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。また、該当する有害事象の規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

回復後、被験者は全 6 治療サイクルを完了することができた。被験者は部分奏効（PR）を達成したが、3 ヵ月後に疾患の増悪により死亡した。

本被験者は CTC グレード 3 又は 4 の感染症例の叙述の中では再掲していない。

「関連なし」の事象

「関連なし」の事象の報告はなかった。

2-2)　クロラムブシル

「関連あり」及び「関連なし」ともに事象の報告はなかった。

3-　CTC グレード 3 又は 4 の感染症

3-1)　ベンダムスチン

本試験では 1998 年 3 月付の NCI-CTC Version 2.0 が用いられた。本試験の実施中に当該ガイドラインは改訂され、それが最新バージョンになっている（2003 年 3 月 31 日付 CTCAE v.3.0）。最新バージョンによれば、CTC グレード 3 の感染症の規準が満たされるのは、（薬剤の）静脈内投与、外科手術又は放射線療法が行われた場合に限られる。本試験で用いたバージョンでは、感染症が好中球減少症（ANC < $1.0x10^9$/L）と同時に発現すればそれだけで CTC グレード 3 と評価された。3 例で報告された CTC グレード 3 の感染症は、新バージョンが適用されていれば CTC グレード 2 であった。

「関連あり」の事象

被験者番号22*

Binet 分類病期 B の 6■歳男性被験者は■■■年 7 月 22 日にベンダムスチン群に組み入れられた。第 2 サイクル中に軽度の疲労、アトニ―及び震えが 3 日間にわたり発現した。1 ヵ月後の 3 回目の投与予定日に、CTC グレード 3 の好中球減少症、血小板減少症及びウイルス感染が発現し、理由は不明だが、シプロフロキサシンを 18 日間及び amphomoral suspension を 3 週間投与された。本被験者に対して抗ウイルス治療が行われたとの報告はない。入院には至らず、重症度は軽度だと評価された（経口抗菌剤投与又は対症療法が有効）。これらの事象が理由で試験治療は延期された。感染症及び血小板減少症は消失した。しかし、フィルグラスチムによる

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

反復治療にもかかわらず好中球減少症が持続したため、最終的に本被験者について本試験は中止された。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。本例はSAEとして報告された。

被験者番号17*

Binet病期Bの7■歳男性被験者は■■■■年2月15日にベンダムスチン群に組み入れられた。本被験者は第1サイクル後にCTCグレード3の血小板減少症を発症した。ベースライン時に見られたCTCグレード2の貧血はグレード4に悪化した。これにより第2サイクルは延期され、血小板及び濃厚赤血球の輸血が実施された。同年*　4月10日に肺浸潤が発現し、入院及び抗菌剤の全身投与を必要とした。ゲンタマイシン、セフタジジム、シプロフロキサシン及びジフルカンを含む複数の抗生物質が投与された。当該事象は　同年*　4月　18日に消失し、被験者は試験治療を継続した。

主治医は、当該感染症は試験治療と「関連あるかもしれない」と評価した。本例はSAEとして報告された。

被験者番号14*

Binet分類病期Bの6■歳男性被験者は■■■■年11月14日にベンダムスチン群に組み入れられた。初回治療から29日後にCTCグレード1の発熱、悪寒及び全身健康状態悪化が発現した。入院後、CTCグレード3のシュードモナス性敗血症と診断された。抗生物質の全身投与を行った結果1週間後に当該事象は消失した。本被験者は試験過程のいずれの時点においても好中球減少症が発現することはなく、全6サイクルを受けた。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連が否定できない」と評価した。本例はSAEとして報告された。

被験者番号11*

Binet分類病期Bの5■歳男性被験者は■■■■年1月28日にベンダムスチン群に組み入れられた。

第3サイクルの投与予定日である　同年*　4月　28日に被験者は好中球減少症（CTCグレード3）及び感染症を発症した。これらの事象にかかわらず治療は継続された。好中球減少症は6日後に消失したが、感染症は持続したため、経口抗生物

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

質治療が開始された。被験者は治療に対して良好な反応を示し、それから更に 2 週間後に当該事象は消失した。入院はせず、重症度は軽度と評価された。CTC 規準の最新バージョン（CTCAE v.3.0）では、（薬剤の）静脈内投与による治療、外科的処置又は放射線療法が実施されなかったため、当該事象は CTC グレード 2 に該当した。

主治医は、当該感染症は試験治療と「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号16*

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■年 6 月 13 日にベンダムスチン群に組み入れられた。試験治療の初回投与から 19 日後に被験者は全身状態低下及び発熱により救命救急センターに入院した。臨床評価により CTC グレード 3 の肺炎であることが判明した。被験者は抗生物質の全身投与に対して反応を示さず、細菌又はウイルスいずれの感染も見つからなかった。抗真菌剤の全身投与（ボリコナゾール）に切り換えると直ぐに反応を示した。当該感染症発現時の ANC は不明である。当該感染症により初回サイクル後に本試験は早期に打ち切られた。主治医は、当該感染症は試験治療と「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号12*

Binet 分類病期 B の 6■歳男性被験者は■■■年 10 月 24 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

