2.7.6.2　付録

(1) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

本治験中及び治験終了後に発現した重篤な有害事象について、被験者ごとに以下に叙述した。

【[redacted]】[redacted] 被験者番号4*
【国名】日本
【性別】男
【体重／身長】4[redacted]kg／15[redacted] cm
【年齢】7[redacted]歳
【有害事象名（MedDRA/PT）／発現日／重篤と判断した理由／転帰（確認日）】
出血性腸憩室／Day 11／入院又は入院期間の延長／回復（Day 29）
【合併症】なし
【治験薬用法・用量】
各サイクルの Day 1 及び Day 2 に 100 mg/m^2/日（本被験者では 145 mg/日）を点滴静脈内投与し、その後 26 日間経過観察

【臨床経過】

Day 1：　入院下で治験薬投与（Cycle 1、Day 1）

Day 2：　入院下で治験薬投与（Cycle 1、Day 2）

Day 3：　問題なく退院。次回投与予定（Cycle 2、Day 1）は Day 29 を予定とした。

Day 11：　11:30 頃、自宅で血便を認め来院し、臨床検査実施。大腸憩室出血の診断で入院。禁食で経過観察。

Day 12：　下部内視鏡検査にてクリップで止血施行（上行結腸にクリップ 8 個、S 状結腸にクリップ 1 個）。合併症なく終了。飲水開始。出血による貧血治療のために鉄剤（含糖酸化鉄注）投与開始。

Day 13：　腹痛などの有害事象出現なく、経過良好。軽度貧血あるものの、活動性の出血なし。食事再開し経過観察。

Day 15：　退院。便秘薬（酸化マグネシウム錠）、鉄剤（クエン酸第一鉄ナトリウム錠）投与開始。

Day 29：　退院後外来初診。血便なし。回復とする。今後は便秘薬を継続。鉄剤は本日より 28 日間飲み切り終了とした。

【治験薬との因果関係】
出血性腸憩室の原因の一つとして、治験開始後から便が硬くなったことが考えられたが、治験薬との直接の因果関係はなしと判定した。

【併用薬及び併用療法】
薬剤名、剤型／経路、用法／用量、投与期間、使用理由、因果関係、事象発現後の措置

- トリメトプリム、スルファメトキサゾール、配合錠／経口、1 日 1 回、1 錠/日、Day 3～投

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

与中、感染予防、否定できる、変更せず
- アシクロビル、錠剤／経口、1 日 1 回、200 m/日、Day 3～投与中、感染予防、否定できる、変更せず
- ファモチジン、口腔内崩壊錠／経口、1 日 1 回、20 mg/日、Day 1～投与中、胃炎予防、否定できる、変更せず
- アロプリノール、錠剤／経口、1 日 2 回、200 mg/日、Day 1～投与中、腫瘍崩壊症候群予防、否定できる、変更せず

【[redacted]】[redacted] 被験者番号5*
【国名】日本
【性別】男
【体重／身長】4[redacted]kg／15[redacted] cm
【年齢】7[redacted]歳
【有害事象名（MedDRA/PT）／発現日／重篤と判断した理由／転帰（確認日）】
細菌感染／Day 18／入院又は入院期間の延長／回復（Day 36）
腸骨骨折／Day 222／入院又は入院期間の延長／軽快（Day 261）
肺炎／Day 224／その他の重大な医学的事象／回復（Day 238）
【合併症】アレルギー性鼻炎、前立腺肥大症、胃炎、便秘、足白癬
【治験薬用法・用量】
各サイクルの Day 1 及び Day 2 に 100 mg/m^2/日（本被験者では 145 mg/日）を点滴静脈内投与し、その後 26 日間経過観察

【臨床経過】

Day 1： 治験薬投与。好中球数 1580/μL。

Day 2： 治験薬投与。好中球数 2590/μL。

Day 3： 好中球数 4660/μL。

Day 8： 著変なく経過。好中球数 630/μL。

Day 9： 退院。

Day 15： Day 8 頃より 37 度台の微熱出現。咳嗽・喀痰なし。好中球数 760/μL、CRP 4.58 mg/dL。

Day 18： 食欲不振及び 38.8 度の発熱のため、他院を受診。好中球数 824/μL、CRP 10.50 mg/dL。全身の所見から細菌感染症と診断され、レボフロキサシン水和物 500 mg/日、クラブラン酸カリウム（力価：125 mg）・アモキシシリン水和物（力価：250mg）配合錠 1000 mg/日が処方され、Day 22 の規定来院日まで投与することとされた。

Day 19： 体温 37.6 度に解熱。悪心発現・食欲不振継続。

Day 20： 体調不良継続のため、当院に来院。細菌感染症が継続しており、入院下にて治療及び観察が必要と判断した。体温 36.7 度。好中球数 847/μL、CRP 9.64 mg/dL。悪心及び食欲不振継続。嘔吐発現。同日 X 線検査を実施し、陳旧性肺結核の再燃ではなく、肺炎にも該当しないことを確認。β-D-グルカン陰性（<3.1 pg/mL）。

Day 22： 抗生剤をメロペネム水和物注に切り替え。感染巣特定のため CT 実施するも特定には至らず。肺野変化なし。

Day 23： 体温 36.2 度。好中球数 824/μL。CRP 4.11 mg/dL。泌尿器科受診も尿路感染症は否定された。β-D-グルカン陰性（<3.1 pg/mL）。

Day 28： 抗生剤をバンコマイシン注＋レボフロキサシン水和物点滴に切り替え。サイトメガロウイルス抗原血症陰性。消化器外科受診も肛門周囲の感染巣の存在は否定された。

Day 29： 体温 36.7 度、好中球数 1898/μL。CRP 3.27 mg/dL。血液検査データ上は次サイクルへ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

