表 2.7.6.2-3　　総合効果判定基準

完全寛解（Complete Remission；CR） 以下の項目は投与終了後 8 週目以降にて観察する 1)　リンパ節腫大（長径 1.5 cm を超えるリンパ節）の消失 2)　肝腫大、脾腫大がない 3)　B 症状がない 4)　以下の臨床検査値を満たす ・末梢血リンパ球数＜4.0×10^9 /L ・好中球数＞1.5×10^9 /L ・血小板数＞100×10^9 /L ・ヘモグロビン＞11.0 g/dL（輸血によらない） 5)　骨髄穿刺において、リンパ球数が有核細胞の 30%未満であり、かつリンパ結節が認められない 6)　新病変の出現がない
Nodular-部分寛解（nodular Partial Remission；nPR） ●　骨髄検査においてリンパ結節の残存を認めるが、その他の全ての項目で CR を満たす場合
完全寛解-incomplete（Complete remission-incomplete；CRi） ●　遷延化した貧血、血小板減少症、好中球減少症が認められ、CR の 4)の条件を満たさないものの、その他の条件を満たし、遷延化する症状はいずれも薬剤性によって引き起こされたと判断される場合。
部分寛解（Partial Remission；PR） 以下の Group A から 2 項目以上及び Group B から 1 項目以上を 8 週間以上満たす： Group A 1)　末梢血リンパ球数がベースラインから 50%以上減少 2)　SPD が 50%以上縮小（ただし、新病変の出現及び他のリンパ節の増大がない） 3)　肝腫大及び脾腫大のサイズが 50%以上縮小 4)　骨髄浸潤又はリンパ結節の 50%減少 Group B 1)　好中球数＞1.5×10^9 /L 又はベースラインから 50%改善 2)　血小板数＞100×10^9 /L 又はベースラインから 50%改善 3)　ヘモグロビン＞11.0 g/dL 又はベースライン 50%改善（輸血によらない）
安定（Stable Disease；SD） PR 未満の効果があるが、PD ではない。
進行（Progressive Disease；PD）／再発（Relapsed Disease；RD） 以下のいずれかを満たす場合、PD とする： 1)　SPD が 50%以上増大 2)　新病変の出現（長径 1.5cm を超えるリンパ節、肝腫大、脾腫大又は他臓器への浸潤） 3)　既存の肝腫大又は脾腫大の 50%以上の増大 4)　末梢リンパ球数がベースラインから 50%以上増加（少なくとも 5×10^9 /L 以上） 5)　悪性度の高い他の病型への形質転換（Richter 症候群等） 6)　CLL による汎血球減少症の発現（好中球減少症、貧血、血小板減少症） 治験薬投与期間中を除き、投与終了日から 3 ヵ月後以降に判定する指標とする。 ・ヘモグロビン：ベースラインから＞2 g/dL 減少 ・血小板：ベースラインから 50%以上減少

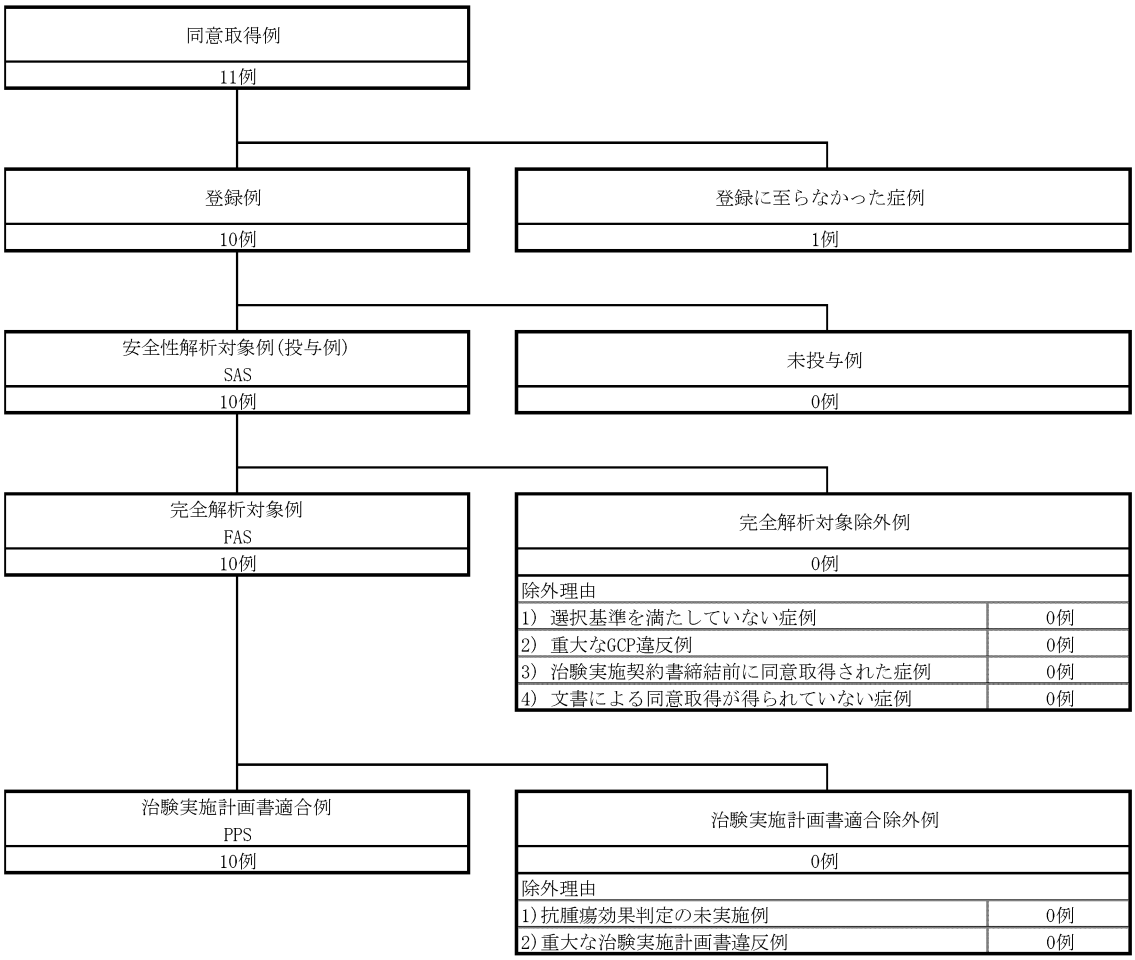
CSR 表 9-7

2.7.6.2.2　被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

本治験では 11 例から同意を取得し、登録に至らなかった 1 例を除く 10 例に治験薬の投与が行われた。SAS、FAS 及び PPS から除外された被験者はなく、全ての解析は 10 例を対象に行われた。治験期間中の投与中止例は第 2 サイクルで同意撤回により脱落した 1 例のみであった。