初回治療の 1 週間後に被験者は CTC グレード 4 の好中球減少症を発症した。被験者は G-CSF による治療を受けた。その 2 日後、進行中の好中球減少症とともに CTC グレード 3 の感染症が発現した。被験者は経口抗生物質による治療を受けた。入院は必要とせず、当該感染症の重症度は軽度と評価された。CTC 規準の最新バージョン（CTCAE v.3.0）によれば、被験者は薬剤の静脈内投与による治療、外科的処置又は放射線療法を受けなかったため、当該事象は CTC グレード 2 に該当した。

主治医は、当該感染症は試験治療と「関連あるかもしれない」と評価した。重篤度の規準を満たさなかったため、SAE として報告されなかった。

「関連なし」の事象

被験者番号19*

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

Binet 分類病期 C の 7■歳男性被験者は■■■■年 11 月 22 日にベンダムスチン群に組み入れられた。ベースライン時に心不全、不整脈及び高血圧が見られた。さらに、治療開始に先立ち被験者は腎機能障害及び CTC グレード 1 の高尿酸血症を発症した。疾患のステージが進行していたため、ベースライン時から好中球減少症もあった（CTC グレード 4）。初回治療から 17 日後の 同年* 12 月 10 日に CTC グレード 3 の敗血症が発現し、入院及び抗生物質の全身投与を必要とした。当該事象は 翌年* 1 月 19 日まで持続した。その間、被験者は腎不全も発症し、透析を必要としたが、その 5 日後に消失した。更に CTC グレード 3 の肺炎も 6 日間発現し、これは抗生物質の静脈内投与により治療された。当該感染症により本試験は早期に打ち切られ、翌年* 2 月 22 日に当該有害事象を理由に本被験者について本試験は中止された。本被験者は第 2 選択治療を受けず、 翌年* 3 月に CLL の増悪により死亡した。

主治医は、両感染症（敗血症、肺炎）とも試験治療と「関連ない」と評価した。両事象は個別に SAE として報告された。

被験者番号13*

Binet 分類病期 B の 6■ 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。第 6 サイクル中に CTC グレード 4 の好中球減少症及び CTC グレード 3 の上気道感染が発現し、経口抗生物質による治療を必要とした（セファクロル、シプロフロキサシン）。入院は必要とせず、重症度は軽度と評価された（経口抗菌剤又は対症療法で十分であった）。この感染症は消失したが、5 日後に CTC グレード 3 の肺炎が発現した。被験者は入院し、セファクロルによる抗生物質の静脈内投与を受けた。被験者は回復し、退院したが、安定（Stable Disease）の判定を受けて本試験を早期に終了した。2 回目のフォローアップ（FU2）時にリクター症候群への移行が診断された。主治医は、上気道感染については試験治療と「おそらく関連あり」が、肺炎については「関連なし」と評価した。肺炎のみが SAE の規準を満たしていた。CTC 規準の最新バージョン（CTCAE v.3.0）によれば、被験者は薬剤の静脈内投与による治療、外科的処置又は放射線療法を受けなかったため、当該事象は CTC グレード 2 に該当した。

被験者番号15*

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■■年 11 月 23 日にベンダムスチン群に組み入れられた。ベースライン時の好中球は 2%であった。試験治療の初回投与後に好中球は 0%まで低下したが、第 1 サイクルの終了時には 6%まで上昇し、治療は必要なかった（CTC グレードは 3 と 4 の間を変動した）。残りの試験過程における好中球の値は 0%から 3%の間を変動した。5 回目の試験治療投与後、被験者は発

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

熱（CTC グレード 1）を伴う CTC グレード 3 の肺炎を発症し、入院及び抗生物質の全身投与を必要とした。当該事象は消失したが、その結果として第 6 治療サイクルは投与されなかった。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連なし」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号16*
Binet 分類病期 B の 7[redacted]歳女性被験者は[redacted]年 11 月 23 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

試験治療の初回投与から 11 日後に CTC グレード 1 のセロトニン熱が発現した。当該事象は 4 日後に CTC グレード 3 に悪化し、被験者は抗生物質の全身投与のために入院した。1 週間後に当該事象は消失し、被験者は退院した。当該事象発現時点の ANC は正常であった。第 2 サイクル中に当該事象は再発したが、CTC グレード 1 を超えることはなかった。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連なし」と評価した。本例は SAE として報告された。

3-2) クロラムブシル

「関連あり」の事象

被験者番号9*
Binet 分類病期 B の 6[redacted]歳男性被験者は[redacted]年 6 月 3 日にクロラムブシル群に組み入れられた。試験治療の初回投与から 65 日後の第 2 サイクルの終了時に、被験者は CTC グレード 3 の B 型肝炎を発症した。当該事象の発現時には好中球減少症も見られた（CTC グレード 3）。被験者は入院し、ラミブジンの静脈内投与による治療を受けた。当該事象は消失したが、本被験者について試験治療は中止された。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連が否定できない」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号8*
SAE「感染症」:
Binet 分類病期 B の 7[redacted]歳男性被験者は[redacted]年 12 月 2 日にクロラムブシル群に組み入れられた。初回治療から 9 日後に CTC グレード 3 の発熱が発現した。この時点で被験者の好中球数は正常であった。セフォタキシムナトリウム、オフロキサ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