の移行に問題ないが、感染症と思われる症状が持続しており、次サイクル開始は次週に延期。

Day 30： 循環器内科受診も、感染性心内膜炎は否定された。

Day 34： 血液検査データ上は次サイクルへの移行に問題ないが、感染症と思われる症状が持続しており、次サイクル開始は次週に延期。

Day 35： バンコマイシン注+レボフロキサシン水和物点滴終了。

Day 36： 感染を疑うような所見なく、治癒したと判断。

Day 157： Cycle 6、Day 2。治験薬の最終投与終了。

Day 185： 治験終了時検査終了。

Day 213： 治験最終観察日＋4 週時観察終了。特に著変なく観察終了。

Day 222： 自宅の柿の木より転落し、臀部を受傷した。近医にて打撲との診断。

Day 223： 疼痛増強したため再度近医を受診の結果、左腸骨骨折と診断され入院となった。

Day 224： 家族より当院へ連絡。骨折に対してはリハビリテーションのみ行われた。
同日より、低酸素血症出現し、CT にて両肺にスリガラス影を認め、肺炎と診断された。酸素投与開始された。

Day 224： メロペネム 1 g を 1 日 4 回点滴投与及びシロップ用アジスロマイシン水和物ジ内服開始。

Day 228： 酸素改善したため、酸素投与中止。

Day 237： CT でスリガラス影の消失を確認。メロペネム投与終了。

Day 238： 症状悪化なく回復と判断。

Day248： 疼痛改善し、歩行可能となったため、近医退院。

Day 261： 当院受診。受傷部位に湿布を外用していたが、疼痛は消失しており、骨折は軽快と判断した。

【治験薬との因果関係】

細菌感染は、治験薬投与後の発現であり、血液検査結果及び臨床症状からも本事象との因果関係は否定できない。好中球減少期に高熱を伴い、CRP の高値を認めたため、細菌感染と診断した。転落による腸骨骨折については、偶発的な事故によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。

肺炎については、治験薬投与後より CD4 リンパ球減少、低ガンマグロブリン血症が持続しており、それによる免疫不全が肺炎合併の誘因となった可能性があり、治験薬との因果関係は否定できない。

【併用薬及び併用療法】

薬剤名、剤型／経路、用法／用量、投与期間、使用理由、因果関係、事象発現後の措置

- イソニアジド、錠剤／経口、100 mg 1 日 3 回、Day -2～ Day 51 時点で投与中（Day 224 時点では併用なし）、陳旧性肺結核の再発予防、否定できる、変更せず
- ピリドキサールリン酸エステル水和物、錠剤／経口、10 mg 1 日 3 回、Day -2～ Day 51 時点で投与中（Day 224 時点では併用なし）、イソニアジドによるビタミン B6 欠乏症の予防、否

定できる、変更せず
- ラノコナゾール配合製剤（一般用医薬品）、塗布剤／外用、適量、約 4 年前～Day 97、足白癬、否定できる、変更せず
- 酸化マグネシウム、錠剤／経口、750 mg/日、Day 73～投与中、合併症治療、否定できる、変更せず
- ベポタスチンベシル酸塩、錠剤／経口、20 mg/日、Day 101～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず
- ジフルコルトロン吉草酸エステル、0.1%外用液／外用、適宜、Day 157～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず
- ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、0.025%軟膏／外用、適宜、Day 101～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず
- ロキソプロフェンナトリウム 50 mg テープ／外用、頓用、Day 170～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず
- アセトアミノフェン、錠剤／経口、屯用、Day 222～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず
- サリチル酸メチル、dl-カンフル、l-メントール、配合パップ剤／外用、適宜、Day 222～投与中、有害事象治療、否定できる、変更せず

【[redacted]】[redacted] 被験者番号6*
【国名】日本
【性別】男
【体重／身長】6[redacted] kg／16[redacted] cm
【年齢】7[redacted]歳
【有害事象名（MedDRA/PT）／発現日／重篤と判断した理由／転帰（確認日）】
サイトメガロウイルス感染／Day 145／入院又は入院期間の延長／回復（Day 154）
胃腺癌／Day 227／その他重大な医学的事象／不変（Day 253）
【合併症】腹壁瘢痕ヘルニア、便秘、高カリウム血症、腎機能障害、高尿酸血症、不眠症、関節痛
【治験薬用法・用量】
各サイクルの Day 1 及び Day 2 に 100 mg/m^2/日（本被験者では 165 mg/日）を点滴静脈内投与し、その後 26 日間経過観察

【臨床経過】
Day 1：　治験薬投与
Day 140：サイトメガロウイルス抗原陽性多形核白血球数　陽性。
Day 145：風邪症状あり、近医受診。カロナール等治療薬処方。
Day 148：採血検査結果にて次サイクルへの移行基準を満たすも、CRP 15.56 mg/dL と高値であり、風邪症状継続していたため、安全性を懸念して同日の Cycle 6 への移行は実施せず。経過観察目的で入院とした。直近の検査よりサイトメガロウイルス陽性のため、サイトメガロウイルス感染と判断。
Day 151：CRP 3.64 mg/dL。発熱なし
Day 154：CRP 1.01 mg/dL となり、サイトメガロウイルス感染は回復と判断。
Day 155：治験薬投与。
Day 157：退院。
Day 183：Cycle 6 の最終観察完了。診察及び CT 検査等で問題所見は認められず。
Day 219：治験最終観察日＋4 週目。CT 検査にて、胃前庭部の low density area、胃周囲のリンパ節腫脹及び肝内の low density area 多発が認められた。
Day 226：上部消化管内視鏡検査にて胃前庭部小弯側から胃角にかけて、急峻な立ち上がりを有する不整な潰瘍性病変が認められた。潰瘍底は白苔に覆われており、内視鏡的には 2 型 tumor の進行性胃癌を疑う所見であった。不整潰瘍より生検実施。腹部エコーでは、肝萎縮し腸管ガスの撮影で転移性肝腫瘍は抽出できなかった。腫瘍マーカー　CEA 6.8 ng/mL、CA19-9 <2.00 U/mL。被験者は 20 日前から食後などにチクチクする痛みを自覚していた。
Day 227：組織診断にて、胃管状腺癌、中分化型と診断。
Day 233：MRI にて multiple liver meta との診断。臨床的に胃癌原発巣からの転移と判断。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 253： G-SOX 療法（TS-1：80 mg/body/day、オキサリプラチン：80 mg/m^2）開始。本化学療法開始のため、胃腺癌に関する追跡調査を終了。
Day 264： 胃出血により死亡。