解析対象集団：同意取得例



CSR 図 10 - 1

図 2.7.6.2-1　　症例の取り扱い＝解析対象集団：同意取得例＝

2.7.6.2.3 評価対象集団

SAS、FAS 及び PPS の解析対象例はそれぞれ以下の通り定義した。

SAS：登録例のうち、治験薬が投与された症例

FAS：安全性解析対象例のうち、選択基準を満たした症例

PPS：完全解析対象例のうち、以下の除外症例を除く症例

【除外症例】（治験実施計画書適合除外例）

- 抗腫瘍効果判定の未実施例
- 重大な治験実施計画書違反例

治験期間中における以下の治験実施計画書違反が認められた症例とする

(1) 選択基準を満たしていない、又は除外基準に該当するにもかかわらず、治験に

登録した症例

(2) 治験期間中に中止基準に該当したが、中止されなかった症例

(3) 規定の投与量又は投与方法が不適当な症例

(4) 併用禁止薬剤を投与又は併用禁止療法を実施した症例

解析対象集団を表 2.7.6.2-4 に示した。

治験薬を投与した 10 例全てが SAS、FAS 及び PPS の対象となった。

表 2.7.6.2-4　　解析対象集団の構成＝解析対象集団：登録例＝

解析対象集団：登録例

項目	区分	例数
登録例	対象例	10
安全性解析対象例 (SAS)	除外(未投与)例	0
	該当(投与)例	10
完全解析対象例 (FAS)	除外例	0
	該当例	10
治験実施計画書適合例 (PPS)	除外例	0
	該当例	10

CSR 表 11 - 1

2.7.6.2.4 被験者の人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す。

FAS の対象とした 10 例全例が CLL と診断されており、男性は 6 例、女性は 4 例であった。年齢は 65 歳未満が 2 例、65 歳以上が 8 例と 65 歳以上の被験者が多く、年齢の中央値（範囲）は 71.5 歳（50～78 歳）であった。登録時の身体特性における平均値±標準偏差は、身長が 162.03±5.03 cm、体重が 56.51±9.43 kg、体表面積が 1.592±0.134 m^2 であった。

臨床病期（Binet 分類）では、Stage B が 3 例、Stage C が 7 例であり、未治療の被験者が 8 例、治療歴のある被験者は 2 例であった。ECOG PS は 0 が 8 例と最も多く、他の 2 例は 1 であった。

表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）
＝解析対象集団：FAS＝

解析対象集団：FAS

患者背景項目				例数	割合(%)
	対象例数			10	100.0
性別	男性			6	60.0
	女性			4	40.0
年齢(歳)	65歳未満			2	20.0
	65歳以上			8	80.0
臨床病期 (Binet分類)	Stage A			0	0.0
	Stage B			3	30.0
	Stage C			7	70.0
前治療	なし			8	80.0
	あり			2	20.0
既往歴	なし			4	40.0
	あり			6	60.0
合併症	なし			1	10.0
	あり			9	90.0
染色体・SHM検査	FISH検査	trisomy 12	なし	8	80.0
			あり	2	20.0
		del(13q14)	なし	5	50.0
			あり	5	50.0
		del(11q22-23)	なし	10	100.0
			あり	0	0.0
		del(17ｐ13)	なし	10	100.0
			あり	0	0.0
		IgH/CCND1(BCL1)t(11;14)	なし	10	100.0
			あり	0	0.0
	SHM検査	IgVH遺伝子変異	なし	1	10.0
			あり	9	90.0
CLL診断結果	Yes			10	100.0
	No			0	0.0

CSR 表 11 - 2

表 2.7.6.2-5　　人口統計学的及び他の基準値の特性（分類データ）
＝解析対象集団：FAS＝（続き）

解析対象集団：FAS

患者背景項目				例数	割合(%)
	対象例数			20	100.0
ECOG PS	0			18	90.0
	1			2	10.0
	2			0	0.0
	3			0	0.0
	4			0	0.0
リンパ節腫脹・肝脾腫大	リンパ節腫脹		なし	2	10.0
			あり	18	90.0
	肝腫大		なし	10	50.0
			あり	10	50.0
	脾腫大		なし	2	10.0
			あり	18	90.0
B症状	6ヵ月以内に10%を超える体重減少		なし	20	100.0
			あり	0	0.0
	感染症の所見なしの38℃を超える2週間以上続く発熱		なし	20	100.0
			あり	0	0.0
	寝汗		なし	18	90.0
			あり	2	10.0
フローサイトメトリー検査	B細胞特異的分化抗原	CD5	+	20	100.0
			−	0	0.0
		CD19	+	20	100.0
			−	0	0.0
		CD20	+	20	100.0
			−	0	0.0
		CD23	+	18	90.0
			−	2	10.0
	表面免疫グロブリン軽鎖	κ鎖	+	12	60.0
			−	8	40.0
		λ鎖	+	8	40.0
			−	12	60.0
骨髄検査	リンパ結節	なし		10	50.0
		あり		10	50.0
	骨髄浸潤	なし		2	10.0
		あり		18	90.0

CSR 表 11 - 2

表 2.7.6.2-6　　人口統計学的及び他の基準値の特性（連続データ）
＝解析対象集団：FAS）＝

解析対象集団：FAS

患者背景項目			対象例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
身長(cm)			10	162.03	5.03	160.60	155.0	169.8
体重(kg)			10	56.51	9.43	53.00	46.8	76.4
体表面積(m^2)			10	1.592	0.134	1.535	1.46	1.85
年齢(歳)			10	69.8	8.9	71.5	50	78
免疫学的検査	血清免疫グロブリン	IgA (mg/dL)	10	107.87	67.78	94.00	30.0	224.0
		IgG (mg/dL)	10	1630.0	1075.3	1365.5	603	4174
		IgM (mg/dL)	10	100.57	203.87	22.85	11.0	670.0
	CD4リンパ球数 (/μL)		10	4881.4	8845.3	1680.5	447	29715
フローサイトメトリー検査	B細胞特異的分化抗原	CD38 (%)	10	24.765	26.319	17.520	0.23	71.66
	細胞内チロシンキナーゼ	ZAP-70 (%)	10	10.003	11.017	6.695	1.27	36.10
	表面免疫グロブリン軽鎖	κ鎖 (%)	10	38.115	38.801	34.590	0.10	87.60
		λ鎖 (%)	10	25.950	35.531	3.065	0.00	85.20
骨髄検査	リンパ球および異型（異常）リンパ球の割合 (%)		10	71.55	29.51	77.85	0.2	95.4
染色体・SHM検査	%Homology		10	92.658	5.469	93.290	83.18	100.00

CSR 表 11 - 3

2.7.6.2.5　有効性

1)　主要評価項目

本試験の主要評価項目である IWCLL guideline に準じて評価した最良総合効果に基づく奏効割合を表 2.7.6.2-7 に示した。

解析対象とした 10 例の最良総合効果は、CR が 2 例、PR が 4 例、SD が 3 例、NE が 1 例であり、CRi、nPR、PD と判定された被験者はなかった。奏効割合（CR+CRi+nPR+PR）は 60.0%（6/10 例）で、奏効割合の 95%信頼区間は 26.2%～87.8%であった。この奏効割合は、外国の無作為化比較試験（02CLLIII 試験）を基に設定した期待奏効割合（59.2%）を上回っており、かつ、その 95%信頼区間の下限値（26.2%）は計画時の閾値奏効割合（10.0%）を上回った。

