WITH PSEUDOMONAS	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号19* / -
SEPTICEMIA	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号19* / -
SEROTONIN FEVER	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号20* / -
TRACHEOBRONCHITIS	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号21* / -
VIRAL INFECTION	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	被験者番号22* / -
TOTAL	**13 (7.1%)**	**5 (3.5%)**	**19 (6.4%)**	

Bold numbers: patients with more than one CTC grade 3 or 4 infection
* Patients with infection which would habe been graded as CTC grade 2 according to the current version of the CTC grade criteria (for details see section 12.3.2.3

CSR Table 54

表 2.7.6.1-18:　グレード 4 の感染症（NCI-CTC）

Infection	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)	Patient No
BACTERIAL PNEUMONIA	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	被験者番号7*
FEVER	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	被験者番号7*

Bold numbers: patients with more than one CTC grade 3 or 4 infection

CSR Table 55

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

c)　アレルギー反応

治験中に発現したアレルギー反応を表 2.7.6.1-19 に、NCI-CTC に基づくグレード 3 又は 4 のアレルギー反応を表 2.7.6.1-20 に示す。

グレード 1 又は 2 のアレルギー反応の発現率は、クロラムブシル群と比較して本剤群で約 2 倍高かったものの、グレード 3 又は 4 のアレルギー反応の発現率は、両群で同程度であった。ただし、治験終了に至ったアレルギー反応は本剤群で多く、本剤群で 6 例（3.9%）、クロラムブシル群で 2 例（1.4%）認められた。本剤群では、アレルギー反応の多くは初回投与時ではなく 2～3 回目の投与時に認められた。アレルギー反応の重症度は曝露量の増加に伴い上昇した。治療には主に副腎皮質ステロイド剤が用いられた。

表 2.7.6.1-19:　治験中に発現したアレルギー反応（NCI-CTC）

CTC category symptom	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
ALLERGY/IMMUNOLOGY	15 (9.7%)	7 (4.9%)	22 (7.4%)
Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever)	10 (6.5%)	4 (2.8%)	14 (4.7%)
Allergy-Other	5 (3.2%)	2 (1.4%)	7 (2.3%)
DERMATOLOGY/SKIN	44 (28.6%)	24 (16.7%)	68 (22.8%)
Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Flushing	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Injection site reaction	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Pruritus	12 (7.8%)	2 (1.4%)	14 (4.7%)
Rash/desquamation	10 (6.5%)	9 (6.3%)	19 (6.4%)
Urticaria (hives, welts, wheals)	6 (3.9%)	2 (1.4%)	8 (2.7%)

CSR Table 56

表 2.7.6.1-20:　治験中に発現したアレルギー反応（NCI-CTC）

CTC category symptom	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
ALLERGY/IMMUNOLOGY	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Allergy-Other	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
DERMATOLOGY/SKIN	7 (4.5%)	6 (4.2%)	13 (4.4%)
Dermatology/Skin-Other	1 (0.6%)	2 (1.4%)	3 (1.0%)
Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Rash/desquamation	3 (1.9%)	4 (2.8%)	7 (2.3%)
Urticaria (hives, welts, wheals)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

CSR Table 57

4)　死亡

死亡は本剤群で 20 例、クロラムブシル群で 18 例認められ、そのうち原疾患による死亡は本剤群で 8 例、クロラムブシル群で 8 例であった。

投与サイクル中の死亡は 4 例、投与完了後の死亡は 34 例であった。

いずれの死亡も本剤との因果関係が否定された。

5)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 46 例（本剤群 29 例、クロラムブシル群 17 例）に 57 件認められた。

6)　その他の重要な有害事象

本剤群の 2 例で二次性肺癌が投与終了 1 ヵ月後及び 1 年後に認められた。

7)　臨床検査

グレード 3 又は 4 の好中球数減少は、本剤群で 15.4%（115/748 サイクル）、クロラムブシル群で 7.5%（51/684 サイクル）認められた。

その他の臨床検査値は両群間で類似していた。

8)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは両群間で類似していた。

2.7.6.1.7　結論

治療が必要である未治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病患者に対する有効性について、クロラ

ムブシルに対する本剤の優越性が認められた。優越性は主要評価項目である総合効果の奏効率及び無増悪生存期間、並びに検討したすべての副次評価項目で認められた。Binet 分類で層別した解析でも同様の結果が得られ、病期 C の患者では、本剤群とクロラムブシル群の完全寛解率の差が臨床病期 B と比較して大きかった。本治験で認められた本剤の有効性を、フルダラビン及びクラドリビンなどの代謝拮抗剤の文献データと比較すると、本剤は B 細胞性慢性リンパ性白血病患者に対する第一選択薬として非常に有望であると考えられた。