シン及びセフロキシムによる抗生物質の静脈内投与のために入院を必要とした。被験者は回復し、それから 2 週間後に退院可能となった。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

SAE「静脈炎」:
感染症が回復し退院してから 6 日後に被験者は右脚の静脈炎により再び入院した（CTC グレード 2)。当該事象はチンザパリン及び fluindione で治療された。3 週間後に当該事象は消失した。

主治医は、当該静脈炎と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

SAE「帯状疱疹」:
静脈炎による入院中、被験者は CTC グレード 3 の顔面神経麻痺を伴う CTC グレード 2 の帯状疱疹を発症した。当該感染症は抗ウイルス剤（アシクロビル、バラシクロビル）の静脈内投与により治療された。

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

SAE の高発現頻度を理由に 1 回の治療サイクル投与後に本被験者について本試験は中止された。本被験者については下記項で再掲載していない。

「関連なし」の事象

被験者番号10*
Binet 分類病期 B の 7[redacted] 歳男性被験者は[redacted]年 6 月 10 日にクロラムブシル群に組み入れられた。被験者はベースライン時から好中球減少症を呈したが（好中球 2%)、試験終了近くには改善した。第 5 サイクル終了時に神経痛を伴う CTC グレード 3 の帯状疱疹が発現し、同年* 11 月 3 日から 11 月 11 日までの入院を必要とした。静注用アシクロビル及びフクシン液の投与が行われた。疼痛緩和のためにイブプロフェン、カルバマゼピン及びチリジンが投与された。当該感染症発現時の ANC は正常であった。当該事象の消失後にクロラムブシルによる治療が再開され、被験者は全 6 サイクルを完了した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

主治医は、当該感染症と試験治療は「関連なし」と評価した。本例は SAE として報告された。

4- 試験治療中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述も 12.3.2.3 項（感染症が発現した被験者の叙述）で報告している。

4-1) ベンダムスチン

「関連あり」の事象

被験者番号45*

Binet 分類病期 C の 6■歳被験者は■■■■年 8 月 10 日にベンダムスチン群に無作為化された。大きな腹部リンパ節集積により腎動脈（port arteria）が腎臓を閉塞しようとしていたため治療が必要とされた。7 年前* に被験者は狭心症を経験していたが、組み入れ時点で症状は見られなかった。更に試験参加前にサイトメガロウイルスを保有することも分かっていた。第 1 サイクルは 同年* 8 月 22 日に投与された。ベンダムスチンの第 2 サイクル投与後の 同年* 9 月 20 日に被験者は CTC グレード 3 の好中球減少症を伴う発熱（CTC グレード 1）と咳嗽（CTC グレード 3）を発症した。更に皮疹も発現した。主治医は、サイトメガロウイルスの再活性化を疑い、その結果として肺感染が起こり、最終的に発疹に至ったのではないかと考えた。そのため、 同年* 10 月 3 日に被験者は入院した。しかし、細菌性又はウイルス性病原体の検査は全て陰性であった。主治医は因果関係判定を変更し、発熱、咳嗽及び皮膚反応はベンダムスチンに対する過敏症反応の症状ではないかと考えた。本被験者について本試験は中止され、被験者は 翌年* 2 月に前述の事象から完全に回復した。

主治医は、一連の事象と試験治療は「おそらく関連あり」と評価した。報告された全ての事象を含めて本例は SAE として報告された。

被験者番号46*

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■■年 1 月 9 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

第 2 サイクルの投与後、CTC グレード 2 の発熱が発現したが 1 週間後に消失した。当該発熱は CTC の器官別大分類ではアレルギー／免疫に区分された。第 3 サイクルをプロトコルに基づいて開始し再投与を行った結果（リチャレンジ）、被験者は CTC グレード 2 の発熱を再び呈し、2 日で消失した。化学療法誘発性悪心・嘔吐を予防するために、被験者は、試験開始以降は各治療と共に

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

desoxycorticosterone の投与を受けていた。副腎皮質ステロイドを用いた治療によってもアレルギー反応は予防できるはずであった。ステロイド投与にもかかわらず発熱反応を示したため、主治医は本被験者の試験治療中止を決定した。

主治医は、因果関係は「明らかに関連あり」と評価した。

一連の事象は該当する規準を満たさなかったため、SAE として報告されなかった。

被験者番号47*

Binet 分類病期 B の 6■歳女性被験者は■■■■年 10 月 31 日にベンダムスチン群に組み入れられた。初回治療から 11 日後に悪心、嘔吐及び疲労（いずれの事象も CTC グレード 2）が発現した。被験者は更に頭部と手の熱さも訴えた。第 2 サイクル投与後に CTC グレード 1 の発熱が再発し、2 週間持続した。アレルギー反応の再発は予想されたはずだが、予防的治療は実施されなかった。第 3 サイクル投与後に被験者はそう痒（CTC グレード 2）を発症し、1 週間後に CTC グレード 3 の発疹を発症した。発疹はプレドニゾンで治療された。ベンダムスチンに対するアレルギー反応の再発を理由に第 3 サイクル後に本被験者の治療は中止された。主治医は、当該事象と試験治療は「おそらく関連あり」と評価した。当該アレルギー反応は該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号48*

