リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
AIHA	autoimmune hemolytic anemia	自己免疫性溶血性貧血
ALAT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASAT	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BCR	B-cell receptor	B 細胞受容体
BR	bendamustine, rituximab	ベンダムスチン塩酸塩、リツキシマブ
BTK	Bruton’s tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD4	cluster of differentiation 4	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD5	cluster of differentiation 5	
CD20	cluster of differentiation 20	
CD23	cluster of differentiation 23	
CD52	cluster of differentiation 52	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ及び安全性モニタリング委員会
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
FC	fludarabine, cyclophosphamide	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物
FCR	fludarabine, cyclophosphamide, rituximab	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ
FR	fludarabine, rituximab	フルダラビンリン酸エステル、リツキシマブ

略語	英名	和名及び定義
GCLLSG	German CLL Study Group	ドイツ CLL 研究グループ
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	hematocrit	ヘマトクリット値
IEC	Independent Ethics Committee	独立倫理委員会
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
IRC	independent review committee	独立審査委員
ITT	intent to treat population	治療群に割り付けられた全症例を対象とした解析集団
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	増悪
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QOL	quality of life	生活の質
SAP	safety analysis population	安全性解析集団
SD	stable disease	不変
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TTNT	time to new CLL treatment	CLL に対する新たな治療開始又は死亡までの期間

目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品の開発の根拠 6
2.5.1.1　臨床試験の概略 7
2.5.1.1.1　国内臨床試験 7
2.5.1.1.2　海外臨床試験 8
2.5.1.2　試験方法の適切性 8
2.5.1.3　治験相談の実施状況 10
2.5.1.3.1　医薬品[redacted]相談 10
2.5.1.4　本申請資料に含めた公表論文 12
2.5.1.5　申請データパッケージ 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1　製剤開発の経緯 13
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　CD20 陽性の CLL における本薬の作用機序について 14
2.5.3.2　薬物動態 14
2.5.3.2.1　CD20 陽性の CLL における本薬の血中濃度 14
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 15
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 15
2.5.3.2.4　外的要因の影響 15
2.5.3.2.5　薬物相互作用 16
2.5.3.3　薬力学 16
2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用 16
2.5.3.3.2　HACA 産生 17
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 18
2.5.4.2　患者背景 19
2.5.4.3　有効性の評価 19
2.5.4.3.1　CLL8 試験における PFS の評価方法について 22
2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性 29
2.5.4.4.1　外因性要因 29
2.5.4.5　有効性のまとめ 29
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　治験薬の投与状況 30
2.5.5.2　安全性情報の概要 31

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 32
2.5.5.4　死亡 33
2.5.5.5　重篤な有害事象 34
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 35
2.5.5.6.1　Infusion reaction 35
2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象 36
2.5.5.6.3　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象 36
2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.5.5.7.1　血液およびリンパ系障害 37
2.5.5.7.2　感染症および寄生虫症 38
2.5.5.7.3　溶血性貧血 39
2.5.5.7.4　腫瘍崩壊症候群 40
2.5.5.7.5　二次性悪性腫瘍 40
2.5.5.7.6　B 型肝炎 41
2.5.5.8　臨床検査値の評価 41
2.5.5.8.1　血液学的及び生化学的検査 41
2.5.5.8.2　免疫グロブリン 42
2.5.5.9　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 43
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.5.5.10.1 内因性要因 43
2.5.5.10.2 外因性要因 44
2.5.5.10.3 薬物相互作用 44
2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用 44
2.5.5.10.5 過量投与 44
2.5.5.10.6 薬物乱用 45
2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象 45
2.5.5.10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 45
2.5.5.10.9 市販後データ 45
2.5.5.11 安全性のまとめ 45
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1　治療の背景 46
2.5.6.1.1　疾患又は症状 46
2.5.6.1.2　現行の治療 47
2.5.6.2　ベネフィット 48
2.5.6.3　リスク 49
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 49
2.5.7　参考文献 51

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品の開発の根拠

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、1991 年に米国 IDEC Pharmaceuticals 社において、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、以下、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、以下、ADCC）の作用メカニズムによって標的細胞を傷害し、薬理作用を示す。

本薬は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）及び関節リウマチや多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）、顕微鏡的多発血管炎などの自己免疫疾患の治療薬として米国及び欧州等で承認されており、また、日本では B-NHL やヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群の治療薬として承認されている。

慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）は、単一な小型円形から軽度の異型を持つ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍である（通常、CLL という場合には B 細胞性の CLL を指し、本申請においても同様である）。CLL は腫瘍細胞の表面に CD5 と CD23 の発現が認められ、異常リンパ球が血液中、骨髄又はリンパ組織で進行性に増殖する疾患である。主に、中高年に見られる疾患で、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。予後不良因子として、①IgVH 遺伝子変異陰性、②CD38 発現、③ZAP-70 発現があげられ、これらの症例に予後不良の染色体異常[11q（ATM 座）及び 17p（p53 座）の欠失の染色体異常]を示すものが多い。CLL においては、クームス陽性溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び免疫グロブリン値の低下などの免疫学的異常が疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。また、中等度又は高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に組織学的に変化するリヒター症候群に形質転換した場合の予後は不良であり、生存期間が短くなる。更に CLL 患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている。治療方針は病期分類により決定され、改訂 Rai 分類又は Binet 分類が使用される。病期分類毎の生存期間中央値は、改訂 Rai 分類の低リスクが 10 年以上、中間リスクが 7 年、高リスクが 1.5～3 年、Binet 分類の病期 A 期が 10 年以上、B 期が 7 年、C 期が 1.5～2.5 年とされている [1), 2), 3), 4), 5), 6)]（1.5.2 疾患の概要参照）。

CLL は、高齢者における発症が多く [1), 4), 7), 8)]、CLL Global Research Foundation による情報では、CLL 患者の半数以上が 70 歳を過ぎてから初めて CLL と診断され、CLL 患者の平均年齢は 75 歳とされている [9)]。患者が高齢であることに加え、CLL の進行が穏やかであることから、臨床症状が現れていない間は積極的な治療が行われないことも多く、無治療での経過観察が選択される。欧米のガイドライン [1), 2), 8), 10)]では、臨床病期が初期ステージ（Rai 0、Binet A）にある CLL に対する化学療法は延命への寄与が認められないことから無治療での経過観察が推奨されており、臨床病期が進んだ患者や遺伝子異常などの予後不良因子を有する患者が治療の対象とされている。

CLL 治療では、年齢、合併症の有無、全身状態、また、未治療例あるいは再発例・難治例によって、異なる治療法が選択されるが、その中で本薬は、フルダラビンリン酸エステルやシクロホスファミド水和物等の化学療法剤との併用により、未治療及び既治療の CLL に対して海外で承認を取得している。また、海外のガイドラインにおいて、未治療例及び既治

療例の治療で本薬が推奨されている。特に未治療例では、全身状態が良い患者に対して、FC 療法及び本薬を併用した FCR 療法が標準的治療法とされており、また、ベンダムスチン塩酸塩と本薬を併用した BR 療法も治療選択肢として示されている[8]。なお、全身状態が良い高齢患者では、FCR 療法は BR 療法と比較して重篤な感染症の発現割合がより高いことから、FCR 療法より完全奏効率が低いものの、BR 療法が推奨されている。

一方、日本においては、海外と比較して CLL の発症率が低いことから、国内患者を対象とした大規模な臨床試験は実施されていない。日本国内のガイドライン[6]は海外のガイドラインに沿った内容であり、National Comprehensive Cancer Network（以下、NCCN）ガイドライン（2012 年版）を引用している。本ガイドラインでは、多剤併用療法が可能な患者に対する第一選択治療は FC 療法±本薬、又はフルダラビンリン酸エステル単剤療法±本薬の 2 種類のみとなっている。現在、国内既承認の薬剤で可能な治療はフルダラビンリン酸エステルを含む治療が第一選択であるが、本薬は CLL 治療において中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる（1.5.10 CD20 陽性の CLL に対する本薬の臨床的意義 参照）。