表 2.7.6.2-7　　最良総合効果の要約（IWCLL guideline）＝解析対象集団：FAS＝

解析対象集団：FAS

対象例数	最良総合効果判定　例数(%)										
	CR	CRi	nPR	PR	SD	PD	NE	奏効割合[1]	奏効割合 95%信頼区間2)	完全寛解率[3]	完全寛解率 95%信頼区間[2]
10	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	26.2 ～ 87.8	2 (20.0)	2.5 ～ 55.6

1) IWCLL guidelineに準じ評価した最良総合効果の奏効割合（CR、CRi、nPR又はPRと判定された割合）
2) 二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間
3) IWCLL guidelineに準じ評価した最良総合効果の完全寛解率（CR又はCRiと判定された割合）

CSR 表 11 - 4 - 1

2)　副次評価項目

(1)　NCI-WG 奏効割合

NCI-WG の基準に準じて評価した総合効果の奏効割合を表 2.7.6.2-8 に示した。

評価対象とした 10 例の最良総合効果は、PR が 6 例、SD が 3 例、NE が 1 例であり奏効割合（CR+nPR+PR）は 60.0%（6/10 例）で、奏効割合の 95%信頼区間は 26.2%～87.8%であった。

表 2.7.6.2-8　　最良総合効果の要約（NCI-WG）＝解析対象集団：FAS＝

解析対象集団：FAS

対象例数	最良総合効果判定　例数(%)							
	CR	nPR	PR	SD	PD	NE	奏効割合[1]	奏効割合 95%信頼区間2)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	26.2 ～ 87.8

1) NCI-WGに準じ評価した最良総合効果の奏効割合（CR、nPR又はPRと判定された割合）
2) 二項確率に基づく正確な割合の95%信頼区間

CSR 表 11 - 4 - 2

(2)　完全寛解率

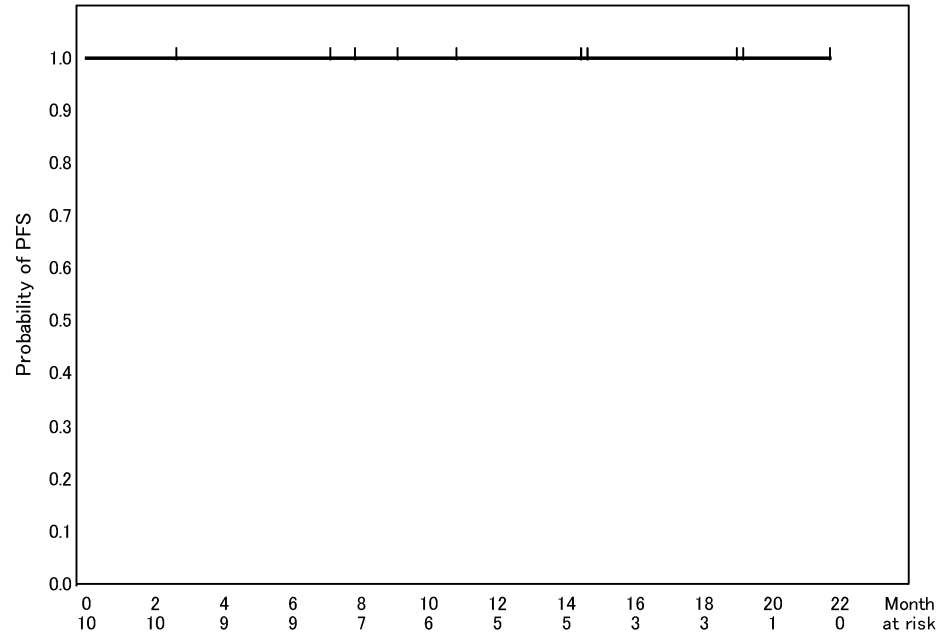
IWCLL guideline に準じて評価した最良総合効果に基づく完全寛解率（CR+CRi）は表 2.7.6.2-7 に示した通り、20.0%（2/10 例）で、完全寛解率の 95%信頼区間は 2.5%～55.6%であった。

(3)　PFS

Kaplan-Meier 法による PFS（治験薬の投与開始（Day 1）から、原疾患の進行、再発／再燃、又は死亡までの期間）を図 2.7.6.2-2 に示した。

解析時の PFS の観察期間の中央値（範囲）は、12.6 ヵ月（2.6～21.7 ヵ月）であった。この期間中、増悪発現がみられた被験者はなかったことから PFS の中央値は算出できなかった。

解析対象集団：FAS



対象例数	増悪発現例数	無増悪生存期間(月)			観察期間(月)の要約統計量				
		中央値	95%信頼区間[1)]		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
10	0	NA	NA	～ NA	12.6	6.16	12.6	2.6	21.7

1) Greenwoodの公式による
※無増悪生存期間(PFS)は、第1サイクルDay1を起算日としてイベント発生日までの日数を算出

CSR 図 11 - 4- 1

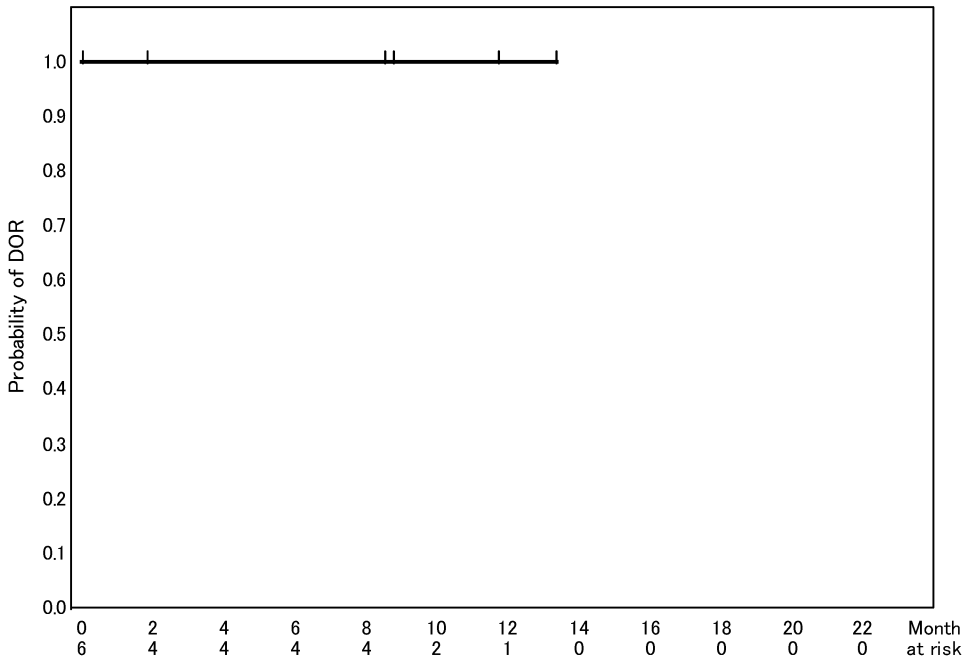
図 2.7.6.2-2　　無増悪生存期間＝解析対象集団：FAS＝

(4)　奏効期間

Kaplan-Meier 法による奏効期間（CR、PR が確認された日から、再発/再燃するまでの期間）を図 2.7.6.2-3 に示した。

解析時の奏効期間の観察期間の中央値（範囲）は、8.7 ヵ月（0.0～13.4 ヵ月）であった。この期間中、再発/再燃はみられなかったため、奏効期間の中央値は算出できなかった。