クロラムブシルと比較して毒性がわずかに高かったものの、本剤の安全性及び耐容性は良好であった。本治験における安全性の成績は、これまでの治験成績と類似していた。血液毒性の発現率は、クロラムブシル群と比較して本剤群で高かった。感染症の発現率は両群でともに低かったが、両群を比較するとクロラムブシル群の方がわずかに低かった。クロラムブシル群の感染症の発現率は、文献から予想されるよりも低かったが、特に問題はないと考えられた。フルダラビンの文献データと比較すると、本剤群では重度の感染症の発現率は低く、免疫抑制期間は短いと考えられた。本剤の毒性は管理可能であり、被験者の Quality of life を損なわなかった。

以上より、未治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病患者に対して、本剤のベネフィットはリスクを上回り、本剤は治療の有用な選択肢となり得ると考えられた。

報告書作成日：20■ 年■月 ■ 日

2.7.6.1　付録

1-　試験中の死亡

1-1)　ベンダムスチン

「関連あり」の事象

「関連あり」の事象の報告はなかった。

「関連なし」の事象

被験者番号42*

Binet 分類病期 B の 6■歳男性被験者は■■■年 11 月 20 日にベンダムスチン群に無作為化された。3 ヵ月前の 同年* 8 月に被験者はリンパ球増加症及び気管支肺炎を伴う大量胸水及び白血球増加症と診断された。被験者は抗生物質治療を受けたが効果はなかった。新生物プロセスを除外するために CT 及び気管支鏡検査が行われた。血液病専門医の診察により Binet 分類病期 B（Rai 分類 I）の CLL だと確認された。2 回の胸膜癒着術が実施された。 同年* 11 月に被験者は胸水の再発により再入院した。この時点で胸膜穿刺が行われ、胸膜濾出液 1800 ml が排出された。フローサイトメトリー及び濾出液の生化学的分析により B-CLL の診断結果が確認された。追加の胸膜穿刺により 4 日間で濾出液約 3300 ml が排出された。患者の自覚症状は改善した。微生物学的、生化学的及び細胞学的検査の結果は、感染の所見を伴わないリンパ球増加症を示していた。胸部Ｘ線検査で右胸膜癒着が認められた。本被験者は 02CLLIII 試験に組み入れられ、第 1 サイクルを受けた。胸水症の再発により呼吸困難は悪化した。セフェピム、副腎皮質ステロイド及び酸素が投与された。右側胸腔穿刺術の再実施後、一時的な改善が見られた。追加のＸ線検査で両胸膜の大量胸水が示された。更に超音波心臓検査は肺高血圧症の徴候である右心腔の病理的所見を示していた。また、低酸素症、低アルブミン血症及び総蛋白減少も診断された。

被験者は同呼吸器内科診療所の集中治療室に移され、永久的ドレナージが施行された。本被験者は集中治療室に移された直後の 同年* 12 月 12 日に死亡した。主治医は、当該事象と試験治療は「関連なし」と評価した。1 例につき 3 件の事象が報告され、そのうちの１件は重篤と評価された。

当該事象は他の重要な有害事象が発現した被験者の叙述の中では再掲載していない。

1-2)　クロラムブシル

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

「関連あり」の事象

被験者番号7*

Binet 分類病期 B の 4■歳女性被験者は■■■■年 11 月 11 日にクロラムブシル群に組み入れられた。初回治療から 26 日後に好中球減少症になり（CTC グレード 2）、CTC グレード 4 の細菌性肺炎を呈した。肺炎により咳嗽（CTC グレード 3）及び発熱（CTC グレード 4）も発現した。入院後、被験者はセフトリアキソン、アミカシン及びシプロフロキサシンを投与された。しかし、入院から 3 日後、肺炎が原因で死亡した。剖検は実施されなかった。主治医は、咳嗽及び発熱と試験治療は「関連なし」と評価したが、肺炎は「おそらく関連あり」と評価した。3 件の事象はいずれも SAE として報告された。

本被験者は CTC グレード３又は４の感染症が発現した被験者の叙述の中では再掲載していない。

被験者番号18*

Binet 分類病期 B の 6■歳女性被験者は■■■■年 7 月 6 日にクロラムブシル群に組み入れられた。本被験者には心不全の既往歴があり、投薬管理されていた（methyl-digoxin フロセミド、スピロノラクトン）。本被験者はクームステスト陽性を示していたが、本試験に参加した。被験者の試験治療に対する反応が良好でなかったため、血小板と濃厚赤血球の投与を要した。白血球が増加（リンパ球 88%）したことから、当該疾患が治療下で進行したものと考えられた。更に 同年* 9 月 25 日には出血と貧血が発現して入院を必要とした。当該事象に対してメチルプレドニゾロンが投与されたが効果は得られなかった。入院から 3 日後に出血の重症度は高度から生命を脅かすものに悪化した。貧血（CTC グレード 3）と血小板減少症（報告最低値 6 G/L、CTC グレード 4）が引き金になって心室性期外収縮を起こし、既存の心不全は悪化した。 同年* 10 月 2 日に疾患増悪、出血及びそれらの結果として生じた心血管イベントにより被験者は死亡した。