本薬の CLL に対する開発は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て、開始した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第 II 回開発要望募集時に、一般社団法人日本リンパ網内系学会及び一般社団法人日本血液学会より、本薬の「CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病」に対する開発要望が提出され、2012 年 4 月 6 日付けで厚生労働省より開発要請が発出された。それまでに、日本国内では本薬の CLL に対する臨床試験が実施されておらず、また、国内の CLL 患者が少なく本薬の臨床使用実態も極めて少なかったことから、日本人の安全性を確認する試験が必要と判断され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。本医薬品[redacted]相談では[redacted]として、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）できる可能性があることが示された。本医薬品[redacted]相談を経て、[redacted]年[redacted]月より国内の未治療 CD20 陽性 B 細胞性 CLL 患者を対象とした臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を実施した。

[redacted]年[redacted]月に IDEC-C2B8-CL1 試験の被験者全例に対する観察を終了し、日本人 CLL 患者における本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、CLL を対象とする本薬の効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請を行う。

2.5.1.1　臨床試験の概略

2.5.1.1.1　国内臨床試験

国内臨床試験は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した機構との医薬品[redacted]相談を経て、日本人の未治療 CD20 陽性 CLL 患者を対象とした FCR 療法の臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を実施した。試験デザインは、海外で先に実施された CLL8 試験の選択・除外基準、治療スケジュール、評価項目等に準じて設定した。

IDEC-C2B8-CL1 試験は、未治療の CD20 陽性の CLL 患者に対して FCR 療法を最大 6 サイクル施行し、その有効性、及び試験期間中の安全性を確認する、オープンラベル、非ランダ

ム化、多施設共同の臨床第 II 相試験である。目標被験者数を 6 例として、日本国内の 6 施設で、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月まで実施した。

各被験者について、第 1 サイクルの本薬投与日を起算日として、最大 1 年間が経過した日（day 336）まで追跡した。主要評価項目は FCR 療法の安全性及び有効性とし、有効性については FCR 療法の試験期間中の最良効果の奏効率を算出した。

2.5.1.1.2　海外臨床試験

海外臨床試験は、大規模臨床第 III 相試験として、未治療 CLL 患者を対象とした CLL8 試験と、既治療 CLL 患者を対象とした REACH 試験が実施された。

1. CLL8 試験

未治療 CLL 患者を対象とした、FC 療法と FCR 療法を比較する国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化臨床第 III 相試験が実施された。

予定症例数は 760 例、試験期間は約 62 ヵ月間として、2003 年 7 月より開始された。被験者登録後、FC 群と FCR 群に 1:1 でランダム化し、両群ともに 1 サイクルを 28 日間として、FC 療法又は FCR 療法を最大 6 サイクル繰り返した。

主要評価項目は無増悪生存期間（progression-free survival、以下、PFS）とし、治療終了後 1 ヵ月後、3 ヵ月後に効果判定を実施し、その後は試験治療開始から 3 年後までは 3 ヵ月毎、5 年後までは 6 ヵ月毎、8 年後までは 1 年毎に観察した。

2. REACH 試験

既治療 CLL 患者を対象とした、FC 療法と FCR 療法を比較する国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化臨床第 III 相試験が実施された。

予定症例数は 550 例、試験登録期間は 55 ヵ月間として、2003 年 7 月より開始された。被験者登録後、FC 群と FCR 群に 1 : 1 でランダム化し、両群ともに 1 サイクルを 28 日間として、FC 療法又は FCR 療法を最大 6 サイクル繰り返した。

主要評価項目は PFS とし、治療終了後 3 ヵ月間は 1 ヵ月毎に観察し、その後は試験治療開始から 33 ヵ月後までは 3 ヵ月毎、5 年後までは 6 ヵ月毎、8 年後までは 1 年毎に観察した。

2.5.1.2　試験方法の適切性

1. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

2012 年 4 月 6 日付けで厚生労働省より開発要請が出され、日本人の安全性を確認する試験が必要と判断されたことから、日本における臨床開発が計画された。

日本国内で実施した IDEC-C2B8-CL1 試験では、試験実施前に、機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において試験デザイン等について助言を得た上で治験の実施計画を立案した。医薬品[redacted]相談では、[redacted]被験者には本試験で設定する用法・用量と国内既承認の用法・用量との差異について適切に情報提供した上で、参加の同意を取得し、被験者の安全性を十分確保できる体制で試験を慎重に実施する必要があるとの助言を得たことから、同意説明文書にて、適切に被験者に説明した上で参加の同意を取得した。

また、本試験は、治験実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」第 14 条（医薬品等の製

造販売の承認）第 3 項及び第 80 条の 2（治験の取扱い）、並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」（平成 9 年 3 月 27 日付け厚生省令第 28 号）を遵守して実施し、本試験中に得られた「副作用等」については、薬機法第 80 条の 2 第 6 項及び薬機法施行規則第 273 条第 1 項に従って規制当局へ報告した。

さらに、本試験では効果・安全性評価委員会（血液腫瘍専門医 3 名）を設置し、本試験の進行について評価したほか、施設外検閲会（血液腫瘍専門医 4 名、効果・安全性評価委員）では、症例報告書の内容に基づいて適格性、有効性及び安全性について検討・評価を行った。

2. CLL8 試験（海外）

CLL8 試験は、F. Hoffmann-La Roche Ltd 社の協力の下、ドイツの CLL 研究グループ（German CLL Study Group、以下、GCLLSG）により計画された。

CLL 患者に対する本薬の単剤投与、フルダラビンリン酸エステルとの併用療法（以下、FR 療法）、及びフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物との併用療法（以下、FCR 療法）の有用性に関する報告[11), 12), 13), 14), 15)]に基づき、CLL8 試験の実施が検討された。

本試験は、ヘルシンキ宣言、及び各国の被験者保護に関する法律及び規制並びに臨床試験実施に関する基準（Guideline for Good Clinical Practice）を遵守して実施された。さらに、独立倫理委員会（Independent Ethics Committee、以下、IEC）により治験実施計画書が承認された後に本試験は開始された。

治験実施計画書委員会（Protocol Committee）は 17 名の GCLLSG の CLL 専門家から構成され、試験デザイン、治療方法、対象患者等について、治験実施計画書の作成及び改訂に必要な科学的な助言及びレビューを行った。また、4 名の CLL 専門家及び 1 名の生物統計専門家から構成されるデータ及び安全性モニタリング委員会（Data Safety Monitoring Board、以下、DSMB）が安全性データを評価するために組織され、定期的に被験者の安全性をモニターし、中間解析時の安全性及び有効性データを確認した。

なお、本試験のスポンサーは、試験開始から 1 年後に GCLLSG から F. Hoffmann-La Roche Ltd 社に移管された。

3. REACH 試験（海外）

REACH 試験は F. Hoffmann-La Roche Ltd 社により計画された。

CLL 患者に対する本薬の単剤投与、FR 療法、及び FCR 療法の有用性に関する報告[11), 12), 13), 14), 15)]に基づき、REACH 試験の実施が検討された。

本試験は、ヘルシンキ宣言及び各国の被験者保護に関する法律及び規制並びに臨床試験実施に関する基準（Guideline for Good Clinical Practice）を遵守して実施された。さらに、IEC 又は治験審査委員会（Institutional Review Board、以下、IRB）により治験実施計画書が承認された後に本試験は開始された。

本試験期間中に収集された安全性データを評価するため、DSMB が組織され、定期的に被験者の安全性をモニターし、中間解析時の安全性及び有効性データを確認した。

また、独立評価委員会（independent review committee、以下、IRC）が組織され、盲検下で、全症例の有効性を末梢血血球数、骨髄生検、CT スキャン、及び身体検査所見から評価した。

2.5.1.3　治験相談の実施状況

2.5.1.3.1　医薬品[redacted]相談

治験計画の立案に際し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、指導・助言を得たうえで国内臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を計画した。