解析対象集団：FAS



対象例数	再発/再燃例数	奏効期間(月)			観察期間(月)の要約統計量				
		中央値	95%信頼区間[1)]		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
6	0	NA	NA	～ NA	7.4	5.34	8.7	0.0	13.4

1) Greenwoodの公式による
※奏効期間(DOR)は、IWCLL guidelineに準じた効果判定規準でCR又はPRが確認された日から再発/再燃(総合効果判定でPD/RDになった日)までの期間

CSR 図 11 - 4- 2

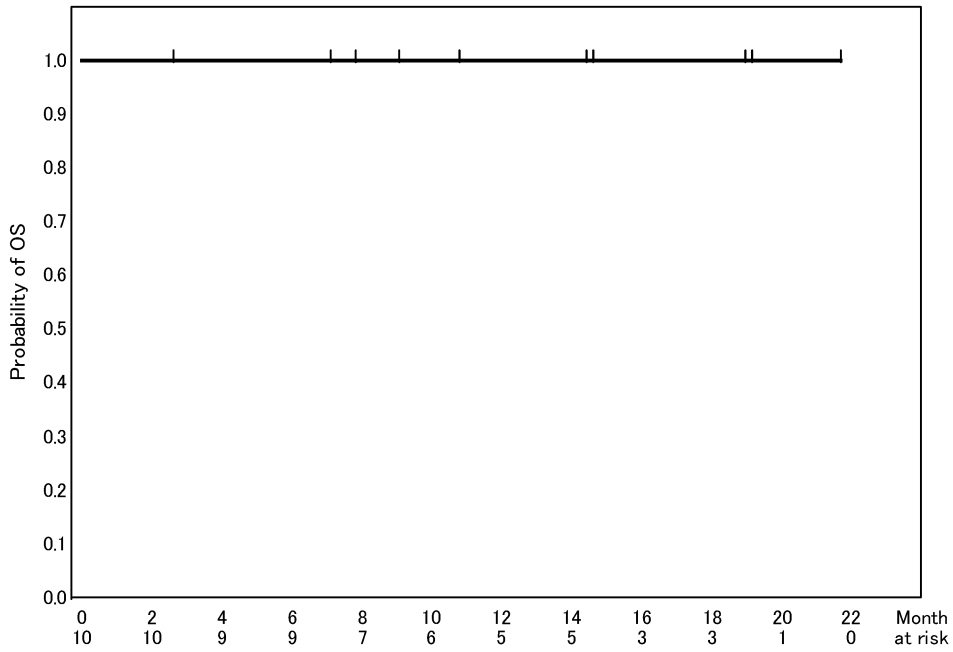
図 2.7.6.2-3　　奏効期間＝解析対象集団：FAS＝

(5)　全生存期間

Kaplan-Meier 法による全生存期間（治験薬の投与開始（Day 1）からから、死亡までの期間）を図 2.7.6.2-4 に示した。

解析時の全生存期間の観察期間の中央値（範囲）は、12.6 ヵ月（2.6～21.7 ヵ月）であった。本試験の観察期間中に死亡した被験者はいなかったことから、全生存期間の中央値は算出できなかった。

解析対象集団：FAS



対象例数	死亡例数	全生存期間(月)			観察期間(月)の要約統計量				
		中央値	95%信頼区間[1)]		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
10	0	NA	NA	NA	12.6	6.16	12.6	2.6	21.7

1) Greenwoodの公式による
※全生存期間(OS)は、第1サイクルDay1を起算日として死亡日までの日数を算出

CSR 図 11 - 4- 3

図 2.7.6.2-4　　全生存期間＝解析対象集団：FAS＝

(6)　被験者の背景因子の層別奏効割合

被験者の背景因子が有効性に与える影響について検討した。IWCLL guideline に準じて評価した層別奏効割合を表 2.7.6.2-9 に示した。

IWCLL guideline に準じて評価した層別奏効割合において、区分間の奏効割合に違い（2 倍以上の差）がみられた背景因子は、既往歴、FISH 検査の del (13q14)の発現、リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫大、寝汗、リンパ結節及び骨髄浸潤であった。特に、リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫大、リンパ結節及び骨髄浸潤ではこれらの症状がみられなかった区分の奏効割合は 20%以下であった。

表 2.7.6.2-9　被験者の背景因子の層別奏効割合（IWCLL guideline）
＝解析対象集団：FAS＝

解析対象集団：FAS

患者背景項目				評価例数	奏効[1)]例数	奏効率(%)	奏効率の95%信頼区間(%)
性別	男性			6	3	50.0	11.8 ～ 88.2
	女性			4	3	75.0	19.4 ～ 99.4
年齢(歳)	65歳未満			2	1	50.0	1.3 ～ 98.7
	65歳以上			8	5	62.5	24.5 ～ 91.5
臨床病期(Binet分類)	Stage A			0	-	-	-
	Stage B			3	2	66.7	9.4 ～ 99.2
	Stage C			7	4	57.1	18.4 ～ 90.1
前治療	なし			8	5	62.5	24.5 ～ 91.5
	あり			2	1	50.0	1.3 ～ 98.7
既往歴	なし			4	1	25.0	0.6 ～ 80.6
	あり			6	5	83.3	35.9 ～ 99.6
合併症	なし			1	1	100.0	2.5 ～ 100.0
	あり			9	5	55.6	21.2 ～ 86.3
染色体・SHM検査	FISH検査	trisomy 12	なし	8	5	62.5	24.5 ～ 91.5
			あり	2	1	50.0	1.3 ～ 98.7
		del(13q14)	なし	5	2	40.0	5.3 ～ 85.3
			あり	5	4	80.0	28.4 ～ 99.5
		del(11q22-23)	なし	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			あり	0	-	-	-
		del(17ｐ13)	なし	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			あり	0	-	-	-
		IgH/CCND1(BCL1)t(11;14)	なし	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			あり	0	-	-	-
	SHM検査	IgVH遺伝子変異	なし	1	1	100.0	2.5 ～ 100.0
			あり	9	5	55.6	21.2 ～ 86.3
CLL診断結果	Yes			10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
	No			0	-	-	-
ECOG PS	0			8	5	62.5	24.5 ～ 91.5
	1			2	1	50.0	1.3 ～ 98.7
	2			0	-	-	-
	3			0	-	-	-
	4			0	-	-	-
リンパ節腫脹・肝脾臓腫大	リンパ節腫脹		なし	2	0	0.0	0.0 ～ 84.2
			あり	8	6	75.0	34.9 ～ 96.8
	肝臓腫大		なし	5	1	20.0	0.5 ～ 71.6
			あり	5	5	100.0	47.8 ～ 100.0
	脾臓腫大		なし	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
			あり	9	6	66.7	29.9 ～ 92.5
B症状	6ヵ月以内に10%を超える体重減少		なし	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			あり	0	-	-	-
	感染症の所見なしの38℃を超える2週間以上続く発熱		なし	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			あり	0	-	-	-
	寝汗		なし	8	6	75.0	34.9 ～ 96.8
			あり	2	0	0.0	0.0 ～ 84.2