【治験薬との因果関係】
サイトメガロウイルス感染は、治験薬投与中の発現であり、治験薬投与により本事象が発現したと考え、因果関係ありと考える。
胃腺癌は、治験薬投与後に発現していることから、治験薬との因果関係を否定できない。

【併用薬及び併用療法】
薬剤名、剤型／経路、用法／用量、投与期間、使用理由、因果関係、事象発現後の措置

- スルファメトキサゾール、トリメトプリム、配合錠／経口、1～3 錠/日、Day 64～投与中、感染予防、否定できる、変更せず
- フルコナゾール、カプセル剤／経口、100～300 mg/日、Day 64～投与中、感染予防、否定できる、変更せず
- ファモチジン、口腔内崩壊錠／経口、10～30 mg/日、Day 64～投与中、胃炎予防、否定できる、変更せず
- アシクロビル、錠剤／経口、200～600 mg/日、Day 64～投与中、ヘルペス予防、否定できる、変更せず
- 酪酸菌（宮入菌）、錠剤／経口、3 錠/日、治験開始以前～Day 189 時点で投与中（Day 227 時点では併用なし）、便秘予防、否定できる、変更せず
- 酸化マグネシウム、錠剤／経口、330 mg 頓用、治験開始以前～投与中、便秘予防、否定できる、変更せず

2.7.6.3　99CLL2E (DE)試験

2.7.6.3.1　試験方法の要約

99CLL2E (DE)試験はB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩（本剤）を3週サイクルの1日目と2日目に30分間の点滴静注で投与した際の用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を検討する多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相オープン試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1:　　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	99CLL2E (DE)
治験課題名	治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とする二次治療としてのベンダムスチン塩酸塩単独投与の用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）、及び耐容性の検討を目的とした多施設共同第 1/2 相臨床試験
開発の相	第Ⅰ/Ⅱ相
治験の目的	主要目的 先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C（進行期又は難治性）の症候性 B-CLL 患者に対する二次治療としての本剤単独投与の DLT、MTD、及び耐容性を検討する。先行化学療法にはクロラムブシル（プレドニゾロン併用又は非併用）を含むものとした。 副次目的 • Responder rate［完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、及び不変（NC [総合効果の判定基準の「SD」に該当])］を検討する。 • 奏効期間及び無増悪期間を検討する。
治験デザイン	多施設共同研究によるオープン試験
治験の対象	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C（進行期又は難治性）の症候性 B-CLL 患者
組入れ基準	選択基準 既往歴及び理学的検査に基づき以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. 本治験の指示事項に従うことのできる 18 歳以上の患者。 2. 文書にて同意が得られた患者。 3. WHO の Performance Status が 0～2 の患者。 4. 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 5. 前治療の影響から完全に回復している患者。 6. B-CLL（CD5/CD19 陽性）が確認されている患者。 7. 治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の患者。

項目	内容
	8. 前治療が 3 回以下であり、そのうち 1 回以上はクロラムブシルを併用している患
組入れ基準（続き）	者。 9. 以下の基準（Cheson et al, 1988）のいずれかに該当し、治療が必要であると判断された患者。 • 非溶血性のヘモグロビン減少（<10 g/dL）を伴う造血障害 • <100 × 10^9/L の血小板減少（Binet 分類による臨床病期 C と同等） • B 症状 • 病勢の進行が早い（自己免疫現象に起因しないリンパ腫の急速な増大、リンパ球数の急速な増加、ヘモグロビン又は血小板数の急速な減少など） 10. リンパ腫の増大による合併症の危険性がある（血管圧迫など） 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1. 最終前治療からの休薬期間が 4 週間未満である患者。 2. 本治験の登録前 4 週間以内又は治験期間中に他の臨床試験に参加した患者。 3. 精神障害、依存症又は治験実施計画書を遵守する上で問題となる可能性のある他の障害を有する患者。 4. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫溶血反応を有する患者。 5. 副腎皮質ステロイドのみで治療可能な明らかな免疫性血小板減少症を有する患者。 6. Richter 症候群の患者。 7. 肝機能障害（ビリルビン>2.0 mg/dL 及び／又はトランスアミナーゼ>基準値上限の 3 倍）の患者。 8. 腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）の患者。 9. 以下のいずれかの合併症を有する患者。 • 顕性心不全 • 心筋症 • 6 ヵ月以内の心筋梗塞 • コントロール不良の重症糖尿病 • コントロール不良の重症高血圧 • コントロール不能の感染症 • 臨床的に明確な脳機能障害 10. HIV 陽性の患者。
被験者数	目標例数：20 例 登録例数：16 例 安全性評価対象例数：16 例 有効性評価対象例数：10 例
被験薬	本剤（1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩として 25 又は 100 mg、マンニトールをそ