主な機構見解について以下に示す。

＜相談事項 1：申請データパッケージ（案）について＞

[redacted]製造販売承認申請を行うことは可能と考えている。[redacted]

＜相談事項 1 に対する機構見解＞

[redacted]製造販売承認申請できる可能性はある。

＜相談事項 2-1：対象患者について＞

[redacted]

[redacted]

＜相談事項 2-1 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することは可能と考える。

＜相談事項 2-2：目的及び主要評価項目について＞

＜相談事項 2-3：目標症例数について＞

[redacted]

＜相談事項 2-2、2-3 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することは可能と考える。

＜相談事項 2-4：治療方法について＞

[redacted]

＜相談事項 2-4 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することを勧める。

なお、本試験の実施にあたっては、被験者に本試験で設定する用法・用量と国内既承認の用法・用量との差異について適切に情報提供した上で、参加の同意を取得し、被験者の安全性を十分確保できる体制で試験を慎重に実施する必要がある。

以上より、臨床開発及び臨床試験について再検討し，IDEC-C2B8-CL1 試験を実施した。

2.5.1.4　本申請資料に含めた公表論文

CLL 患者に対して FCR 療法以外の本薬を含む治療を実施している公表論文については、2018 年 5 月 16 日現在の「PubMed（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）」で検索式「((chronic lymphocytic leukemia) OR CLL) AND rituximab」で検索し、得られた 1511 報から、欧米のガイドライン [8), 10)]で推奨されている治療法に関する臨床試験及び現在開発中の薬剤との併用療法に関する臨床試験の 42 報を抽出した。また、日本国内で CLL 患者に対して FCR 療法以外の本薬を含む治療を実施している公表論文については、2018 年 6 月 5 日現在の「JDreamIII（http://jdream3.com/）」で検索式「（慢性リンパ性白血病 ＋CLL）*リツキシマブ」で検索し、得られた 221 報から症例報告の 3 報を抽出した。

2.5.1.5　申請データパッケージ

本一変申請に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.1.5-1 に示す。

表 2.5.1.5-1　本一変申請に用いた臨床試験の一覧

試験番号（国内・海外）	相	試験デザイン	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	CTD 番号
CLL8 試験（海外）	III	国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1：1）試験	未治療の CD20 陽性 CLL 患者	FCR 療法又は FC 療法	FCR 療法 408 例 FC 療法 409 例	有効性 無増悪生存期間	5.3.5.1-1 (評価資料) 5.3.5.1-2 5.3.5.1-3 5.3.5.1-4 (参考資料)
REACH 試験（海外）	III	国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1：1）試験	既治療の CD20 陽性再発 CLL 患者	FCR 療法又は FC 療法	FCR 療法 276 例 FC 療法 276 例	有効性 無増悪生存期間	5.3.5.1-5 (評価資料) 5.3.5.1-6 5.3.5.1-7 5.3.5.1-8 (参考資料)
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	II	オープンラベル、多施設共同、非ランダム化試験	未治療の CD20 陽性 CLL 患者	FCR 療法	7 例	安全性 有効性 奏効率	5.3.5.2-1 (評価資料)

略語：CLL, 慢性リンパ性白血病; FC 療法, フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法; FCR 療法, IDEC-C2B8、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

本申請は、効能・効果及び用法・用量の追加に関する一変申請であるため 2.5.2.1 に関する記載はない。

なお、国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験及び海外で実施された CLL8 試験及び REACH 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン点滴静注 100mg、500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

IDEC-C2B8-CL1 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は、国内の本薬の製造販売元である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し、実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

本薬は、静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する検討は実施されていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　CD20 陽性の CLL における本薬の作用機序について

本薬は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、CDC 及び ADCC の作用メカニズムにより CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B 細胞に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、B 細胞以外の細胞には発現していない。

CLL は、B 細胞性の悪性腫瘍であり、末梢血、骨髄、脾臓、リンパ節が侵され前リンパ球、傍免疫芽球が混在する増殖中心が浸潤臓器に見られる腫瘍であることから、B 細胞に CD20 が発現している場合は、本薬の効果が期待できる。

なお、本薬は「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果として既に承認されており、作用機序に関する新たな知見は得られていない。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　CD20 陽性の CLL における本薬の血中濃度

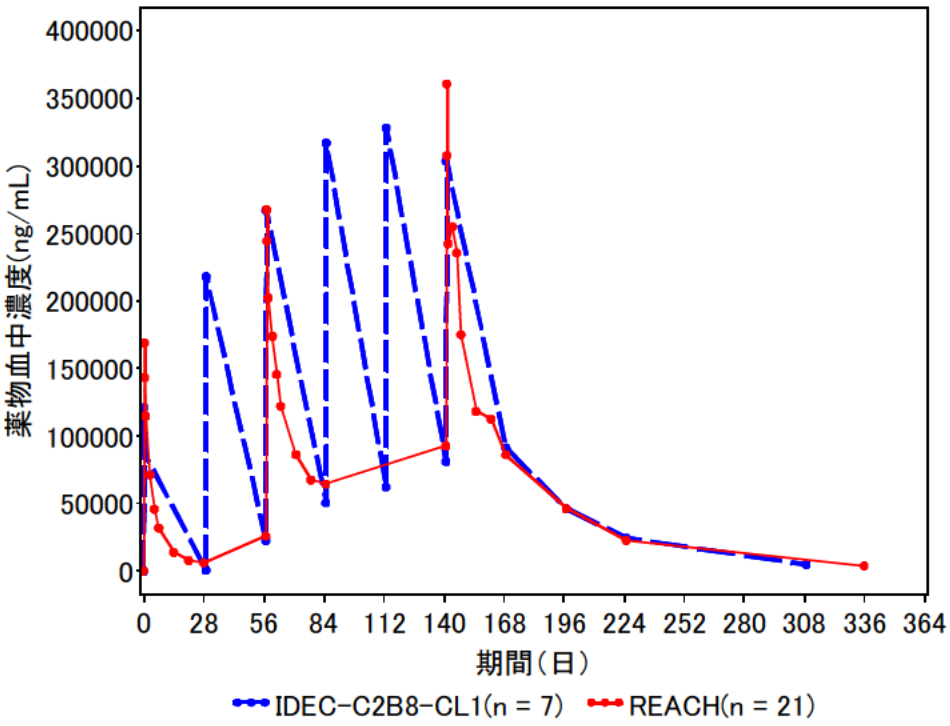
海外で実施した既治療 CLL 患者を対象とした REACH 試験及び国内で実施した未治療 CLL 患者を対象とした IDEC-C2B8-CL1 試験において、本薬の薬物動態を検討した。

REACH 試験では、一部の参加施設で薬物動態の採血に対する同意を取得した症例（21 例）を対象に本薬の血中濃度を測定した。採血は、第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 6 サイクルの投与開始前、投与開始 8、11、24 時間後、及び 3、5、7、14、21、28 日後、及び初回投与の 7、8、9、12 ヵ月後に実施した。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、登録された 7 例全例を対象に本薬の血中濃度を測定した。採血は、第 1 サイクルから第 6 サイクルの本薬投与前 30 分以内、及び投与終了後 10 分以内に実施し、さらに第 1 サイクルの本薬投与翌日（day 1）、効果判定期間（day 169、day 197、day 225）、追跡期間（day 309）、又は治療中止時に実施した。

REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の血中濃度の平均値の推移を図 2.5.3.2.1-1 に示す。いずれの試験においても、投与サイクルを重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇し、第 6 サイクルの投与後以降、減少する傾向にあった。また、両試験で比較が可能である第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 6 サイクル、及び観察期間において、本薬の血中濃度はほぼ一致しており、大きな差異は認めなかった。

また、FC 療法以外の治療法と本薬を併用している公表論文では、検討に用いられた本薬の用法・用量は異なるが、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験と同様に投与サイクルを重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇する傾向が認められ、各サイクルの最高血中濃度に大きな差異はなかったことから、併用治療の違いによる明らかな差は認められなかった（2.7.2.3.2 参照）。