CSR 表 11 - 4 - 3

表 2.7.6.2-9　被験者の背景因子の層別奏効割合（IWCLL guideline）＝解析対象集団：FAS＝（続き）

解析対象集団：FAS

患者背景項目				評価例数	奏効[1)]例数	奏効率(%)	奏効率の95%信頼区間(%)
フローサイトメトリー検査	B細胞特異的分化抗原	CD5	＋	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			－	0	－	－	－
		CD19	＋	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			－	0	－	－	－
		CD20	＋	10	6	60.0	26.2 ～ 87.8
			－	0	－	－	－
		CD23	＋	8	5	62.5	24.5 ～ 91.5
			－	2	1	50.0	1.3 ～ 98.7
	表面免疫グロブリン軽鎖	κ鎖	＋	6	4	66.7	22.3 ～ 95.7
			－	4	2	50.0	6.8 ～ 93.2
		λ鎖	＋	4	2	50.0	6.8 ～ 93.2
			－	6	4	66.7	22.3 ～ 95.7
骨髄検査	リンパ結節	なし		5	1	20.0	0.5 ～ 71.6
		あり		5	5	100.0	47.8 ～ 100.0
	骨髄浸潤	なし		1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
		あり		9	6	66.7	29.9 ～ 92.5

1) IWCLL guidelineに準じた奏効（CR、CRi、nPR又はPR）

CSR 表 11 - 4 - 3

2.7.6.2.6 安全性

本治験には 10 例が登録され、全例に治験薬の投与が行われた。安全性の解析は 10 例を対象に行った。

1)　曝露量

治験薬が投与されたサイクルごとの症例数、投与期間、用量及び観察期間を表 2.7.6.2-10 に示した。

各投与サイクルの投与例数は、第 1 及び 2 サイクルが 10 例、第 3 及び 4 サイクルが 9 例、第 5 サイクルが 7 例及び第 6 サイクルが 6 例であった。6 サイクル以前に終了した 4 例のうち、投与を中止したのは第 2 サイクル終了時に同意を撤回した 1 例のみで、他の 3 例は第 4、第 5 サイクルで治験を完了した被験者[1]であった。平均 1 日投与量は 82.59～99.22 mg/m^2/日に、サイクルあたりの総投与量は 165.18～198.43 mg/m^2 に分布し、投与サイクル数の増加に伴い減少した。これは、サイクルの反復に伴い減量投与を行う被験者が増加したことによるものであった。観察期間（サイクル長）は第 1 サイクルが 41.2 日、第 5 サイクルが 35.4 日であり投与サイクル数の増加に伴いやや短くなった。

第 1 サイクル以降、サイクル移行時に投与開始を延期した被験者は、第 2 サイクルが 7 例、第 3 サイクルが 6 例、第 4 サイクルが 3 例、第 5 サイクルが 2 例、第 6 サイクルが 3 例であった。サイクル移行時に減量を行った被験者は、第 3 サイクルが 2 例、第 4 サイクルが 3 例、第 5 サイクルが 1 例であり、ほとんどが 100 mg/m^2/日から 75 mg/m^2/日であったが、第 3 及び 4 サイクルでそれぞれ減量を行った 1 例（被験者番号4*）の 2 回目の減量は 75 mg/m^2/日から 50 mg/m^2/日への減量であった。

投与中止、観察期間延長及び減量の理由別の症例数を表 2.7.6.2-11 に示した。

---

[1] 第 4 サイクルの Day 1 及び Day 2 の投与を行い、観察期間を完了した被験者を投与完了例とした。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-10　治験薬が投与されたサイクルごとの症例数、投与期間、用量及び観察期間

解析対象集団：SAS

サイクル	投与例数	平均投与期間[1)]（日）	平均1日投与量（mg/m^2/日）[2)]					総投与量（mg/m^2）[3)]					観察期間(サイクル長)（日）[4)]				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1	10	2.0	99.22	0.82	99.35	97.3	100.0	198.43	1.64	198.70	194.6	200.0	41.2	10.1	42.0	28	55
2	10	2.0	99.05	0.64	99.32	97.7	100.0	198.11	1.28	198.63	195.4	200.0	39.4	9.3	39.0	28	57
3	9	2.0	93.37	10.81	98.64	73.9	100.0	186.74	21.63	197.28	147.7	200.0	35.6	9.8	35.0	28	55
4	9	2.0	84.99	19.25	99.36	47.0	100.0	169.97	38.50	198.72	94.0	200.0	32.1	5.8	29.0	28	42
5	7	2.0	84.71	13.49	74.32	73.4	100.0	169.42	26.98	148.65	146.7	200.0	35.4	7.4	35.0	28	50
6	6	2.0	82.59	13.48	74.36	73.2	101.9	165.18	26.97	148.73	146.3	203.7	29.0	1.3	29.0	27	31

1）平均投与期間(日）：各症例のサイクル内投与日数についての平均値

2）平均1日投与量（mg/m^2/日）：各症例のサイクルごとの総投与量(mg/m^2)を投与日数で割った量

3）総投与量（mg/m^2）：各症例のサイクルごとの体表面積当たり投与量(mg/m^2)の総計

4）観察期間(サイクル長）（日）：次サイクルの投与がある場合、次サイクルDay1-当該サイクルDay1。最終サイクルの場合、
効果判定の最終観察日/中止日（ない場合は中止/完了判断日）-最終サイクルDay1+1

CSR 表 12 - 1 - 1

表 2.7.6.2-11　　中止・観察期間延長・減量の理由別の症例数

解析対象集団：SAS							
中止・延長・減量	理由 1)	1サイクル 例数	2サイクル 例数	3サイクル 例数	4サイクル 例数	5サイクル 例数	6サイクル 例数
評価例数		10	10	9	9	7	6
中止・完了		0	1	0	2	1	6
	同意撤回	0	1	0	0	0	－
	「次サイクルへの移行」又は「第3サイクル以降の減量」規定による	0	0	0	0	1	－
	原疾患の症状、所見の悪化により、治験の継続が困難	0	0	0	0	0	－
	有害事象の発現により、治験の継続が困難	0	0	0	0	0	－
	治験実施計画書からの重大な逸脱が発生	0	0	0	0	0	－
	死亡	0	0	0	0	0	－
	妊娠が判明	0	0	0	0	0	－
	その他、治験の継続が好ましくないと治験責任医師又は治験分担医師が判断	0	0	0	2	0	－
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	－
	AST(GOT)：施設基準値上限の5倍を超える	0	0	0	0	0	－
	ALT(GPT)：施設基準値上限の5倍を超える	0	0	0	0	0	－
	総ビリルビン：施設基準値上限の3倍を超える	0	0	0	0	0	－
	血清クレアチニン：施設基準値上限の3倍を超える	0	0	0	0	0	－
	Grade3以上の有害事象の持続	1	0	0	0	0	－
	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
	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	－	0	0	0	0	0
1)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							