項目	内容
被験薬（続き）	れぞれ 30 又は 120 mg 含有する凍結乾燥製剤） 25 mg バイアル：560401、350999 100 mg バイアル：040299、330800、400900
対照薬	なし
用法・用量	本剤は 3 週を 1 サイクルとし、その 1 日目と 2 日目に 30 分間の点滴静注で投与した。初回用量は 100 mg/m^2 とし、以下の増量計画に従って 10 mg/m^2 ずつ増量することとしたが、実際には 10 mg/m^2 ずつの減量のみが実施された。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本剤との因果関係のないグレード 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。 増量計画：1 用量群 3 例以上の群間増量とし、被験者内及び／又は群内増量は禁止した。第 1 サイクルで、同一用量レベルの最初の被験者 3 例に DLT の発現が 1 例も認められなかった場合、次の 3 例には 1 段階上の用量レベルで投与することとした。最初の被験者 3 例中 1 例に DLT が認められた場合は当該用量レベルに 3 例追加することとし、先に追加された被験者に DLT が発現した場合、続いて追加される被験者には 1 段階下のレベルを投与することとした。DLT の発現が 6 例中 1 例のみであった場合、次の 3 例には 1 段階上の用量レベルを投与することとした。 初回用量レベルで DLT の発現が最大 6 例中 2 例以上であった場合、次の用量群では 90 mg/m^2 に減量して投与することとした。最大用量レベルで MTD に達しなかった場合、次の被験者では用量レベルを 10 mg/m^2 増量することとした。本剤の MTD が判明した時点で試験を終了することとした。 投与期間は治療反応性に応じて決定した。3 サイクル終了後の治験期間中に増悪（PD）が認められた被験者は、治験を中止することとした。PR 又は NC が認められた被験者は、最大 6 サイクルまで実施可能とした。CR が認められた被験者はさらに 2 サイクル実施可能とした。 6 サイクル終了（治療終了）後の投与は、担当医師が判断することとした。CR、PR、又は NC（SD）が認められた被験者は、最終来院後、原疾患の進行がみられるまで 3 ヵ月ごとに追跡調査を実施することとした。
併用禁止薬・ 併用禁止療法	治験期間中は、緊急時を除き、治験責任医師の事前の承認なしに他の治療薬及び療法を併用することを禁止した。被験者が治験期間中に他の医療機関を受診する場合は担当医師に連絡をとり、薬物及び他の療法の処方前には当該医療機関の医師が治験責任医師へ連絡することとした。被験者が同意した場合には、かかりつけ医に治験への参加を知らせることとした。 併用療法は、被験者が治験登録時に受けており治験期間中に継続する療法、及び治験薬治療に加えて新たに処方される療法と定義した。すべての併用療法は、症例記録用紙に

項目	内容
併用禁止薬・ 併用禁止療法（続き）	詳細に記録することとした。 治験期間中の併用療法は最小限とするが、治験責任医師が被験者の健康上必要であり治験結果の評価に影響しないと判断した場合は許容することとした。 CLL に対する治験実施計画書に規定されない抗悪性腫瘍薬は禁止とした。増殖因子の投与は禁止とした。 非薬物療法は、被験者の通常の生活様式に影響を及ぼさないよう、治験期間中は量及び質を変更せずに継続することとした。有痛性又は症候性腫瘍に対する局部 X 線照射は、腫瘍反応性又は毒性評価に影響しない限り許容することとした。
評価項目	安全性： 主用評価項目 • DLT • MTD • 耐容性 • 第 2 相試験の推奨用量の推定 有害事象、理学的検査所見、臨床検査成績、及び毒性により安全性及び耐容性を評価した。有害事象の評価基準として CTC を用いた。 有効性： 副次評価項目 • NCI-WG 基準に基づく総合効果判定の Responder rate（最良総合効果が CR、nCR、PR 又は NC（SD ）と判定された症例率） • 奏効期間（CR、nCR 又は PR と判定された日から再発／再燃するまでの期間） • 無増悪期間（投与開始日から PD、再発／再燃するまでの期間） なお、試験スケジュールを 表 2.7.6.3-2 に、総合効果の判定基準を表 2.7.6.3-3 に示す。
解析方法	有効性及び安全性の評価に記述統計学的手法を用いた。
治験責任医師	M. Hallek ら 13 名
治験実施医療機関	Medizinische Klinik 3, Klinikum Großhadern der LMU（ドイツ） Medizinische Klinik, LMU Innenstadt（ドイツ） 2. Medizinische Klinik, Klinikum Erfurt GmbH（ドイツ） Medizinische Universitäts-Poliklinik, Universität Würzburg（ドイツ） Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis（ドイツ）
治験期間	20■/■/■（最初の被験者登録日）～20■/■/■（最終の被験者の完了日）
治験進行状況	完了
公表文献	High efficacy and better hematological safety of reduced dose of bendamustine in extendedly pre-treated patients with advanced, relapsed or refractory B-CLL: Phase I/II study of the
公表文献（続き）	German CLL study group: M. Bergmann et al, ASCO 2003, Abstract 2371

表 2.7.6.3-2:　試験スケジュール

	ベースライン[1]	毎週実施	サイクル						追跡調査[2]
			1	2	3	4	5	6	
同意取得	×								
選択・除外基準	×								
被験者背景	×								
既往歴	×		×	×	×	×	×	×	×
理学的検査	×		×	×	×	×	×	×	×
身長	×								
体重、体表面積	×		×	×	×	×	×	×	×[3]
血圧、脈拍、体温	×		×	×	×	×	×	×	×
WHO Performance Status	×		×	×	×	×	×	×	×
血液学的検査[4]	×[5]	×	×	×	×	×	×	×	×
クームス試験	×								
血液生化学的検査[6]	×[5]	×[7]	×[7]	×[7]	×[6]	×[7]	×[7]	×[6]	×[8]
免疫グロブリンアッセイ	×				×[9]			×	
尿検査[10]	×				×			×	
心電図	×							×	
腫瘍評価[11]	×				×			×	×
胸部 X 線検査	×				×			×	×
腹部超音波検査	×				×			×	×
骨髄生検（組織・細胞診）	×							×[12]	
血球数が正常化した場合の検査[13]			×	×	×	×	×	×	
ベースライン毒性／毒性評価（CTC）	×		×	×	×	×	×	×	
前治療及び併用療法	×		×	×	×	×	×	×	×[14]