参照：図 2.7.2.3.2-1。

図 2.5.3.2.1-1　IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の本薬の血中濃度の平均値の推移

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験において、腎機能障害、又は肝機能障害を有する患者、高齢の患者等特別な患者集団における薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

海外で実施された REACH 試験と、国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の血中濃度の推移を図 2.5.3.2.1-1 に示した。REACH 試験と IDEC-C2B8-CL1 試験は、同一試験内で比較をしていないことや採血ポイントが異なること、対象患者が既治療 CLL 患者と未治療 CLL 患者で異なること等から、比較できる指標が限られるが、比較が可能である第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 6 サイクル、及び観察期間において、本薬の血中濃度はほぼ一致しており、また、各サイクルの最高血中濃度に大きな差異は認められなかったことから、本薬の薬物動態に民族学的要因による大きな影響はないと考えられた。

なお、本薬はマウス/ヒトキメラ型抗体であり、本質的にヒト IgG1 であることから、本薬の体内動態に人種差はなく、本薬の薬物動態が国内外で異なることはないと考えられる。

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため，外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　　薬物相互作用

本一変申請に関連し、薬物相互作用についての検討は行われていない。

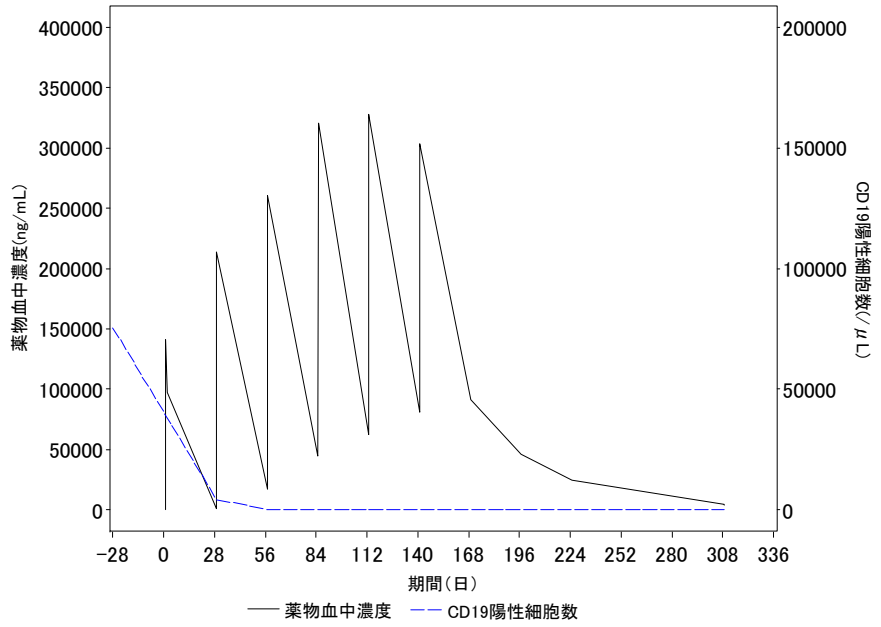
2.5.3.3　　薬力学

2.5.3.3.1　　B 細胞傷害作用

本薬は、B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、その本質は免疫グロブリン G（IgG）である。本薬は、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、末梢血中の B 細胞数の推移は本薬の薬効発現の指標となる。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、第 1 サイクル投与後に本誌験を中止した 1 例（症例番号 02）を除く 6 例で、第 2 サイクル本薬投与前に末梢血 CD19 陽性細胞数の減少が認められ、本試験中は低値を維持した。また早期中止例を除く 6 例で末梢血 B 細胞の枯渇（CD19 陽性細胞数 5 個/μL 以下）が確認された。枯渇が確認された時期は、第 3 サイクル本薬投与前が 2 例、第 4 サイクル本薬投与前が 3 例、第 5 サイクル本薬投与前が 1 例であった。枯渇が認められた 6 例の末梢血 B 細胞の枯渇時間（末梢血 CD19 陽性細胞数の枯渇が認められてから、次に末梢血 CD19 陽性細胞数 5 個/μL を超えるまでの期間）の中央値は 35.43 週（95%信頼区間 9.14～35.43 週）であった。6 例中 4 例は、本試験終了時まで、B 細胞枯渇状態が継続していた。

また、IDEC-C2B8-CL1 試験において、末梢血中の本薬の濃度は試験期間終了時にもわずかに残存しており、本薬最終投与の 6 ヵ月後まで、B 細胞傷害作用は持続するものと考えられた（図 2.5.3.3.1-1）。



参照：図 2.7.2.3.3-1。

図 2.5.3.3.1-1　　IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の血中濃度及び CD19 陽性細胞数の平均値の推移

2.5.3.3.2　　HACA 産生

国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験に登録された 7 例において、ヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）の発現は認められなかった。また、FC 療法以外の治療法と本薬を併用している公表論文においても、HACA の発現は認められなかった（2.7.2.2.3 HACA 産生 参照）。

2.5.3.4　　臨床薬理のまとめ

1. 本薬は、B 細胞表面上に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により、B 細胞を傷害することで効果を示す。CLL は B 細胞性の悪性腫瘍であることから、本薬により腫瘍及び正常な B 細胞を傷害することで効果を示す。
2. 本薬の末梢血中濃度は、投与サイクルを重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇し、第 6 サイクルの投与後以降、減少する傾向にあった。
3. REACH 試験と IDEC-C2B8-CL1 試験で本薬の血中濃度の平均値を比較すると、第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 6 サイクル及び観察期間の推移はほぼ一致しており、また、各サイクルの最高血中濃度に大きな差異は認められなかったことから、本薬の薬物動態において国内外で差は認められなかった。
4. IDEC-C2B8-CL1 試験において、早期中止例 1 例を除く 6 例で第 2 サイクル本薬投与前に B 細胞（CD19 陽性細胞）が減少していることを確認した。
5. IDEC-C2B8-CL1 試験に登録された 7 例及び公表論文において、HACA の発現は認めなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

CD20 陽性の CLL に対する本薬の有効性評価について、CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の結果を評価資料として用いた。また、参考資料として、付録 2.7.3.6 に示した文献報告の結果についても検討した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

評価資料である CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の概略については 2.5.1.1 臨床試験の概略の項に示した。有効性評価の概要は以下のとおりである。

1. CLL8 試験（海外）

CLL8 試験は、未治療の CLL 患者を対象として、FC 療法と FCR 療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化臨床第 III 相試験である。

FC 療法を実施する群（FC 群）と FCR 療法を実施する群（FCR 群）に 1 : 1 でランダム化し、両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル投与した。

主要評価項目はランダム化から増悪、再発又は死亡までの期間（PFS）とし、副次的評価項目として、ランダム化から増悪、再発、新規 CLL 治療の開始又は死亡までの期間（無イベント生存期間（event-free survival、以下、EFS））、ランダム化から死亡までの期間（全生存期間（overall survival、以下、OS））、最初に完全奏効（CR）が確認されてから、増悪又は死亡までの期間（無病生存期間（disease-free survival、以下、DFS））、最初に奏効（CR、nPR、又は PR）が確認されてから、増悪又は死亡までの期間（以下、奏効期間）、ランダム化から CLL に対する新たな治療開始又は死亡までの期間（time to new CLL treatment、以下、TTNT）、治療期間における最良効果の全奏効率、治療終了時の奏効率、分子レベルでの完全寛解率及び部分寛解率、生物学的サブグループによる奏効率及び生存期間、治療に関連する有害事象の発現割合、医療経済効果、生活の質（quality of life、以下、QOL）を評価した。

目標症例数は 760 例とし、11 ヵ国、190 施設で、2003 年 7 月 21 日から開始された。

抗腫瘍効果は、National Cancer Institute（以下、NCI）Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準に基づき評価した。

なお、本申請においては、CLL8 試験の治験総括報告書（clinical study report、以下、CSR）の第 1 版の解析結果（2007 年 7 月 4 日の初回データカットオフ時のデータ）を評価資料とし、その後の追跡データによる解析結果（CSR 第 2 版、第 3 版、第 4 版）については、参考資料として扱った。