CSR 表 12 - 1 - 3

1 週間当たりの用量強度、相対用量強度及び相対用量強度の頻度（10%刻みの相対用量強度区分ごとの被験者数）を表 2.7.6.2-12 に示した。

1 週間当たりの用量強度の平均値は 38.08 mg/m^2/週であり最小値は 28.6 mg/m^2/週、最大値は 49.5 mg/m^2/週であった。相対用量強度の平均値は 76.17%、最小値は 57.2%、最大値は 99.0%であった。相対用量強度が 60%未満の被験者は 3 例、90%以上の被験者は 4 例であった。

表 2.7.6.2-12　　用量強度

解析対象集団：SAS

投与例数	用量強度(mg/m^2/週) 1)				
	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
10	38.08	8.35	36.34	28.6	49.5

投与例数	相対用量強度(%) 2)				
	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
10	76.17	16.69	72.69	57.2	99.0

投与例数	相対用量強度(%)　の頻度（例数）					
	0≦ <60	60≦ <70	70≦ <80	80≦ <90	90≦ <100	100≦
10	3	2	1	0	4	0

1)用量強度(mg/m^2/週) = (投与量(mg/m^2)の合計)/(((最終サイクルDay1)-(1サイクルDay1)+28)/7)
2)相対用量強度(%) = (用量強度×100)/(100mg/m^2/日×2日)/4週)

CSR 表 12 - 1 - 4

2)　　有害事象

治験薬との関連性を問わない有害事象（以下、有害事象）は 10 例全例に計 340 件発現し、このうち、309 件は治験薬との関連性を否定できない有害事象（以下、副作用）であった。なお、有害事象及び副作用の件数は 1 症例に同一の事象が複数回発現した場合もそれぞれを 1 件としてカウントした。

MedDRA でコーディングした有害事象を治験薬との関連性別に表 2.7.6.2-13 に示した。

5 例以上の被験者に有害事象が発現した MedDRA の SOC は、胃腸障害（10 例、100%）、臨床検査（10 例、100%）、皮膚および皮下組織障害（8 例、80%）、一般・全身障害および投与部位の状態（6 例、60%）、感染症および寄生虫症（5 例、50%）、代謝および栄養障害（5 例、50%）並びに血管障害（5 例、50%）であった。

3 例以上に発現した有害事象〔MedDRA の基本語（PT）〕は、CD4 リンパ球減少（10 例、100%）、好中球数減少（10 例、100%）、リンパ球数減少（9 例、90%）、血小板数減少（9 例、90%）、白血球数減少（9 例、90%）、便秘（8 例、80%）、悪心（8 例、80%）、倦怠感（5 例、50%）、食欲減退（5 例、50%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例、40%）、血中免疫グロブリン A 減少（3 例、30%）、血中免疫グロブリン G 減少（3 例、30%）、血中免疫グロブリン M 減少（3 例、30%）、そう痒症（3 例、30%）及び斑状丘疹状皮疹（3 例、30%）であった。

表 2.7.6.2-13　治験薬との関連性別 有害事象の発現状況（SOC、PT 別）
＝解析対象集団：SAS＝

解析対象集団：SAS

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		関連性を問わない		関連性を否定できない	
SOC	PT	発現例数（発現率(%)）	発現件数	発現例数（発現率(%)）	発現件数
対象例数		10		10	
発現例数		10（100.0）	340	10（100.0）	309
血液およびリンパ系障害		2（ 20.0）	5	2（ 20.0）	5
	貧血	1（ 10.0）	3	1（ 10.0）	3
	発熱性好中球減少症	1（ 10.0）	2	1（ 10.0）	2
心臓障害		2（ 20.0）	2	1（ 10.0）	1
	動悸	2（ 20.0）	2	1（ 10.0）	1
胃腸障害		10（100.0）	36	10（100.0）	30
	腹部不快感	1（ 10.0）	3	1（ 10.0）	3
	腹痛	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	便秘	8（ 80.0）	9	7（ 70.0）	8
	出血性腸憩室	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	口内乾燥	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	胃炎	2（ 20.0）	2	1（ 10.0）	1
	悪心	8（ 80.0）	13	8（ 80.0）	13
	口内炎	2（ 20.0）	4	2（ 20.0）	3
	嘔吐	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	アレルギー性大腸炎	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		6（ 60.0）	26	6（ 60.0）	24
	疲労	2（ 20.0）	2	2（ 20.0）	2
	倦怠感	5（ 50.0）	14	5（ 50.0）	14
	末梢性浮腫	2（ 20.0）	3	1（ 10.0）	1
	疼痛	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	発熱	2（ 20.0）	6	2（ 20.0）	6
免疫系障害		1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	低γグロブリン血症	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
感染症および寄生虫症		5（ 50.0）	8	4（ 40.0）	7
	結膜炎	2（ 20.0）	2	2（ 20.0）	2
	サイトメガロウイルス感染	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	鼻咽頭炎	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	口腔カンジダ症	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	肺炎	2（ 20.0）	2	2（ 20.0）	2
	細菌感染	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
傷害、中毒および処置合併症		4（ 40.0）	5	1（ 10.0）	1
	腸骨骨折	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	注入に伴う反応	1（ 10.0）	1	1（ 10.0）	1
	四肢損傷	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	処置による疼痛	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0
	皮膚擦過傷	1（ 10.0）	1	0（ 0.0）	0

CSR 表 12 - 2 - 2

表 2.7.6.2-13　治験薬との関連性別 有害事象の発現状況（SOC、PT 別）＝解析対象集団：SAS＝（続き）

解析対象集団：SAS

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		関連性を問わない		関連性を否定できない	
SOC	PT	発現例数 (発現率(%))	発現件数	発現例数 (発現率(%))	発現件数
対象例数		10		10	
発現例数		10 (100.0)	340	10 (100.0)	309
臨床検査		10 (100.0)	189	10 (100.0)	183
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	4	2 (20.0)	4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (40.0)	7	3 (30.0)	6
	血中アルブミン減少	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	血中ビリルビン増加	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	血中クレアチニン増加	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	血中ブドウ糖増加	1 (10.0)	3	1 (10.0)	3
	血中免疫グロブリンA減少	3 (30.0)	3	3 (30.0)	3
	血中免疫グロブリンG減少	3 (30.0)	3	3 (30.0)	3
	血中免疫グロブリンM減少	3 (30.0)	4	3 (30.0)	4
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)	3	1 (10.0)	3
	血中尿素増加	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	血中尿酸減少	2 (20.0)	2	0 (0.0)	0
	ＣＤ４リンパ球減少	10 (100.0)	10	10 (100.0)	10
	心電図ＱＴ延長	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	3	2 (20.0)	3
	ヘマトクリット減少	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2
	ヘモグロビン減少	2 (20.0)	5	2 (20.0)	5
	リンパ球数減少	9 (90.0)	30	9 (90.0)	30
	好中球数減少	10 (100.0)	41	10 (100.0)	41
	好中球数増加	1 (10.0)	3	0 (0.0)	0
	血小板数減少	9 (90.0)	24	9 (90.0)	24
	赤血球数減少	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2
	網状赤血球数減少	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2
	体重減少	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	白血球数減少	9 (90.0)	30	9 (90.0)	30
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
代謝および栄養障害		5 (50.0)	16	5 (50.0)	16
	食欲減退	5 (50.0)	16	5 (50.0)	16
筋骨格系および結合組織障害		3 (30.0)	5	1 (10.0)	1
	関節痛	1 (10.0)	1	0 (0.0)	0
	骨痛	1 (10.0)	1	0 (0.0)	0
	筋肉痛	2 (20.0)	3	1 (10.0)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	胃腺癌	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
神経系障害		4 (40.0)	6	4 (40.0)	6
	体位性めまい	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	味覚異常	2 (20.0)	4	2 (20.0)	4
	頭痛	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
精神障害		2 (20.0)	2	1 (10.0)	1
	不眠症	2 (20.0)	2	1 (10.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4 (40.0)	8	4 (40.0)	6
	咳嗽	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	しゃっくり	1 (10.0)	2	0 (0.0)	0
	鼻漏	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	上気道の炎症	1 (10.0)	2	1 (10.0)	2
	口腔咽頭痛	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2