1　治験登録 14 日以内とした。
2　第 6 サイクル又は治験終了後に CR、PR、又は NC の場合に、進行まで 3 ヵ月ごとに実施することとした。
3　体重のみとした。
4　ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数とした。
5　治験登録前 8 日以内とした。
6　K、クレアチニン、AP、LDH、GOT、GPT、γ-GT、総ビリルビン、グルコース、総蛋白、アルブミン、尿酸とした。
7　クレアチニン、LDH、GOT、GPT、ビリルビン、尿酸とした。
8　LDH のみとした。
9　任意とした。
10　グルコース、蛋白、血尿とした。
11　胸部 X 線検査、腹部超音波検査（サイクル 3 はベースラインの腹部超音波検査でリンパ節腫脹陽性の場合）、すべてのリンパ節の触診、脾臓サイズ、骨髄組織・細胞診（ベースライン、サイクル 6 で CR の場合、及び追跡調査）、免疫表現型検査（ベースライン及び追跡調査）、免疫グロブリンアッセイ（サイクル 3 は任意）とした。
12　CR の場合に実施することとした。
13　すべてのリンパ節の触診、脾臓サイズ、腹部超音波検査（ベースラインの腹部超音波検査でリンパ節腫脹陽性の場合）、骨

髄生検（免疫表現型検査、骨髄組織診）、免疫グロブリンアッセイとした。
14 抗悪性腫瘍療法のみとした。

表 2.7.6.3-3:　総合効果の判定基準

完全寛解（Complete Remission：CR）

以下のすべてを 2 ヵ月以上満たす。

- リンパ節腫脹がみられない（ベースラインで陽性だった場合は X 線又は超音波検査で確認）
- 肝腫大又は脾腫大がみられない（ベースラインで陽性だった場合は超音波検査で確認）
- すべての B 症状が消失
- 血中リンパ球数≤4 × 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 g/dL（輸血なし）
- 骨髄リンパ球数<30%

CR の基準をすべて満たすが、骨髄組織診で局所浸潤が認められる患者を **nodular CR（nCR）** とする。

部分寛解（Partial Remission：PR）

以下のすべてを 2 ヵ月以上満たす。

- 末梢リンパ球数の≥50%の減少
- リンパ節腫脹の≥50%の縮小。

及び／又は、

- 肝腫大及び／又は脾腫大の≥50%の縮小

かつ以下のいずれかを満たす

- 好中球数≥1.5 × 10^9/L 又はベースラインと比較して 50%正常化。
- 血小板数>100 × 10^9/L 又はベースラインと比較して 50%正常化。
- ヘモグロビン>11 g/dL 又はベースラインと比較して 50%正常化。

増悪（Progressive Disease：PD）

2 週間以上の間隔で実施した連続 2 回の検査で、以下のいずれかを満たす。

- 明らかなリンパ節の≥50%の腫脹（腫大リンパ節の 1 つは径 2 cm 以上）

及び／又は

- 新たな径 1 cm 以上のリンパ節腫脹
- 超音波検査の測定で肝臓及び／又は脾臓サイズ（少なくとも長径）の≥50%の増大。それまで陰性であった肝腫大又は脾腫大の超音波検査による確定診断。
- 絶対リンパ球数の≥50%の増加（5 × 10^9/L 以上に到達）。
- 高悪性度非ホジキンリンパ腫（Richter 症候群）又は前リンパ球性白血病（血中前リンパ球数>55%）への転換

安定（Stable Disease：SD）

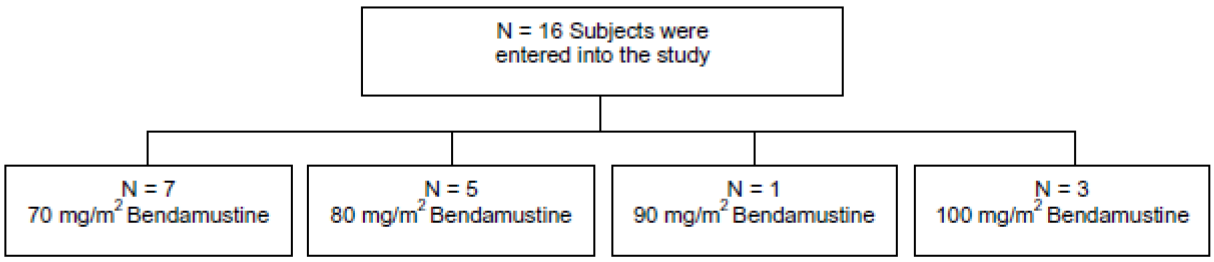
CR、PR、PD のいずれも満たさない場合は安定（SD）とする。

2.7.6.3.2　被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。

本治験には16例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。7例が本剤70 mg/m^2、5例が80 mg/m^2、1例が90 mg/m^2、3例が100 mg/m^{2}を投与された。

被験者 7 例が治験を中止した。中止理由は毒性（被験者番号 63 、 24 、 64 、65*）、死亡（被験者番号30*）、有害事象（被験者番号66*）、及び原疾患の進行（被験者番号27*）であった。



CSR Figure 1

図 2.7.6.3-1:　　被験者の内訳

2.7.6.3.3　評価対象集団

本治験に登録され、治験薬を投与された全16例を安全性評価対象例とした。本剤を3サイクル以上投与された被験者10例を有効性評価対象例とした。

本治験では、以下のとおり治験実施計画書及び選択・除外基準からの逸脱例が認められた。

治験実施計画書からの逸脱

- 治験実施計画書の規定に従った増量又は減量が行われなかった。しかし、このことは用量設定に影響を及ぼさなかった。
- 90 mg/m^{2}群の被験者が1例のみであった。
- 心電図の最終検査が実施されなかった。