2. REACH 試験（海外）

REACH 試験は、既治療の CLL 患者を対象として、FC 療法と FCR 療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化臨床第 III 相試験である。

FC 療法を実施する群（FC 群）と FCR 療法を実施する群（FCR 群）に 1 : 1 でランダム化し、両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル投与した。

主要評価項目はランダム化から増悪、再発又は死亡までの期間（PFS）とし、副次的評価項目として、ランダム化から死亡までの期間（OS）、ランダム化から増悪、再発、新規 CLL 治療の開始又は死亡までの期間（EFS）、最初に完全奏効（CR）が確認されてから、増悪又は死亡までの期間（DFS）、最初に奏効（CR、nPR、又は PR）が確認されてから、増悪又は

死亡までの期間（奏効期間）、ランダム化から CLL に対する新たな治療開始又は死亡までの期間（TTNT）、治療期間における最良効果の全奏効率、治療終了時の奏効率、分子レベルでの奏効率、安全性プロファイル、薬物動態、サブグループ解析、医療経済効果、及び生活の質（QOL）を評価した。

目標症例数は 550 例とし、17 ヵ国、88 施設で、2003 年 7 月 18 日から開始された。

抗腫瘍効果は、NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準に基づき評価し、IRC により中央判定された。

なお本申請においては、REACH 試験の CSR 第 1 版の解析結果（2008 年 7 月 23 日の初回データカットオフ時のデータ）を評価資料とし、その後の追跡データによる解析結果（CSR 第 2 版、第 3 版）については、参考資料として扱った。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験は、未治療の CLL 患者を対象として、国内における FCR 療法の忍容性と安全性、及び有効性を確認することを目的とした、オープンラベル、多施設共同、非ランダム化臨床第 II 相試験である。

治療方法は、CLL8 試験の FCR 群に準じて、28 日を 1 サイクルとし、FCR 療法を 6 サイクル実施した。

有効性の主要評価項目は FCR 療法の奏効率とし、副次的評価項目として完全奏効率、試験治療開始時からの PFS 及び試験治療開始時から 1 年間の無増悪生存率、及び試験治療開始時からの OS 及び試験治療開始時から 1 年間の全生存率を検討した。

目標症例数は 6 例として、日本国内 6 施設で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から開始された。

抗腫瘍効果は、CLL8 試験の基準に準じて、NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準に基づき評価した。

2.5.4.2　患者背景

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した。CLL8 試験と REACH 試験において、FC 群と FCR 群の間で人口統計学的特性に大きな差はなかった。

IDEC-C2B8-CL1 試験は登録症例数が 7 例であり、CLL8 試験（810 例）及び REACH 試験（552 例）と比較して少ないため、患者背景を直接比較することはできないが、男女比や年齢といった人口統計学的特性はほぼ同等であると考えられた。原疾患の状況については、IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8 試験及び REACH 試験の間で一部異なっており、特に Binet 分類については、CLL8 試験及び REACH 試験では病期 B の症例が過半数（CLL8 試験の FC 群 63%、FCR 群 64%、REACH 試験の FC 群 58%、FCR 群 60%）であったことに対し、IDEC-C2B8-CL1 試験では病期 B の症例は 2 例（28.6%）であり、病期 C の症例が 5 例（71.4%）であった。

2.5.4.3　有効性の評価

FCR 療法の有効性について、CLL8 試験及び REACH 試験の主要評価項目である PFS の結果より検討した（表 2.5.4.3-1）。CLL8 試験及び REACH 試験ともに、FC 群と比較して FCR 群で有意な PFS の延長が認められ、増悪又は死亡のリスクが低下した。長期追跡結果も同様の結果であり、未治療及び既治療の CLL 患者に対する本薬の有効性が認められた。

なお、IDEC-C2B8-CL1 試験では、追跡期間が短く、全例で増悪又は死亡が認められなかったため、1 年 PFS 率は 100%であり、PFS 中央値未到達のため、PFS について CLL8 試験及び REACH 試験と比較できなかった。

表 2.5.4.3-1　　各試験の PFS

試験番号（解析対象）	PFS 中央値（day）（95%信頼区間）		ハザード比（95%信頼区間）	p 値[*1]
	FC 群	FCR 群		
CLL8 試験（ITT）[*2] Investigator 評価	981.0（835; 1069）	1212.0（1098; - ）	0.56（0.43; 0.72）	<0.0001
REACH 試験（ITT）[*3] Investigator 評価	627.0（550; 731）	932.0（792; 1161）	0.65（0.51; 0.82）	0.0002
REACH 試験（ITT）[*3] IRC 評価	660.0（556; 735）	813.0（670; 947）	0.76（0.60; 0.96）	0.0218
IDEC-C2B8-CL1 試験（FAS）[*4]	-	未到達（ - ; - ）	-	-
長期追跡結果				
CLL8 試験（ITT）[*5] Investigator 評価	998.0（886; 1129）	1703.0（1543; 1853）	0.57（0.48; 0.67）	<0.0001
REACH 試験（ITT）[*6] Investigator 評価	683.0（554; 797）	969.0（809; 1195）	0.66（0.54; 0.80）	<0.0001

*1　log-rank 検定
*2　追跡期間中央値 20.7 ヵ月
*3　追跡期間中央値 25.3 ヵ月
*4　追跡期間中央値 324.0 日
*5　追跡期間中央値 66.4 ヵ月
*6　追跡期間中央値 72.0 ヵ月
参照： 表 2.7.3.3.2.1-1。

日本人の CLL 患者に対する本薬の有効性は、IDEC-C2B8-CL1 試験の主要評価項目である奏効率を用いて検討した（表 2.5.4.3-2）。

IDEC-C2B8-CL1 試験の全奏効率は 71.4%（95%信頼区間 29.0~96.3%）であり、同じ未治療の CLL 患者を対象としている CLL8 試験の FCR 群及び FC 群の全奏効率（86.1% vs. 72.7%）よりも低かった。ただし、IDEC-C2B8-CL1 試験の症例数は 7 例であり、95%信頼区間は 29.0~96.3%と幅広いことから、有効性を直接比較することは困難であった。

表 2.5.4.3-2　　各試験の治療終了時奏効率

	CLL8 試験		REACH 試験（Investigator 評価）		REACH 試験（IRC 評価）		IDEC-C2B8-CL1 試験
	FC 群	FCR 群	FC 群	FCR 群	FC 群	FCR 群	FCR 療法
症例数	407 例	403 例	276 例	276 例	276 例	276 例	7 例
全奏効率 (95%信頼区間)	72.7% (68.1; 77.0)	86.1% (82.3; 89.3)	52.9% (46.8; 58.9)	63.4% (57.4; 69.1)	44.6% (38.6; 50.6)	54.3% (48.3; 60.3)	71.4% (29.0;96.3)
完全奏功 (95%信頼区間)	17.2% (13.7; 21.2)	36.0% (31.3; 40.9)	9.1% (5.9; 13.1)	13.8% (9.9; 18.4)	1.8% (0.6; 4.2)	6.2% (3.6; 9.7)	14.3% (0.4;57.9)
部分奏効[*1] (95%信頼区間)	55.5% (50.6; 60.4)	50.1% (45.1; 55.1)	43.8% (37.9; 49.9)	49.6% (43.6;55.7)	42.8% (36.8; 48.8)	48.2% (42.2; 54.3)	57.1% (18.4; 90.1)
不変 (95%信頼区間)	7.6% (5.2; 10.6)	4.7% (2.9; 7.3)	21.7% (17.0; 27.1)	19.6% (15.1; 24.7)	24.6% (19.7; 30.2)	22.5% (17.7; 27.9)	14.3% (0.4; 57.9)
増悪 (95%信頼区間)	7.6% (5.2; 10.6)	3.5% (1.9; 5.8)	10.9% (7.5; 15.2)	6.5% (3.9; 10.1)	14.5% (10.6; 19.2)	10.5% (7.2; 14.7)	0% (0.0; 41.0)
不明/評価不能	12.0%	5.7%	14.5%	10.5%	16.3%	12.7%	14.3%