主治医は、3 件の事象全て（出血、心室性期外収縮及び貧血）と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価し、全事象を SAE として報告した。

「関連なし」の事象

被験者番号43*

6■歳男性被験者は■■■■年 2 月 16 日にクロラムブシル群に組み入れられた。Binet 分類病期 C、ヘモグロビンレベル 9.3 g/dl にて本試験に組み入れられた。合併症に

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

は、糖尿病、胆石症、肝血管腫、経口抗生物質治療を要する肺炎及び慢性虚血性心疾患、並びに、不顕性心不全が含まれていた。試験治療の初回投与から 34 日後に重症の呼吸困難により入院した。原因は心不全の悪化（CTC グレード 3）、肺感染症（CTC グレード 3）及び貧血（CTC グレード 3、NCI ワーキンググループ基準ではグレード 1）だった。ヘモグロビンレベルを上昇させるための赤血球輸血、呼吸困難に対する酸素補給、更に肺炎治療のための静注用抗生物質投与が行われた。本人から症状改善の報告があったが、その翌日に肺炎及び心不全により急死した。本被験者は試験過程を通じて異常な ANC は認められなかった。

主治医は、全ての事象（呼吸困難、貧血、心不全及び感染症）と試験治療は「関連なし」とした。本例は SAE として報告された。

これらの事象は他の重要な有害事象、或いは、CTC グレード 3 又は 4 の感染症が発現した被験者の叙述の中では再掲載していない。

2- 他の重要な有害事象

2-1) ベンダムスチン

「関連あり」の事象

被験者番号44*

Binet 分類病期 B の 7[redacted]歳女性被験者は[redacted]年 3 月 12 日に本試験に組み入れられた。 同年* 3 月 12 日と 13 日にベンダムスチンの第 1 サイクルを投与された（1 日目と 2 日目に各 145 mg）。初回投与から 12 日後の予定された来院時の臨床検査結果は白血球数の顕著な減少（ベースライン時の 112 x 10^{9}/L から 16.1 x 10^{9}/L に減少）、高尿酸血症（1949 µmol/L）及びクレアチニン増加（751 µmol/L）を示し、これらは腫瘍崩壊症候群を示唆していた。入院後、メチルプレドニゾロン、フロセミド及びアロプリノールが投与され、水分補給のために補液が投与された。腫瘍崩壊は改善したが、汎血球減少により輸血及び G-CSF による治療が必要となり入院は延長された。4 週間の入院後、被験者の容態は改善し、生化学的検査値は正常に戻り、血球数は改善したため退院した。本試験のプロトコルの中で推奨されている高尿酸血症の予防的治療（例えばアロプリノール）は実施されていなかった。

主治医は、因果関係について「明らかに関連あり」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号21*

SAE「腫瘍崩壊」:

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■■年 4 月 4 日にベンダムスチン群に組み入れられた。初回治療の 7 日後に高カリウム血症（K: 8.8 mmol/L, Na: 131 mmol/L）、高尿酸血症（尿酸: 2393 µmol/L）及び腎障害（クレアチニン：663 µmol/L）が発現し、その原因は重度の腫瘍崩壊だと判断された。リンパ球数が 220 x 10^9/L から 11 x 10^9/L に減少したことにより、著しい崩壊が当該事象を引き起こしたことが確認された。被験者は入院し、血液透析、尿酸オキシダーゼ、フロセミド、ケイキサレート及びラスブリカーゼの投与を受けた。プロトコルにより推奨されていたが、被験者は腫瘍崩壊症候群予防のためのアロプリノールによる前治療も、他の高尿酸血症の予防的治療も受けていなかった。1 週間後に被験者は退院可能となり、試験治療は継続された。

主治医は、当該感染症は試験治療と「おそらく関連あり」と評価した。本例は SAE として登録された。

SAE「貧血」:
第 3 サイクル中に被験者は CTC グレード 4 の貧血を示し（Hb 5.9 g/dl、NCI ワーキンググループ基準でグレード 2)、入院及び輸血を必要とした。その 3 日後に退院した。

当該感染症は試験治療と「関連が否定できない」と評価された。本例は SAE として報告された。

SAE「肺感染症」:
第 3 サイクル投与後に被験者は CTC グレード 2 の肺感染症を示し、入院と抗生物質の全身投与を必要とした。被験者は直ちに治療に反応し、原因病原体が細菌性であることが示された。3 日後に退院した。当該感染症発現の時点で異常な ANC は認められなかった。

当該感染症は試験治療と「関連が否定できない」と評価された。本例は SAE として報告された。

CTC グレード 3 の感染症：
肺感染症から回復した 2 週間後、被験者は CTC グレード 3 の気管支炎を訴えて来院した。当該事象発現時点の好中球数は正常だった。当該事象は以下の薬剤を用いて治療された：セフトリアキソン、カルボシステイン及びベタメタゾン。6 日後に被験者は完全回復した。