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■■ 年 7 月 28 日にベンダムスチン群に組み入れられた。第 2 サイクルの 22 日目に CTC グレード 3 の皮膚灼熱感が発現した。その 3 週間後に好中球減少症（CTC グレード 4）及び貧血（CTC グレード 3）も発症した。貧血は濃厚赤血球の投与後に消失した。好中球減少症は CTC グレード 3 に改善した。それ以上の治療は実施されず、アレルギー反応を理由に本被験者について本試験は中止された。この時点で好中球減少症は依然として進行中であった。

主治医は、因果関係について、好中球減少症に関しては「明らかに関連あり」、皮膚反応に関しては「関連あるかもしれない」と評価した。

当該アレルギー反応は、該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号49*

Binet 分類病期 B の 6■歳女性被験者は■■■■年 11 月 19 日にベンダムスチン群に

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

組み入れられた。2 回目の治療の投与と同時に CTC グレード 1 の蕁麻疹が発現し、これが翌日に CTC グレード３に増悪した。更に CTC グレード 3 の上室性不整脈も発症し、これは過敏性心筋炎によるものだと考えられた。被験者は入院し、心血管事象に対してアミオダロン塩酸塩が投与され、皮膚反応に対してプレドニゾロンが投与された。蕁麻疹は 12 日後に消失し、上室性事象は 3 週間後に消失した。その後被験者は退院した。 翌年＊ 4 月 18 日に心筋梗塞により死亡した。本被験者についてこれに関連する既往症又は合併症は報告されていない。

主治医は、因果関係は「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50＊
Binet 分類病期 B の 4[redacted]歳女性被験者は[redacted]年 7 月 12 日にベンダムスチン群に組み入れられた。ベースライン時にクームステスト陽性を示していた。

初回治療から 20 日後に被験者は CTC グレード 2 の自己免疫性溶血性貧血により入院した。診断時点のヘモグロビンレベルは 60 g/dl で、濃厚赤血球 2 単位の投与を必要とした。更に当該事象に関連してビリルビン及び LDH レベルも上昇した（それぞれ CTC グレード 3 とグレード２）。当該自己免疫反応の治療のためにシクロホスファミド及びビンブラスチンが投与された。更に免疫グロブリンも投与された。当該事象は 4 週間後に消失し、ヘモグロビンレベルは 108 g/dl となり、被験者は退院した。当該事象を理由に本被験者について試験治療は中止された。

主治医は、当該事象と試験治療は「おそらく関連あり」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号51＊
Binet 分類病期 C の 7[redacted]歳女性被験者は[redacted]年 2 月 23 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

オンダンセトロン及びメトクロプラミドによる予防的治療が実施されたにもかかわらず、初回治療の 1 日後に CTC グレード 2 の嘔吐が発現した。第 2 サイクルの時に同じ予防法が実施されたが嘔吐は再発し（CTC グレード 3)、更に下痢も発現した（CTC グレード 2)。クレアチニン、マグネシウム及びカリウムの異常変動から、これらの事象が原因となり、脱水及び腎不全を引き起こしたものと考えられる。各治療サイクル前に予防薬としてアロプリノールが投与されていたため、それ以上の投薬は行われなかった。当該腎不全は 3 日後に治癒した。それと同時に被験

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

者は口腔カンジダ症（CTC グレード 2）及び発熱（CTC グレード 1）を発症した。

第 2 サイクルの 15 日目に AST、ALT 及び γ-GT が正常値から CTC グレード 3 に上昇した。その 1 週間後に各数値は CTC グレード 1 に復帰し、最終的に正常に戻った。第 3 サイクル後に発熱（CTC グレード 1）及び嘔吐（CTC グレード 2）が再発した。更に過敏症反応（CTC グレード 2）及び皮疹（CTC グレード 3）も見られた。有害事象の件数の多さを理由に本被験者について試験治療は中止された。

主治医は、被験者に発現した事象は全て試験治療と「関連あり」と評価した。報告された全ての事象を含めて本例は SAE として報告された。

被験者番号52*
Binet 分類病期 B の 5■歳男性被験者は■■■年 3 月 8 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

被験者は 10年前* 5 月に慢性 C 型肝炎の罹患歴があった。更に高血圧（CTC グレード 3）も罹患していた。第 1 サイクル中に胆汁うっ滞性肝障害を起こしたが（CTC グレード 3）、ウルソデスオキシコール酸による治療後に治癒した。被験者は CTC グレード 4 の好中球減少症も発症したが、G-CSF の投与後に改善した。第 2 サイクルの 1 日目に上肢発疹が発現した（CTC グレード 2）。抗ヒスタミン剤の投与によりその症状は消失した。第 3 サイクルが投与されたが副作用は起きなかった。第 4 サイクルの 15 日目に AST は CTC グレード 2 に達し、ALT は CTC グレード 3 に達した。それでも第 5 サイクルは実施された。肝酵素の数値の CTC グレードが下がらなかったため、第 5 サイクル後に本被験者について治療は中止された。ベースライン時に肝酵素は正常値を示していた。試験中の AST、ALT、γ-GT 及びビリルビンの数値は変動した。来院時の数値はほとんどが異常レベルを示し、それが時間の経過とともに悪化した。γ-GT は CTC グレード 1 から 3 の間を変動し、ビリルビンは CTC グレード 1 から 4 の間を変動した。