*1　部分奏効（PR）は、結節性部分奏効（nPR）を含む。
参照： 表 2.7.3.3.2.3-1。

IDEC-C2B8-CL1 試験に登録された 7 例の経過を個別に検討すると、第 6 サイクルまで治療を完了した 5 例は、全例で奏効を認めた。奏効に至らなかった 2 例は、いずれも有害事象の発現により治療が完了できなかった症例であり、そのうちの 1 例は、第 1 サイクルの本薬投与中に重篤な有害事象（洞結節機能不全）を発現し、試験治療の継続が困難と判断され、効果判定をせずに中止したため、評価不能（not evaluable、以下、NE）と判定された。残りの 1 例は、第 4 サイクルまで投与を完了した後、血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）の発現により試験治療を中止した。本症例は、試験治療中止後（投与開始 4 ヵ月後）の効果判定において、リンパ節腫大の消失及びリンパ球数の減少を認めたが、白血球数、血小板数、及びヘモグロビンのいずれの臨床検査値も回復しなかったことから、不変（stable disease、以下、SD）と判定された。当該症例は第 1 サイクルから FCR 療法に関連する grade 3/4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少）が発現し、第 3 サイクル以降、FC 療法の投与量が減量されていた。これらの症例は規定の治療が完了できなかったことが奏効に至らなかった原因の 1 つと考えられた。なお、IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に CLL の増悪は認められなかった。

OS についても、CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験で検討した（表 2.5.4.3-3）。

未治療 CLL 患者を対象とした CLL8 試験では FCR 群で有意な OS の延長が認められ、死亡のリスクが低下したが、既治療 CLL 患者を対象とした REACH 試験では、OS に有意差は認められなかった。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、追跡期間が短く、全例で死亡が認められなかったため、1 年 OS 率は 100%であり、OS 中央値未到達のため、OS について CLL8 試験及び REACH 試験と比較できなかった。

表 2.5.4.3-3　　各試験の OS

試験番号（解析対象）	OS 中央値（day）（95%信頼区間）		ハザード比（95%信頼区間）	p 値[*1]
	FC 群	FCR 群		
CLL8 試験（ITT）[*2]	未到達（ - ; - ）	未到達（ - ; - ）	0.64（0.41; 1.00）	0.0427
REACH 試験（ITT）[*3]	1580.0（1408; - ）	未到達（ - ; - ）	0.83（0.59; 1.17）	0.2874
IDEC-C2B8-CL1 試験（FAS）[*4]	-	未到達（ - ; - ）	-	-
長期追跡結果				
CLL8 試験（ITT）[*5]	2613.0（2354; - ）	未到達（2745; - ）	0.68（0.54; 0.86）	0.0010
REACH 試験（ITT）[*6]	2056.0（1883; 2344）	2167.0（1898; 2438）	0.94（0.74; 1.19）	0.5976

*1　log-rank 検定
*2　追跡期間中央値 20.7 ヵ月
*3　追跡期間中央値 25.3 ヵ月
*4　追跡期間中央値 324.0 日
*5　追跡期間中央値 66.4 ヵ月
*6　追跡期間中央値 72.0 ヵ月
参照： 表 2.7.3.3.2.2-1。

2.5.4.3.1　　CLL8 試験における PFS の評価方法について

CLL8 試験は、CLL の国際的ガイドラインである 1996 年版 NCI-WG ガイドライン [20]に従って有効性が評価された。1996 年版 NCI-WG ガイドラインでは、身体検査によるリンパ節腫大、肝腫大・脾腫の評価、血球検査及び骨髄から評価すると規定されているが、CT スキャンを用いた効果判定は規定されていない。

また、PFS を主要評価項目とする二重盲検化されていない臨床試験において、independent review の実施が記載された「Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV.3)」[21]の公表時期は 2008 年であり、CLL8 試験開始（最初の患者の登録：2003 年 7 月 21 日）後であった。

このような状況から、CLL8 試験では第三者による IRC 評価は計画されなかったが、非盲検下で実施された CLL8 試験における PFS の結果の頑健性を確認するため、CLL8 試験のスポンサーである F. Hoffmann-La Roche Ltd 社と、日本における承認申請者である全薬工業株式会社により、以下のとおり、CLL8 試験における評価者バイアスを検討した。

1. CLL8 試験における主観的評価項目の評価者バイアスを低減させるため、治験関係者に対して行われた方策

1996 年版 NCI-WG ガイドラインにおいて、評価者バイアスが入ると考えられる CT スキャンは、CLL の効果判定において必須と規定されていなかったことから、治験関係者に対して行われた特別な評価者バイアスを低減させるための方策はなかった。

2. CLL8 試験に用いられた CT スキャンの事後的な第三者による評価

CLL8 試験では CT スキャンは臨床的に検査が必要と判断された場合のみ実施されていたため、CT 画像は収集されなかった。そのため、全薬工業株式会社において、CT スキャンの事後的な第三者による評価を検討したが、実施できなかった。

3. 感度解析

CLL8 試験の評価者バイアスを検討するために、事後的な感度解析を実施した。感度解析は、CLL8 試験のスポンサーである F. Hoffmann-La Roche Ltd 社と、日本における承認申請者である全薬工業株式会社により、それぞれ実施した。

(1)　F. Hoffmann-La Roche Ltd 社による感度解析

F. Hoffmann-La Roche Ltd 社により感度解析が実施された

1)　PFS の Worst-Case analysis

患者が来院しなかった等の理由で、増悪又は死亡の日付が直前の評価日から著しく離れている場合は、増悪又は死亡の日付を、増悪又は死亡が認められた時点の直前の評価日+1 日に置き換えて解析する Worst-Case analysis が計画された。Worst-Case analysis の結果、FCR 群は FC 群と比較して、増悪又は死亡のリスクが 43%減少した（非調整ハザード比 0.57、95%CI：0.44, 0.73、$p < 0.0001$）。主要評価項目の PFS の結果と相違がないことから、PFS の頑健性が確認された。

2)　シミュレーションを利用した感度解析（5.3.5.4-2 Clinical Study Report Addendum 参照）。

IRC でレビューされた過去に適応拡大のために実施されたその他の臨床試験（B-NHL に対して RCVP 療法と CVP 療法を比較した海外第 II 相試験、M39021）において、investigator 評価で PFS のイベントと評価したが IRC では PFS のイベントと評価されなかった症例は、両群ともに 44%であった。

そこで、CLL8 試験の施設で PFS のイベントと評価されたが IRC によって棄却される確率が、FC 群で FCR 群と比較して相対的に最大 50%高くなる、又は investigator 評価では PFS のイベントと評価されなかったが IRC で PFS のイベントと評価される確率が、FCR 群で FC 群と比較して相対的に最大 50%高くなると仮定し、investigator 評価が IRC で変更になった場合の両群の PFS のハザード比をシミュレーションにより検討した。

シミュレーションの結果、FC 群の PFS のイベント数を相対的に減少、又は FCR 群の PFS のイベント数を相対的に増加させたとしても、FC 群に対して FCR 群で PFS が有意に延長し、ハザード比は主要評価項目の結果と異なる結果は示されなかった。

Investigator 評価で FCR 群が有利に評価され、IRC 評価で棄却されたと仮定しても、IRC 評価による結論と investigator 評価による結論は一致した。

(2)　全薬工業株式会社による感度解析

F. Hoffmann-La Roche Ltd 社により実施された感度解析に追加して、全薬工業株式会社にて FC 群のイベント評価を保守的に扱う解析及びランドマーク解析を実施した（5.3.5.4-1 慢性リンパ性白血病に対する IDEC-C2B8 の臨床試験（IDEC-C2B8-CL1 試験、CLL8 試験及び REACH 試験）の事後解析 解析報告書 参照）。