CSR 表 12 - 2 - 2

表 2.7.6.2-13　治験薬との関連性別 有害事象の発現状況（SOC、PT 別）＝解析対象集団：SAS＝（続き）

解析対象集団：SAS

事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		関連性を問わない		関連性を否定できない	
SOC	PT	発現例数（発現率(%)）	発現件数	発現例数（発現率(%)）	発現件数
対象例数		10		10	
発現例数		10 (100.0)	340	10 (100.0)	309
皮膚および皮下組織障害		8 (80.0)	20	6 (60.0)	16
	ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	紅斑	1 (10.0)	2	1 (10.0)	2
	多形紅斑	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1
	寝汗	1 (10.0)	2	1 (10.0)	2
	そう痒症	3 (30.0)	4	3 (30.0)	4
	発疹	2 (20.0)	3	1 (10.0)	2
	斑状丘疹状皮疹	3 (30.0)	5	3 (30.0)	4
	蕁麻疹	2 (20.0)	2	0 (0.0)	0
血管障害		5 (50.0)	10	5 (50.0)	10
	高血圧	2 (20.0)	3	2 (20.0)	3
	静脈炎	2 (20.0)	2	2 (20.0)	2
	血管痛	2 (20.0)	4	2 (20.0)	4
	血管炎	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1

CSR 表 12 - 2 - 2

3)　副作用

MedDRA でコーディングした副作用の発現状況を表 2.7.6.2-13 に示した（治験薬との関連性を否定できない有害事象が副作用に該当する）。

5 例以上の被験者に副作用が発現した MedDRA の SOC は、胃腸障害（10 例、100%）、臨床検査（10 例、100%）、皮膚および皮下組織障害（6 例、60%）、一般・全身障害および投与部位の状態（6 例、60%）、代謝および栄養障害（5 例、50%）並びに血管障害（5 例、50%）であった。

3 例以上に発現した副作用（MedDRA の PT）は、CD4 リンパ球減少（10 例、100%）、好中球数減少（10 例、100%）、リンパ球数減少（9 例、90%）、血小板数減少（9 例、90%）、白血球数減少（9 例、90%）、悪心（8 例、80%）、便秘（7 例、70%）、倦怠感（5 例、50%）、食欲減退（5 例、50%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例、30%）、血中免疫グロブリン A 減少（3 例、30%）、血中免疫グロブリン G 減少（3 例、30%）、血中免疫グロブリン M 減少（3 例、30%）、そう痒症（3 例、30%）、斑状丘疹状皮疹（3 例、30%）であった。

4)　死亡

治験期間中に死亡例はみられなかった。

5)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-14 に示した。

重篤な有害事象は、10 例中 3 例に 6 件発現した。発現した重篤な有害事象は出血性腸憩室、肺

炎、細菌感染、腸骨骨折、サイトメガロウイルス感染及び胃腺癌が各 1 件であった。このうち、肺炎、細菌感染及び腸骨骨折は同一例（被験者番号5*）に発現し、また、サイトメガロウイルス感染及び胃腺癌は他の同一例（被験者番号6*）に発現した。6 件中 2 件は治験薬と「関連なし」と判定され（出血性腸憩室及び腸骨骨折）、他の 4 件は「関連あり」と判定された（肺炎、細菌感染、サイトメガロウイルス感染及び胃腺癌）。これらの重篤な有害事象は胃腺癌を除きいずれも回復又は軽快した。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を付録（2.7.6.2 項）に示した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-14　　重篤な有害事象一覧

解析対象集団：SAS

被験者番号	性別	年齢	医療機関名	有害事象名(CRF記載)	有害事象名(MedDRA Ver.18.0 基本語)	発現日	●日目	発現時投与量(mg/m2/日)	サイクル毎の最高Grade サイクル	Grade	発現日	重篤性	治験薬の処置	処置有無	因果関係	関連なしの理由	転帰日	転帰	持続期間(日)
4*	男性	7■	[redacted]	憩室出血	出血性腸憩室	[redacted]	11	97.3	1サイクル	3	Day11*	重篤	継続	あり	関連なし	合併症のため(偶発事象)	[redacted]	回復	19
5*	男性	7■	[redacted]	肺炎	肺炎	[redacted]	224	98.0	完了/中止後8週	3	Day224*	重篤	継続	あり	関連あり	-	[redacted]	回復	15
				細菌感染症	細菌感染	[redacted]	18	99.3	1サイクル	3	Day18*	重篤	延期	あり	関連あり	-	[redacted]	回復	19
				左腸骨骨折	腸骨骨折	[redacted]	222	98.0	完了/中止後8週	3	Day222*	重篤	継続	あり	関連なし	その他(偶発的な事故によるものの為)	[redacted]	軽快(骨折による疼痛は消失しておりこれ以上の追跡不要)	40
6*	男性	7■	[redacted]	サイトメガロウイルス感染症	サイトメガロウイルス感染	[redacted]	145	100.0	5サイクル	2	Day145*	重篤	延期	あり	関連あり	-	[redacted]	回復	10
				胃管状腺癌、中分化型	胃腺癌	[redacted]	227	101.9	6サイクル	3	Day227*	重篤	/	なし	関連あり	-	[redacted]	不変(進行性胃がんで肝転移の可能性が高い事から、回復は、困難であると予想される。また化学療法も開始するため、追跡を終了する。)	27

CSR 表 14 - 3

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

6)　他の重要な有害事象

有害事象により治験薬投与を中止した症例は 1 例のみであり、有害事象は好中球数減少であった。有害事象による観察期間の延長は 4 例にみられ、延長に至った有害事象は血小板数減少（2 例）、好中球数減少（1 例）、細菌感染（1 例）、サイトメガロウイルス感染（1 例）であった（うち 1 例は、血小板数減少及び好中球数減少の 2 事象による観察期間の延長）。