被験者が経験した全ての事象について主治医は試験治療と「関連あり」と評価した。

一連の事象は該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号53*
Binet 分類病期 C の 5■歳男性被験者は■■■年 4 月 19 日にベンダムスチン群に組み入れられた。初回治療の 21 日後に CTC グレード 2 の帯状疱疹が発現した。免

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

疫グロブリンレベルの低下(CTC グレード 2)及び血小板減少症(CTC グレード 2、ベースライン調整後 CTC グレード 1）も明白だった。帯状疱疹により神経痛も発症していた。被験者は入院し、アシクロビル、フルコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤及びガバペンチンを投与された。当該事象は消失したが、本被験者について試験治療は中止された。

主治医は、当該事象と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。本例は SAE として報告された。

被験者番号54*

Binet 分類病期 B の 6■歳男性被験者は■■■■年 4 月 27 日にベンダムスチン群に無作為化された。初回治療の 7 日後に CTC グレード 4 の高尿酸血症が発現した。その原因が広範な腫瘍崩壊であることは、白血球が 81.500 10^9/L から 4.0 10^9/L に減少したことで確認された。アロプリノールによる治療開始の 7 日後に当該事象は消失した。第 2 サイクルの 1 日目に CTC グレード 2 の皮膚反応が発現し、副腎皮質ステロイド及びマレイン酸クロルフェニラミンによる治療を必要とした。当該事象はその 3 週間後に消失したが、当該反応を理由に本被験者について試験治療は完全に中止された。主治医は、因果関係は「明らかに関連あり」と評価した。腫瘍崩壊又は皮膚反応のいずれも該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号55*

Binet 分類病期 B の 7■歳男性被験者は■■■■年 7 月 26 日にベンダムスチン群に組み入れられた。第 1 サイクルの 15 日目に CTC グレード 3 の好中球減少症が発現し、G-CSF による治療を必要とした。当該事象はその 2 週間後に CTC グレード 2 に改善し、第 1 サイクルの終了時には完全に消失した。その 1 日後に発熱エピソードを 2 日間にわたり起こした。第 2 サイクルの認容性は良好であった。第 3 治療サイクルの 8 日目に発熱エピソードが再発し、これが 2 日間持続した。当該事象により本被験者について試験治療は中止された。

主治医は、因果関係は「明らかに関連あり」と評価した。当該事象は該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号56*

Binet 分類病期 C の 6■歳男性被験者は■■■■年 6 月 8 日にベンダムスチン群に組み入れられた。第 2 サイクルの終了時に CTC グレード 2 の発熱が発現し、その 2 週間後に消失した。被験者は第 5 サイクルの 22 日目に好中球減少を伴わない肺浸

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

潤及び咳嗽で入院した（両事象とも CTC グレード 1）。試験が 4 週間以上遅れたため本被験者について本試験は中止された。主治医は、当該発熱と試験治療は「関連なし」が、肺感染症と試験治療は「おそらく関連あり」と評価した。本例は SAE として報告された。

「関連なし」の事象

被験者番号57*
Binet 分類病期 B の 5■歳男性被験者は■■■■ 年 3 月 29 日にベンダムスチン群に組み入れられた。

ベンダムスチンによる初回治療の 5 日後に被験者は CTC グレード 3 の対麻痺で入院した。当該事象に対して頚椎椎弓切除術（laminectomia）が実施され、随伴する疼痛に対しては以下の薬剤が投与された：フェンタニル、レボメプロマジン、イブプロフェン。対麻痺の原因が浸潤性腫瘍細胞であることは外科的措置によって確認された。当該事象が理由で本被験者について試験は中止された。

主治医は、当該事象と試験治療は「関連なし」と評価した。本例は SAE として報告された。

4-2)　クロラムブシル

「関連あり」の事象

被験者番号58*
Binet 分類病期 C の 6■歳男性被験者は■■■■ 年 8 月 19 日にクロラムブシル群に組み入れられた。初回治療の 23 日後に CTC グレード 2 の皮疹及び落屑が発現した。その 1 週間後に状態は CTC グレード 1 に改善し、更に 1 週間後には完全に消失した。第 2 サイクル中に当該事象は再発し、同じ毒性経過を辿った。デシャレンジ及びリチャレンジはいずれも陽性だったことにより試験治療との関連が証明されたため、主治医は本被験者について本試験を中止した。主治医は、当該事象と試験治療は「おそらく関連あり」と評価した。アレルギー反応は該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