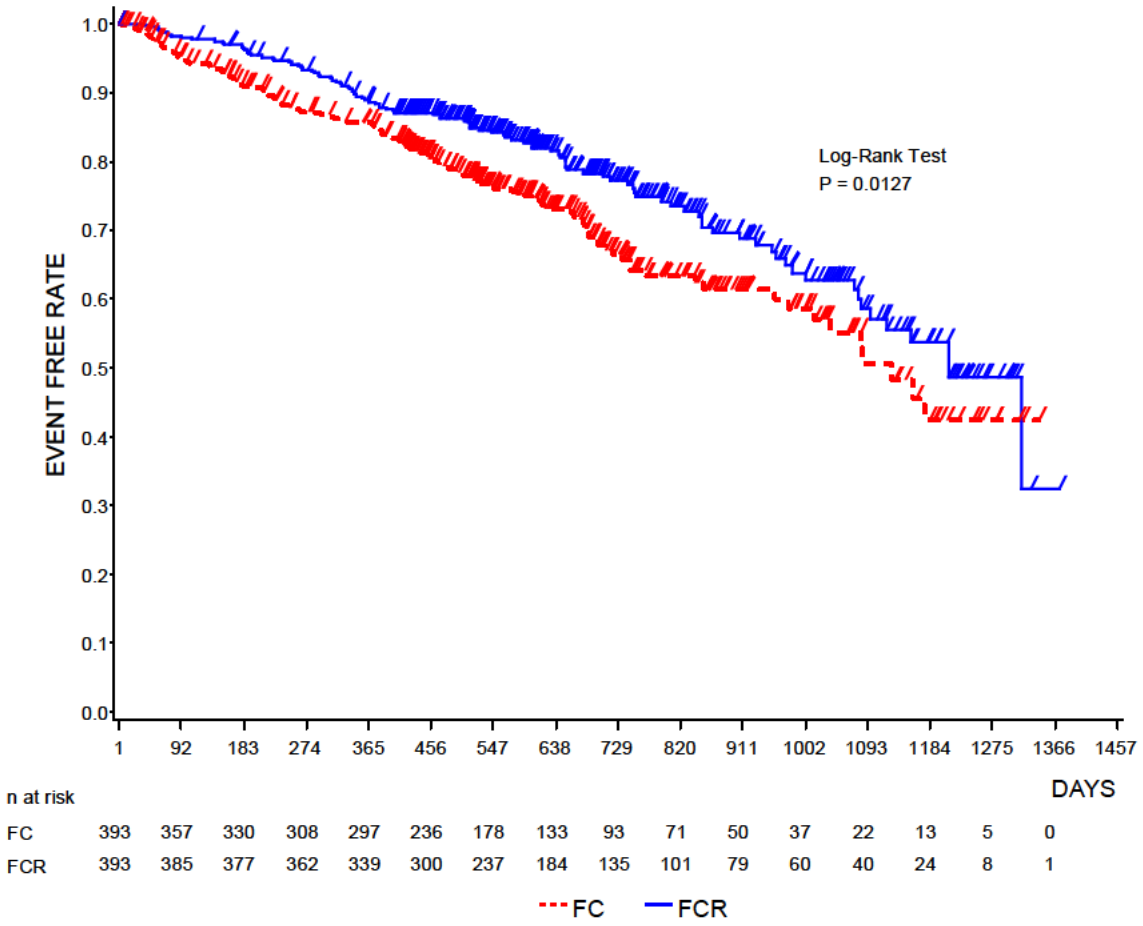
1)　CLL8 試験の FC 群において主観的検査で PD と評価された症例を censor として扱う感度解析

1996 年版 NCI Sponsored Working Group on CLL のガイドラインでは、表 2.5.4.3.1-1 の基準に 1 つ以上当てはまる場合にイベントと評価される。この基準のうち 1 及び 2 は、CT スキャン又は触診による主観的な評価であるため、CLL8 試験の FC 群について、客観的な基準である 3 から 5 の基準に 1 つ以上当てはまる場合のみイベントとし、主観的な基準である 1 及び 2 の基準で PD と評価された症例は censor とする保守的な感度解析を実施した。FCR 群については 1 から 5 の基準に 1 つ以上当てはまる場合にイベントとした。

表 2.5.4.3.1-1　1996 年版 NCI Sponsored Working Group on CLL のガイドラインの評価基準

以下の 1 つ以上に当てはまる場合は PFS のイベントと評価する。
1. 2 つ以上のリンパ節腫大の直径の積和が 50%以上増加（リンパ節腫大の 1 つ以上が 2 cm 以上）。若しくは、大きさに係わらず、触知できる新たなリンパ節腫大、又は新たなリンパ節外病変が出現。
2. 触診、又は CT 撮影により、肝臓及び／又は脾臓の大きさが 50%以上増加。若しくは、以前に存在しなかった触知できる肝腫大、又は脾腫が出現。
3. 末梢血リンパ球の絶対数が 5×10^3 /μL 以上、かつ以前から 50%以上増加する。
4. より悪性度の高い組織型への形質転換。（例えば、リヒター症候群、又は 55%を超える前リンパ球を伴う前リンパ球性白血病等）
5. 死亡（理由は問わない）

感度解析の結果は、FC 群の PFS が 1129 日（95%信頼区間：1015, -）、FCR 群が 1212 日（95%信頼区間：1098, -）であり、保守的な解析においても FCR 群で有意に PFS が延長した（Log-rank 検定、p = 0.0127）（図 2.5.4.3.1-1、表 2.5.4.3.1-2）。FC 群はリンパ球数増加により増悪（progression disease、以下、PD）と評価された症例が多かった（表 2.5.4.3.1-3）。



参照：5.3.5.4-1　図 5.1.1-1。

図 2.5.4.3.1-1　CLL8 試験の FC 群において主観的検査で PD と評価された症例を censor として FCR 群と比較した感度解析（ITT）

表 2.5.4.3.1-2　CLL8 試験の FC 群において主観的評価で PD と評価された症例を censor として FCR 群と比較した感度解析（ITT）

	FC 群（n=407）	FCR 群（n=403）
イベント発生例数	114 例（28.0%）	102 例（25.3%）
イベント未発生例数	293 例（72.0%）	301 例（74.7%）
PFS 期間（日）		
中央値	1129	1212
95%信頼区間[*1]	（1015, -）	（1098, -）
範囲	1.0 - 1343	1.0 - 1372
p 値（Log-rank test）	0.0127	
ハザード比（FC 群に対する比）[*2]	0.71	
95%信頼区間	(0.54, 0.93)	
p 値（Wald Test）	0.0127	

*1 Linear model
*2 Age (years) at Randomization, Gender (Female/Male), Binet Stage 3 (Binet A, B/Binet C), Binet Stage 4 (Binet B, C/Binet A), Time From 1st Diag. (6-<12/not 6-<12), Time From 1st Diag. (12-<24/not 12-<24), Time From 1st Diag.(>=24/not >=24)で調整した値
参照：5.3.5.4-1　表 5.1.1-1。

表 2.5.4.3.1-3　CLL8 試験の FC 群の主観的検査で PD と評価された症例を censor とした場合の FC 群と FCR 群のイベントの内訳（ITT）

	FC 群（n=407）	FCR 群(n=403)
イベント発生例数	114 例（28.0%）	102 例（25.3%）
イベントの種類		
腫瘍増大、肝腫大・脾腫（ガイドライン基準 1、2[*1]）	0 例	66 例
リンパ球数増加による PD（ガイドライン基準 3[*1]）	73 例	16 例
組織学的転換（ガイドライン基準 4[*1]）	8 例	3 例
死亡（ガイドライン基準 5[*1]）	33 例	17 例