選択・除外基準からの逸脱

- 選択基準2「文書にて同意が得られた患者」: 被験者番号24*は口答による同意であった。
- 選択基準8「前治療3回以下（そのうち1回以上はクロラムブシルを併用）」:
  - 被験者番号23 、24 、25 、67 、26 、27 、29 、30*の8例は、前治療4回以上であった。
  - 被験者番号27*は前治療でクロラムブシルの併用がなかった。
- 除外基準1「最終前治療からの休薬期間が4週間未満」: 被験者番号25*では20日、被験者番号26*では24日、被験者番号68*では10日であった。
- 除外基準5「グルココルチコイドのみで治療可能な明らかな免疫性血小板減少症」: 被験者番号63*は血小板減少症であった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

- 除外基準 8「腎機能障害（クレアチニンクリアランス< 30 mL/min）」: 被験者番号63* は 1997 年 4 月から腎不全であった。

2.7.6.3.4 被験者の人口統計学的特性

本治験に登録された被験者 16 例はすべて白人で、女性は 4 例、男性は 12 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.7 ± 6.3 歳（範囲 : 57～83 歳）、身長は 169.5 ± 5.8 cm（範囲 : 160～182 cm）、体重は 67.0 ± 6.4 kg（範囲：51～88 kg）、体表面積は 1.8 ± 0.1 m^2（範囲：1.5～2.0 m^2）であった。

治験登録時の CLL の Binet 分類による臨床病期は、B が 6 例、C が 10 例、ベースラインの WHO Performance Status は 0 が 10 例、1 が 6 例であった。

2.7.6.3.5 有効性

治療終了時の奏効率を表 2.7.6.3-4 に示す。

有効性評価対象例 10 例のうち奏効例は 9 例（56%）であり、そのうち 7 例の用量レベルは 80 mg/m^2 以下であった。70 mg/m^2 群では 6 例が CR 又は PR であった。全体では 2 例（13%）が CR、1 例（6%）が nCR、4 例（25%）が PR に到達した。2 例（12.5%）は NC で治験薬の投与を中止した。1 例は PD であった。本報告書作成時点で被験者 5 例が寛解であったため当該被験者の追跡調査が未実施であり、奏効期間の範囲は最短で 6 ヵ月、最長で 31 ヵ月を超えていた。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3-4:　　治療終了時の奏効率

	Responder based on remission criteria					
	Not evaluable		Responder		Non-Responder	
Dose level (mg/m^2 bendamustine)	n	%	n	%	n	%
70	1	14.3	6	85.7	-	0.0
80	3	60.0	1	20.0	1	20.0
90	-	0.0	1	100.0	-	0.0
100	2	66.7	1	33.3	-	0.0
Total	6	37.5	9	56.3	1	6.3

CSR Table 100

2.7.6.3.6　安全性

1)　曝露量

各被験者の用量レベル及び投与サイクル数を表 2.7.6.3-5 に示す。

6 サイクルの投与を完了した被験者は 5 例、4 サイクル及び 3 サイクルを完了した被験者は各 2 例であった。

治療サイクルの 65%はスケジュールのとおりに実施された。サイクル間隔は 19～23 日であったが、平均値は 25 日であり、治験実施計画書で規定された 21 日より延長した。

表 2.7.6.3-5:　　各被験者の用量レベル及び投与サイクル数

Patient	Dose (mg/m^2 bendamustine)	No. of cycles
#101	100	2
#102	80	4
#103	80	1
#104	70	6
#105	70	6
#201	100	3
#202	70	6
#301	100	1
#302	90 mg on d1+2 in first cycle, thereafter 90 mg on day 1 only	6
#303	80	1
#304	80	2
#401	70	4
#402	70	3
#403	70	1
#404	70	6
#601	80	1

CSR Table 3

2)　用量制限毒性（DLT）

本治験で認められた DLT は以下のとおりであった。

非血液毒性

被験者 6 例で非血液毒性の DLT が認められたが、そのうち 5 例は選択・除外基準からの逸脱例であった。

- 被験者番号63*（100 mg/m^2 群、投与サイクル数 2）で第 1 サイクル中に浮腫（CTC グレード 3）及び高尿酸血症（CTC グレード 4）が認められた。除外基準 8 逸脱例。
- 被験者番号68*（90 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中に感染（CTC グレード 3）が認められた。除外基準 1 逸脱例。
- 被験者番号24*（80 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）で第 1 サイクル中に呼吸困難及び肺炎（CTC グレード 3）が認められた。選択基準 8 逸脱例。
- 被験者番号30*（80 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）で第 1 サイクル中に感染及び発疹（CTC グレード 3 又は 4）が認められた。当該被験者はベースラインで骨髄抑制症状を有していた。選択基準 8 逸脱例。
- 被験者番号25*（70 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）で第 1 サイクル中に単純ヘルペス感染（CTC グレード 3）が認められた。選択基準 8 逸脱例。
- 被験者番号66*（70 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）で第 1 サイクル中に感染（CTC グレード 3）が認められた。当該被験者はベースラインで顆粒球減少症（CTC グレード 4）であったが、治験薬を投与された。

血液毒性

被験者 4 例で血液毒性（CTC グレード 4）の DLT が認められたが、そのうち 1 例は選択・除外基準からの逸脱例であった。なお、顆粒球減少症は原疾患に起因すると考えられるため、DLT には含めなかった。