被験者番号59*
Binet 分類病期 B の 5■歳女性被験者は■■■■ 年 5 月 5 日にクロラムブシル群に組み入れられた。

第 2 サイクル中、クロラムブシルの初回摂取から 2 日後に被験者はアレルギー反

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

応を起こした。被験者は入院し、当該反応の治療のために d - マレイン酸クロルフェニラミンの投与を受けた。当該事象は 4 日後に消失したが、被験者は次の投与予定日（15／16 日目）まで入院を継続した。再投与（リチャレンジ）後に当該事象は再発し、プレドニゾロンにより治療された。その結果、本被験者について本試験治療は中止された。

主治医は、因果関係は「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60*

Binet 分類病期 C の 6■歳男性被験者は■■■年 2 月 4 日にクロラムブシル群に組み入れられた。被験者は第 2 治療サイクルの開始予定時に CTC グレード 4 の好中球減少症が発現したため第 2 サイクルは投与されなかった。4 日後に好中球減少症は CTC グレード 3 にわずかに改善したが、その 11 日後に再び悪化した。G-CSF による治療は行われず、第 2 サイクルを実施することなく本被験者について試験は中止された。

主治医は、当該事象と試験治療は「関連あるかもしれない」と評価した。当該アレルギー反応は該当する規準を満たさなかったため SAE として報告されなかった。

「関連なし」の事象

クロラムブシル群では試験中止に至った「関連なし」事象は発現しなかった。

5- 無作為化後に発生した続発性新生物

5-1) ベンダムスチン

「関連なし」の事象

被験者番号61*

Binet 分類病期 C の 6■歳男性被験者は■■■年 8 月にベンダムスチン群に組み入れられた。被験者の既往歴には 三年前* における心筋症が含まれていた。被験者はベースライン時に高血圧を伴う心不全及び甲状腺機能亢進症を呈したため、治療を必要とした。更に尿酸及びクレアチニンレベルの上昇も見られた。第 1 サイクルは高尿酸血症に対する予防的治療を行うことなく開始され、1 週間後の臨床検査値は腎機能の悪化を示していた（クレアチニンは CTC グレード 1、尿酸は CTC グレード 4）。被験者はアロプリノールによる治療を受けたが効果は限定的で、ラスブリカーゼによる治療に変更された。2 週間後にこれらの事象は消失した。第 6 サイクル

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

の 8 日目に被験者は右目の視力低下を示した。網膜剥離と診断され、入院及び SAE 規準を満たす処置が必要とされた。 翌年＊ 3 月 25 日に治療は完了し、部分奏効（Partial Response：PR）が得られた。ベンダムスチンによる最終治療の 12 ヵ月後に気管支癌と診断された。この時点で被験者は依然として治療に対して反応を示していた。翌々年＊ 2 月 24 日にカルボプラチン／タキソールを用いた抗腫瘍療法が開始されたため、それ以降の反応の持続性は判定不能になった。当該二次性腫瘍は本試験のフォローアップ（FU）段階で診断されたものであるため、SAE の報告書は提出されていない。治験依頼者は、主に最終治療後の期間が短いことを理由に、当該事象と試験治療の間に「関連あり」とは考えていない。

被験者番号62＊

Binet 分類病期 C の 7■歳男性被験者は■■■年 5 月にベンダムスチン群に組み入れられた。被験者は初回試験治療から 35 日後に呼吸困難（CTC グレード 4）、右肺の実質肥大（CTC グレード 3）及び部分的胸水（CTC グレード 3）を発症した。治療及び原因因子の更なる確認のため入院した。被験者が症状を訴えてから 10 日後に気管支腫瘍と診断された。本被験者について試験は中止され、その 2 ヵ月後の同年＊ 9 月 8 日に被験者は死亡した。

主治医は、当該肺腫瘍と試験治療は「関連なし」と評価した。本例は SAE として報告された。

「関連あり」の事象

「関連あり」の事象に関する報告はない。

5-2) クロラムブシル

「関連あり」の事象又は「関連なし」ともに事象に関する報告はない。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.2　2012003 試験

2.7.6.2.1　試験方法の要約

2012003 試験は、Binet 分類臨床病期 B 又は C の慢性リンパ性白血病（CLL: Chronic lymphocytic leukemia）のうち、フルダラビン治療が適さない未治療例、または再発・難治例を対象に、Day 1 及び Day 2 に SyB L-0501 100 mg/m^2/日を点滴静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同オープン試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	2012003
治験課題名	慢性リンパ性白血病を対象とした SyB L-0501 による第 II 相臨床試験（多施設共同オープン試験）
開発の相	第Ⅱ相
治験の目的	CLL を対象として、SyB L-0501（100mg/m^2/日の 2 日間連日点滴静脈内投与）を投与した際の有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同オープン試験
治験の対象	慢性リンパ性白血病（CLL） • フルダラビン治療が適さない未治療例で、かつ治療を必要とする Binet 分類臨床病期 B 又は C の患者 • フルダラビン治療歴のない、先行化学療法並びに抗体療法が 2 レジメンまでの再発・難治性例で Binet 分類臨床病期 B 又は C の患者
組入れ基準   <

項目	内容
（続き）	を認める • 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 ヵ月以内に 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 /mm^3 以上 • AST（GOT）：各施設の基準値上限の 3 倍以下 • 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（PaO_2）：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 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する患者は除外することとした。 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 ヵ月とする 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 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. 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