有害事象による治験薬の減量は 5 例にみられ、治験薬減量に至った有害事象は好中球数減少（2 例）、血小板数減少（2 例）及び高血圧（1 例）であった。

その他の重要な有害事象として、本剤の薬理学的特性を考慮し、血液毒性、二次性悪性腫瘍、Grade 3 以上の感染症及び注射部位反応について検討した。悪性腫瘍の治療により腫瘍が急速に死滅（崩壊）するときに生じる腫瘍崩壊症候群は発現しなかった。また、間質性肺炎、ショック・アナフィラキシー様症状、重篤な皮膚症状についても重要な有害事象として発現状況を検討したが、これらの有害事象を発現した被験者はなかった。

(1)　血液毒性

血液毒性の有害事象は 10 例全例に 149 件発現し、全てが治験薬に「関連あり」と判定された。多くの被験者でみられた血液毒性の有害事象は CD4 リンパ球減少及び好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少及び白血球数減少であった。Grade 3 以上の血液毒性の有害事象は 10 例全例に発現し、リンパ球数減少（9 例）、CD4 リンパ球減少（8 例）、好中球数減少（8 例）及び白血球数減少（7 例）が多かった。なお、1 例で好中球数減少により治験薬の投与が中止された。

(2)　二次性悪性腫瘍

胃腺癌が 1 例の被験者で治験薬投与開始後 227 日に発現し、重篤な有害事象で治験薬と「関連あり」と判定された。胃腺癌の転帰は不変であり肝転移が疑われた。当該被験者は他の化学療法を開始するため胃腺癌発現後 27 日で追跡を終了した。

(3)　Grade 3 以上の感染症

Grade 3 の感染症は 1 例の被験者に 4 件発現し（発熱性好中球減少症 : 2 件、肺炎及び細菌感染 : 各 1 件）、いずれも治験薬に「関連あり」と判定された。また、肺炎及び細菌感染は重篤な有害事象と判断された。4 件の Grade 3 の感染症はいずれも 2～19 日で回復に至った。

(4)　注射部位反応

注射部位反応は 4 例の被験者に 16 件発現した。発現した注射部位反応の内訳は、静脈炎 8 件、血管痛 7 件及び血管炎 1 件でありいずれも Grade 1 又は 2 であった。全ての注射部位反応は治験薬に「関連あり」と判定された。治験薬の投与中止に至った事象又は重篤な有害事象と判断された注射部位反応はなかった。

7)　臨床検査値

全ての被験者で有害事象として報告された臨床検査値異常がみられ、その多くは CD4 リンパ球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少などの骨髄抑制に関連するものであった。有害事象として報告された臨床検査値異常に重篤と判定されたものはなかった。

CTCAE により Grade 分けした臨床検査値異常のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常を表 2.7.6.2-15 に示した。

Grade 3 以上の臨床検査値異常は 10 例全てに発現した。Grade 3 以上の臨床検査値異常では、CD4 リンパ球減少、臨床検査、〔その他（白血球減少）、リンパ球数減少〕及び好中球数減少が多くの被験者にみられた。

表 2.7.6.2-15　Grade 3 以上の臨床検査値異常発現率＝解析対象集団：SAS＝

解析対象集団：SAS

有害事象名(CTCAE v4.03)	発現例数（発現率(%)）	内訳	
		Grade3	Grade4
対象例数	10		
CD4リンパ球減少	8 (80.0)	6	2
臨床検査、その他（血中ブドウ糖増加）	1 (10.0)	1	0
臨床検査、その他（白血球数減少）	7 (70.0)	5	2
リンパ球数減少	9 (90.0)	5	4
好中球数減少	8 (80.0)	2	6
血小板数減少	2 (20.0)	1	1

CSR 表 12 - 4 - 1

血液学的検査値の最悪値（Grade 3 以上）に達するまでの期間及び最悪値から回復（Grade 2 以下）するのに要した期間を各臨床検査別にサイクルごとに検討した。

白血球数では、Grade 3 以上に達するまでの期間は各サイクルで約 10～30 日の範囲であり、回復には約 10～20 日を要した。好中球数では約 10～30 日の範囲で Grade 3 以上に達したが、第 6 サイクルで Grade 3 以上に達した 1 例では 57 日であった。好中球数の回復には約 10～25 日を要した。リンパ球数では約 10～20 日の範囲で Grade 3 以上に達し、回復には約 10～15 日を要する場合が多かった。ヘモグロビンの減少は Grade 3 以上に達したものはなかった。血小板では約 20～30 日の範囲で Grade 3 以上に達し、2 週間程度で回復した。

以上のように、血液学的検査値の最悪値から回復するまでの期間はサイクル間である程度のばらつきはあるものの概ね 4 週間以内であった。

8)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインには、サイクル数を重ねた場合でも一貫した変化はみられず、また、特記すべき所見もなかった。心電図の異常所見の頻度にはサイクル数を重ねたことによる変化はみられなかった。身体的所見において推移を検討した体重では特記すべき変化はなかった。全身状態の指標とした ECOG PS には特記すべき所見はなかった。

2.7.6.2.7　結論

本治験は未治療及び再発・難治性の CLL 患者を対象に、SyB L-0501 100 mg/m^2/日の 2 日間連日点滴静脈内投与における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で多施設共同オープン試験により実施した。

本治験には 10 例が登録され、全例に治験薬の投与が行われた。SAS、FAS 及び PPS から除外された被験者はなく、全ての解析は 10 例を対象に行われた。

主要項目である IWCLL guideline に準じて評価した最良総合効果に基づく奏効割合は 60.0%（6/10 例）と、事前に設定した期待奏効割合（59.2%）を上回り、また、奏効割合の 95%信頼区間（26.2%～87.8%）の下限値は計画時の閾値奏効割合（10.0%）を上回った。このことから、本試験における有効性は外国の有効性検証試験である 02CLL III 試験の有効性と大きな相違がなく、SyB L-0501 は未治療及び治療歴のある CLL 患者において高い有効性を示すことが示唆された。

有害事象は 10 例全てに計 340 件、副作用は 10 例全てに計 309 件発現した。主な有害事象は、骨髄抑制に関連する白血球系の臨床検査値の減少であった。治験期間中の死亡は認められず、重篤な有害事象は 3 例に 6 件発現した。

以上のように、SyB L-0501 100 mg/m^2/日の 2 日間連日点滴静脈内投与、26 日休薬を 1 サイクルとするレジメンは、国内の未治療及び再発・難治性の CLL 患者において外国の有効性検証試験である 02CLL III 試験と同様に高い有効性を示した。安全性については、骨髄抑制に関連する血球の減少などが多くみられたが、最悪値から回復するまでの期間はサイクル間でばらつきはあるものの概ね 4 週間以内であり、SyB L-0501 の投与インターバル（4 週間を 1 サイクルとする）は妥当と考えられた。また、Grade 5 の有害事象は発現せず、重篤な有害事象は胃腺癌の 1 件を除き回復又は軽快しており、治験期間中の死亡はみられなかった。対象疾患の重篤性を考慮すると SyB L-0501 の安全性は許容できるものと考えられた。

これらのことから、SyB L-0501 は未治療及び再発・難治性の CLL の治療薬として高い有用性を有するものと考えられた。

報告書作成日：20■ 年 ■ 月 ■ 日