- 被験者番号64*（100 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）で第 1 サイクル中に白血球減少症及びリンパ球減少症が認められた。治験組入れ時はいずれのパラメータも CTC グレード 0 であった。
- 被験者番号30*（80 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）はベースラインから第 1 サイクルの 1 週目まで無顆粒球症を有していたが、本事象は第 1 サイクルの 2 週目に消失した。ベースラインで CTC グレード 3 の血小板減少症を有しており、本事象は第 1 サイクル中に悪化して CTC グレード 4 となった。当該被験者はベースラインで顆粒球減少症（CTC グレード 4）、血小板減少症（CTC グレード 3）、及び貧血（CTC グレード 2）を有していたが、治験に組み入れられた。選択基準 8 逸脱例。
- 被験者番号69*（70 mg/m^2 群、投与サイクル数 6）はベースラインで CTC グレード 3 の白血球減少症を有しており、これが悪化して CTC グレード 4 となった。また、ベースラインで CTC グレード 0 であったリンパ球減少症が、第 1 サイクル中に悪化した。
- 被験者番号66*（70 mg/m^2 群、投与サイクル数 1）で第 1 サイクル中に貧血（ベースラインでは CTC グレード 0）が認められた。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

これらの DLT 発現例のうち、原疾患及び被験者のベースラインの状態を考慮して、以下の理由により 3 例が除外された。

- 被験者番号24＊ で認められた可逆性の非定型肺炎は、CLL 患者では高頻度にみられる。当該被験者はフルダラビンによる前治療を 2 回受けており、CD4+（ヘルパーT 細胞）分画の機能低下が想定できたが予防的治療は施されず、投与 6 週間後には CTC グレード 4 の気管支肺炎も発症した。
- 被験者番号25＊ はフルダラビンによる前治療を受けていたが、CD4+細胞機能低下に対応した予防的治療は施されなかった。
- 被験者番号69＊ で認められた（顆粒球減少症及びリンパ球減少症による）白血球減少症は、ベースラインの CTC グレード 3 から第 1 サイクル終了時には CTC グレード 4 に悪化した。当該被験者のベースラインの顆粒球数が 1×10^9/L 未満であったことから、NCI Working Group の基準に従い、本事象は DLT から除外された。

以上により、本治験で認められた DLT は以下の 5 例と判断された：100 mg/m^2 群 2/3 例、90 mg/m^2 群 1/1 例、80 mg/m^2 群 1/5 例、70 mg/m^2 群 1/7 例。

3)　最大耐量（MTD）

80 mg/m^2 群の第 1 サイクルで DLT が認められた被験者は 1 例であった［被験者番号30＊ :CTC グレード 4 の感染、CTC グレード 3 の発疹、及び CTC グレード 4 の血小板減少症（ベースラインでは CTC グレード 3)］。したがって、フルダラビン併用療法を 1 回以上含む広範な前治療を受け、免疫力の低下した CLL 患者に対する本剤の最大耐量（MTD）は 80 mg/m^2 と判定された。また、すべての用量レベルでほとんどの被験者のサイクル間隔が延長したことから、十分な回復に要する推奨サイクル間隔は 4 週間とされた。その結果、免疫能の低下した重症の既治療 B-CLL 患者に対する推奨用量は、4 週サイクルの 1 日目及び 2 日目の本剤 70 mg/m^2/日投与と推定された。

しかし、本治験は初回用量の 100 mg/m^2 を投与された被験者が 3 例のみであったこと、及び登録された被験者の病態が選択・除外基準の規定よりも進行していたことから、結果の解釈が困難である。最初のコホート（100 mg/m^2 群）では DLT が 2 例報告されたが、このうち被験者番号63＊ の高尿酸血症及び浮腫は、ベースライン時に有していた腎不全（CTC グレード 3）に対する細胞傷害性治療に起因する合併症である可能性が高い。また、被験者番号64＊ の白血球減少症は投与延期及び減量、並びに必要に応じコロニー刺激因子治療で治癒することが多い。3 例目の登録被験者（被験者番号68＊ ）では、用量が 90 mg/m^2 に減量され、CTC グレード 3 の感染が認められた。当該被験者は本剤投与 10 日前にクロラムブシルを投与されていた。

80 mg/m^2 群及び 70 mg/m^2 群では、治験実施計画書からの逸脱が多かった（被験者番号 24 、30＊ 及び [redacted]（被験者番号25＊）ことが、DLT 発現の増加をもたらしたと考えられる。また、被験者番号 69＊（70 mg/m^2 群）は前述のとおり DLT から除外された。

以上により、MTD 及び今後の試験における推奨用量の推定値を進行期の患者集団に対して適用可能と判断するには妥当性が不十分である。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

4)　有害事象

治験期間中に認められた非血液毒性有害事象のうち、被験者ごとに最高グレードの事象を表 2.7.6.3-6 に示す。また、CTC グレード 3 又は 4 の非血液毒性有害事象を表 2.7.6.3-7 に、CTC グレード 3 又は 4 の血液毒性有害事象を用量群別に表 2.7.6.3-8 に示す。

被験者 16 例で 64 件の非血液毒性有害事象が認められた。そのうち 8 例で認められた 19 件は重篤であった。重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、6 例で認められた 14 件では「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」、3 例で認められた 4 件では「関連性は考えにくい」と判定され、残りの 1 件は治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された。

本治験期間中に 1 例が死亡し、治験終了後に 3 例が死亡した。

被験者 11 例で臨床検査値異常 28 件が有害事象として報告された。そのうち 21 件が血液毒性有害事象、7 件が非血液毒性有害事象であった。被験者 2 例でみられた 3 件の有害事象が重篤であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された。