項目	内容
	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 ヵ月間、女性は投与期間中及び投与終了後 4 ヵ月間 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
被験者数	目標例数 期待奏効割合（59.2%）、閾値奏効割合（10.0%）、片側有意水準（2.5%）、検出力（80%）と仮定すると必要症例数は 8 例と算出され、この時の期待奏効割合より 8 例中 5 例に奏効例が認められた場合、その奏効割合と 95%信頼区間は 62.5%［24.5～91.5］と試算され、その奏効割合の 95%信頼区間の下限 24.5%は閾値奏効割合 10%を超える。さらに脱落例等を 20%考慮し目標症例数を 10 例とした。 登録例数：10 例 安全性解析対象例数： 10 例（安全性解析対象例、Safety Analysis Set of Subject：SAS） 有効性解析対象例数： 10 例（完全解析対象例、Full Analysis Set of Subject：FAS）、 10 例（治験実施計画書適合例、Per Protocol Set of Subject：PPS）
被験薬	被験薬 1 バイアル（褐色ガラス）中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg 及び D-マンニトール 120 mg を含有し、凍結乾燥した注射用の白色粉末 ロット番号：12I03/2
対照薬	なし
用法・用量	投与開始日（Day 1）及び Day 2 に SyB L-0501 100 mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、その後 26 日間経過観察を行うこととした。これを 1 サイクル（28 日間）とし、最大 6 サイクル繰り返し投与することとした。 第 2 サイクル以降の投与については以下に示す「次サイクル開始基準」及び第 3 サイクル以降では「治験薬投与量の減量基準」に従い、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察に基づき、必要に応じて SyB L-0501 の投与量を減量、投与の開始を延長又は投与を中止することとした。 安全性確保のため、第 1 サイクルの Day 1 から Day 3 までは入院することとしたが、第 2 サイクル以降については原則、外来投与とすることとした。ただし被験者の状態や有害事象の発現状況により、治験責任医師又は治験分担医師が入院下で投与を行うのが望ましいと判断した場合は入院下での投与も可とした。 次サイクル開始基準 • 好中球数：1,000 /mm^3 以上 • 血小板数：50,000 /mm^3 以上（前 2 日間以内（前日、前々日）の輸血によらない） • AST（GOT）：各施設の基準値上限の 5 倍以下 • ALT（GPT）：各施設の基準値上限の 5 倍以下 • 総ビリルビン：各施設の基準値上限の 3 倍以下 • 血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 3 倍以下 • その他、Grade 3 以上の有害事象が判定時に持続していない ただし、Grade 3 の白血球減少（好中球数 1,000 /mm^3 以上の場合）、リンパ球数減少、CD4 リンパ球減少及び Grade 3 の電解質異常、高血糖は除く 治験薬投与量の減量基準

項目	内容
	1)「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.03-JCOG）」により、前サイクル中に以下に示すいずれかの有害事象が認められた場合。 • 好中球数　：Grade 4（500 /mm^3 未満）の状態が 1 週間以上持続した場合 • 血小板数　：25,000 /mm^3 未満、又は血小板輸血を必要とした場合 • 非血液毒性　：Grade 3 又は Grade 4 を認める場合。ただし電解質異常、高血糖は除く 2）上記以外で、有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断した場合（減量した場合には、その理由を症例報告書に記載する。）
併用禁止薬・ 併用禁止療法	併用禁止薬剤・併用禁止療法： 治験期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止することとした。 • 他の抗腫瘍効果を有する薬剤及び療法 • 放射線療法 • 未承認薬剤 副腎皮質ステロイド剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととしたが、合併症に対する治療及び支持療法としての使用は可能とすることとした。
評価項目	観察・検査スケジュールについては表 2.7.6.2-2 に示す。 主要評価項目 奏効割合（CR+CRi+nPR+PR） 副次評価項目 1)　有効性 (1)　NCI-WG 奏効割合（CR+nPR+PR） (2)　完全寛解率（CR+CRi） (3)　無増悪生存期間（PFS） (4)　奏効期間（Duration of remission） (5)　全生存期間（OS） 2)　安全性 (1)　有害事象 (2)　臨床検査値 (3)　理学検査値 主要評価項目の効果判定の方法 IWCLL guideline（Michael Hallek, et al., 2008）に準じ、スクリーニング検査、4、6 サイクルの Day 22～29、治験薬投与終了時、転帰調査において、表 2.7.6.2-3 に従い判定することとした。
解析方法 解析方法	解析対象集団 有効性は、FAS を主要な解析対象集団として、PPS を副次的な解析対象集団として扱い、解析を行った。 安全性は、SAS を解析対象集団として解析を行った。 統計手法 1)　有効性 主要評価項目 IWCLL guideline に準じて判定した最良総合効果に基づく奏効割合（CR、CRi、nPR、PR と判定された症例の割合）を算出し、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 副次的評価項目