原疾患及び前治療が無効であったことを考慮すると、これらの有害事象及び死亡 1 例は既知であった。

表 2.7.6.3-6:　治験期間中の非血液毒性有害事象（被験者ごとの最高グレードの事象）

	CTC-grade					
Symptom	**missing***	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Nausea	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Vomiting	-	1 (70mg)	-	-	-	1
Diarrhea	-	-	1 (80mg)	-	1 (80mg)	2
Stomatitis	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Hypotension	-	-	-	-	1 (80mg)	1
Edema	-	1 (70mg)	-	1 (100mg)	-	2
Dyspnea	-	-	-	1 (80mg)	1 (80mg)	2
Cough	-	3 (70,70,100 mg)	1 (70mg)	-	-	4
Sensory	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Consciousness	-	1 (80mg)	-	-	-	1
Taste	-	-	1 (80mg)	-	-	1
Epidermis	-	1 (70mg)	-	1 (80mg)	1 (100mg)	3
Allergy	-	-	1 (90mg)	-		1
Weight loss	-	-	1 (70mg)	-		1
Hemorrhage (clinical)	1 (80mg)	-	1 (70mg)	-		2
Body temperature	-	-	3 (80,80,90mg)	1 (80mg)		4
Infections	-	1 (80mg)	3 (70,70,80 mg)	5 (70,70,90,100, 100 mg)	2 (80mg)	11
Sweat	-	-	1 (80mg)	-		1
Total	**1**	**11**	**13**	**9**	**6**	**40**

* no CTC-grading by investigator

CSR Table 5

表 2.7.6.3-7:　CTC グレード 3 又は 4 の用量群別の非血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m^2			
	70 mg (n=7)	**80 mg (n=5)**	**90 mg (n=1)**	**100 mg (n=3)**
Diarrhoea	-	1 (20%)	-	-
Hypotension	-	1 (20%)	-	-
Edema	-	-	-	1 (33%)
Dyspnea	-	2 (40%)	-	-
Epidermis	-	1 (20%)	-	1 (33%)
Body temperature	-	1 (20%)	-	-
Infections	2 (29%)	2 (40%)	1 (100%)	2 (67%)
Hyperuricaemia				1 (33%)
Total	**3**	**10**	**2**	**4**

Percentage in brackets: Percentage of patients in this dose group, who experienced AE.

CSR Table 6

表 2.7.6.3-8:　CTC グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m²							
	70 mg (n=7)		80 mg (n=5)		90 mg (n=1)		100 mg (n=3)	
Grade	3	4	3	4	3	4	3	4
Haemoglobin	1 (C5W1)	2 (C2W3, C1W3)	2 (C1W3, C1W1)	-	-	-	1 (C3W1)	-
White blood count	-	1 (C1W1)	2 (C3W1, C2W2)	1 (C1W5)	1 (C1W3)	-	1 (C3W3)	2 (C2W3, C1W5)
Granulocytes	-	3 (bsl, bsl, C1W1)	1 (C3W2)	2 (bsl, bsl)	1 (C1W2)	-	2 (C1W1, C3W2)	-
Platelets	1 (C1W1)	1 (bsl)	1 (C2W1)	2 (bsl, C1W3)	-	1 (bsl)	1 (C1W1)	-
Lymphocytes	-	1 (C1W3)	1 (C1W1)	1 (C2W1)	-	-	1 (C2W3)	2 (C2W1, C1W3)
Urea	-	-	1 (C1W4)	-	-	-	-	-
Bilirubin	1 (C1W3)	-	2 (C2W2, C1W4)	-	-	-	-	-
Transaminases (SGOT/ASAT)	-	-	1 (C1W3)	-	-	-	-	-
Transaminases (SGPT/ALAT)	-	-	1 (C1W3)	-	-	-	-	-
Total	**3**	**8**	**12**	**6**	**2**	**1**	**6**	**4**

bsl: baseline, C = cycle, W = week

CSR Table 7

5)　臨床検査値

治験責任医師によって有害事象と判定された CTC グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常を表 2.7.6.3-8 に示した。

2.7.6.3.7　結論

本治験は、既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病患者 16 例を対象として実施した。被験者は白人男女であり、Binet 分類による臨床病期は B が 6 例（38%）、C が 10 例（62%）と、予後不良の進行期患者であった。さらに、長期間の骨髄及び免疫抑制をもたらすことが知られているフルダラビンによる前治療を受けていた被験者の割合が 50%であった。

本治験では、前治療（特にフルダラビンを含む療法）の数が多いなどの選択・除外基準逸脱例が多く、また、被験者の原疾患が進行期であったことから、副作用の発現率が高くなったと考えられた。このため、用量レベルは 10 mg/m^2 ずつ 70 mg/m^2 まで減量された。MTD は 80 mg/m^2 と判定された。すべての用量レベルでほとんどの被験者のサイクル間隔が延長したことから、十分な回復に要する推奨サイクル間隔は 4 週間とされた。結果として、免疫能の低下した重症の既治療 B-CLL 患者に対して、4 週サイクルの 1 日目及び 2 日目に本剤 70 mg/m^2/日を投与するスケジュールの毒性プロファイルは許容可能であると考えられた。しかし、本治験は初回用量の 100 mg/m^2 を投与された被験者が 3 例のみであったこと、及び登録された被験者の病態が選択・除外基準の規定よりも進行していたことから、結果の解釈が困難であり、MTD 及び今後の試験における推奨用量の推定値を進行期の患者集団に対して適用可能と判断するには妥当性が不十分である。再発性／難治性 CLL 患者及び化学療法未治療 CLL 患者を対象としたその後の試験では、28 日サイク

ルの 1 日目及び 2 日目に 100 mg/m^2 を投与するレジメンに十分な被験者が登録されている。

本治験は、既治療の重症患者に対しても本剤の有効性がきわめて高いことを示した。評価可能な被験者 10 例のうち、奏効例は 9 例（56%）であった。難治性の患者又は複数の治療後に再発する患者では、治療の選択肢が限られていることから、本治験で示された高い奏効率の臨床的意義は大きい。

報告書作成日：20■ 年■月 ■■ 日