項目	内容
（続き）	(1)　NCI-WG 奏効割合（CR+nPR+PR）の解析 NCI-WG（Cheson BD, et al. Blood 1996）に準じて判定した最良総合効果が CR、nPR 及び PR と判定された症例の割合を算出し、二項確率に基づく正確な割合の 95%信頼区間を算出した。 (2)　完全寛解率（CR+CRi）の解析 IWCLL guideline に準じて判定した最良総合効果が CR 及び CRi と判定された症例の割合を算出し、二項確率に基づく正確な割合の 95%信頼区間を算出した。 (3)　無増悪生存期間（PFS）の解析 PFS について、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、中央値及び Greenwood の公式による中央値の 95%信頼区間を算出した。 (4)　奏効期間（Duration of remission）の解析 Duration of remission について、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、中央値及び Greenwood の公式による中央値の 95%信頼区間を算出した。 (5)　全生存期間（OS）の解析 OS について、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、中央値及び Greenwood の公式による中央値の 95%信頼区間を算出した。 2)　安全性： (1)　有害事象 治験期間中に発現した全ての有害事象に関して、因果関係、重症度、処置の有無等について、クロス集計表及び発現一覧表を作成した。 (2)　臨床検査値の推移 治験期間を通しての臨床検査値について、サイクル別の要約、臨床検査値の異常の集計を行うほか、推移図等を作成した。また、被験者ごとの臨床検査異常値の一覧表を作成した。 なお、バイタルサイン、心電図検査等、上記評価項目以外についても一覧表を作成した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	国内 8 医療機関
治験実施期間	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（最初の被験者の組み入れ日）～20[redacted]/[redacted]/[redacted]（最終の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表論文	公表準備中

表 2.7.6.2-2　　調査、観察・検査、評価スケジュール

	Screening Day-14~-1	Day1	Day2	Day8 (±3days)	Day15 (±3days)	Day22 (±3days)	Day29 (±3days)	Day36 (±3days)	Day43 (±3days)	Day50 (-3days)	治験薬投与終了時			転帰調査 Every 3M ±2weeks
											最終 [1]	+4 週 [2]	+8 週 [3]	
選択/除外基準	●													
被験者背景	●													
PaO_2、心エコー	●													
ECOG PS	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	●	●	●	
身長/体重/体表面積 [4]	●						●	▲	▲	▲	●			
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	●	●	●	
12 誘導心電図	●	●[5]	●[5]								●			
血液一般/生化学検査	●	●		●	●	●	●	▲	▲	▲	●	●	●	
尿検査	●	●									●			
フローサイトメトリー	●										●			○[12]
ウイルスマーカー[6]	●													
免疫学的検査	●						●				●	●	●	
染色体・SHM 検査 [7]	●													
妊娠検査	●										●			
骨髄検査	●[8]											●	●[11]	△[13]
CT スキャン	●[8]					4、6 サイクル [9]					●	●	●	
リンパ節腫脹/肝脾腫大	●					●[10]					●	●	●	
B 症状	●					●					●	●	●	
有害事象	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	●	●	●	
併用薬	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	▲	●			
経過／生存調査														●

●：必須検査項目　▲：次サイクル投与延期時に実施する項目　△：nPR の時に実施する項目　○：CR、nPR の時に実施する項目

CSR 表 9-6

1) 最終サイクルの最終観察日に観察を行うが、−7 日以内に同内容の検査が実施されていた場合は重複して実施する必要はないものとした。また、全ての検査は 7 日以内に実施することとした。
PD であれば、最終観察日+4 週目及び+8 週目の検査観察は行わず、転帰調査を行うこととした。

2) 最終観察日+4 週目以降に実施することとした。
最終観察日に PR 以上の可能性の生じた症例において実施することとした。
最終観察日に SD であれば、可能な限り骨髄検査のみ行うこととした。

PD、CR であれば、最終観察日+8 週目の検査観察は行わず、転帰調査を行うこととした。
3) 最終観察日+8 週目以降に実施することとした。
最終観察日+4 週目に PR、nPR、CRi の症例において実施することとした。
4) 身長はスクリーニング検査のみ行うこととした。
5) 12 誘導心電図は Day 1、Day 2 は治験薬投与終了後 2 時間以内に実施することとした。
6) スクリーニング検査で HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性の場合は、HBV-DNA の測定を各サイクル 1 回実施することとした。
スクリーニング検査で CMV 陽性が認められた場合は、必要に応じ抗ウイルス薬の投与、及びモニタリングを各サイクル 1 回実施することとした。
7) FISH 検査 del(17p13)については、スクリーニング検査期間に関わらず、初発ないしは再発・再燃の診断の際に実施したものを利用できるものとすることとした。
8) Day 1 の投与日より 28 日以内に実施することとした。尚、すでに検査結果があれば、同意取得をもって利用できることとした。ただし、検査／測定方法に規定されている全ての要件を満たすこととした。
9) 4、6 サイクルの Day 22±3days から Day 29±3days の期間にて実施することとした。
10) 各サイクルの Day 22±3days から Day 29±3days の期間にて実施することとした。原則触診によるが、同時期に画像診断がある場合は画像を優先することとした。
11) CRi の場合は必須としないこととした。
12) CR 及び nPR の場合、最初の転帰調査のみ実施することとした。
13) nPR の場合、最初の転帰調査から最終投与日+24 週までの間に実施することとした。