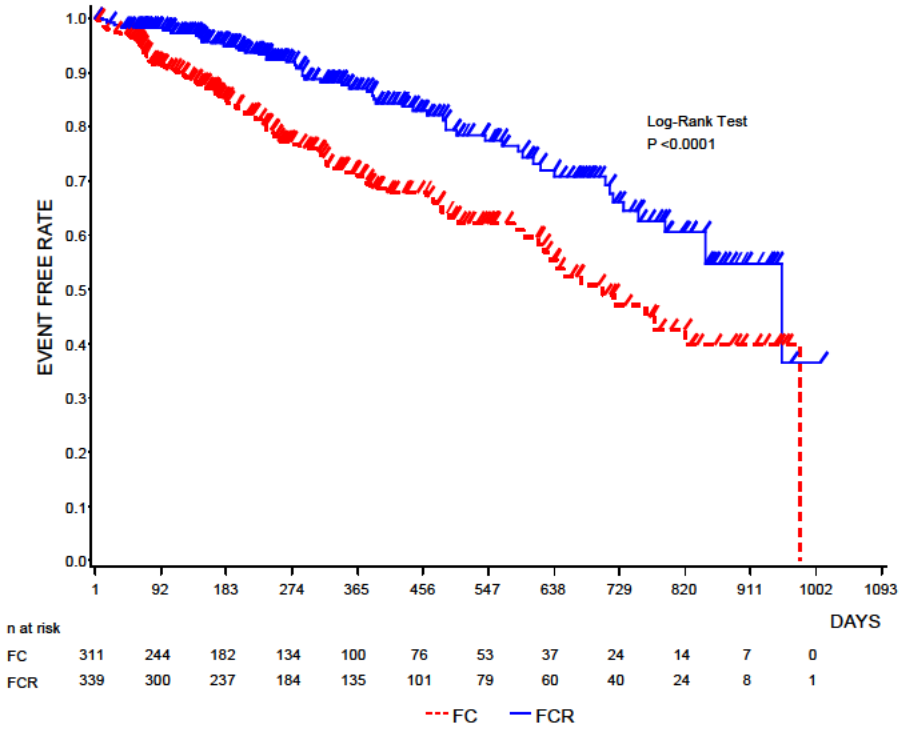
*1 表 2.5.4.3.1-1 の 1996 年版 NCI Sponsored Working Group on CLL のガイドライン評価基準の番号を示す。
参照：5.3.5.4-1　表 5.1.1-2。

2)　早期に脱落した症例を除いた PFS のランドマーク解析

CLL8 試験において、早期に脱落した症例を除いた PFS のランドマーク解析を行った。CLL8 試験は、ランダム化後 1 年間はイベント発生以外の要因による脱落と比較してイベント発生による脱落が多いことから、イベント評価によるバイアスを最小化するために、ランダム化後 365 日時点をランドマークとし、その時点で脱落が認められていない患者を対象として、FC 群と FCR 群の PFS の比較を行った。

ランダム化後 365 日未満の脱落症例を除いた、FC 群 312 例、FCR 群 340 例のランドマーク解析の結果、FC 群の PFS が 705 日（95%信頼区間：624, 979）、FCR 群が 954 日（95%信頼区間：848, -）であり、早期に脱落した症例を除いた PFS 解析においても FCR 群で有意に PFS が延長した（Log-rank 検定、$p < 0.0001$）（図 2.5.4.3.1-2、表 2.5.4.3.1-4）。

なお、ランダム化後 6 ヵ月間（169 日未満）の脱落症例を除いたランドマーク解析においても、ランダム化後 365 日未満の脱落症例を除いた解析と同様の結果（p=0.0002）であった。



参照：5.3.5.4-1　図 5.1.2-2。

図 2.5.4.3.1-2　CLL8 試験のランダム化後 365 日時点の PFS のランドマーク解析の結果（ITT）

表 2.5.4.3.1-4　CLL8 試験のランダム化後 365 日時点の PFS のランドマーク解析の結果（ITT）

	FC 群（n=312）	FCR 群（n=340）
イベント発生例数	91 例（29.2%）	58 例（17.1%）
イベント未発生例数	221 例（70.8%）	282 例（82.9%）
PFS 期間（日）		
中央値	705	954
95%信頼区間*1	(624, 979)	(848, -)
範囲	1.0 - 979	1.0 - 1008
p 値（Log-rank test）	< 0.0001	
ハザード比（FC 群に対する比）*2	0.47	
95%信頼区間	(0.34, 0.66)	
p 値（Wald Test）	<0.0001	

*1 Linear model
*2 Age (years) at Randomization, Gender (Female/Male), Binet Stage 3 (Binet A, B/Binet C), Binet Stage 4 (Binet B, C/Binet A), Time From 1st Diag. (6-<12/not 6-<12), Time From 1st Diag. (12-<24/not 12-<24), Time From 1st Diag.(>=24/not >=24)で調整した値

参照：5.3.5.4-1　表 5.1.2-2。

4.　REACH 試験の investigator 評価と IRC 評価の PFS 判定の一致率の確認

CLL における評価者間の評価の同等性を検討する目的で、CLL8 試験と同時期に同じ評価基準を用いて実施され、IRC 評価が行われた REACH 試験について、investigator 評価と IRC 評価の同等性を検討した。

(1)　REACH 試験の investigator 評価と IRC 評価の PFS 判定の比較

Investigator 評価及び IRC 評価において「イベント未発生」又は「イベント発生」の判定が一致している場合に「判定一致」と定義し、PFS 判定を比較した。Investigator 評価と IRC 評価の一致率は、FC 群で 87.7%、FCR 群で 88.8%であった（表 2.5.4.3.1-5）。

表 2.5.4.3.1-5　Investigator 評価及び IRC 評価の PFS 判定の比較

	FC 群 （n=276）	FCR 群 （n=276）
判定一致		
イベント未発生例数 （Investigator 評価及び IRC 評価）	106 例（38.4%）	126 例（45.7%）
イベント発生例数 （Investigator 評価及び IRC 評価）	136 例（49.3%）	119 例（43.1%）
合計	242 例（87.7%）	245 例（88.8%）
判定不一致		
イベント発生例数（Investigator 評価のみ）	22 例（8.0%）	13 例（4.7%）
イベント発生例数（IRC 評価のみ）	12 例（4.3%）	18 例（6.5%）
合計	34 例（12.3%）	31 例（11.2%）

参照：5.3.5.4-1　表 5.2.1-1。

(2)　REACH 試験の PD 判定の時期を考慮した比較

PD 判定の時期を考慮した PFS の判定の比較を行った。REACH 試験の評価は、最短で 1 ヵ月毎に実施されているため、investigator 評価及び IRC 評価で PD と判定された症例は、それぞれの判定時期が 30 日以内の場合のみ「判定一致」とした。しかし、一方が PD、他方が死亡によるイベント発生と判定した場合は「判定不一致」とした。

PD の判定時期を考慮した investigator 評価と IRC 評価の一致率は、FC 群で 69.9%、FCR 群で 67.8%であった（表 2.5.4.3.1-6）。

表 2.5.4.3.1-6　PD の判定時期を考慮した investigator 及び IRC の PFS 判定の比較

	FC 群 （n=276）	FCR 群 （n=276）
判定一致		
イベント未発生例数（Investigator 評価及び IRC 評価）	106 例（38.4%）	126 例（45.7%）
死亡例数（Investigator 評価及び IRC 評価）	20 例（7.2%）	20 例（7.2%）
PD 例数（Investigator と IRC の判定時期が 30 日以内）	67 例（24.3%）	41 例（14.9%）
合計	193 例（69.9%）	187 例（67.8%）
判定不一致		
PD 例数（IRC 判定日が investigator 判定日より 31 日以上前）	30 例（10.9%）	40 例（14.5%）
PD 例数（IRC 判定日が investigator 判定日より 31 日以上後）	8 例（2.9%）	4 例（1.4%）
PD（Investigator 評価）、イベント未発生（IRC 評価）例数	28 例（10.1%）	17 例（6.2%）
PD（IRC 評価）、イベント未発生（Investigator 評価）例数	12 例（4.3%）	18 例（6.5%）
PD（Investigator 評価）、死亡（IRC 評価）例数	5 例（1.8%）	10 例（3.6%）
PD（IRC 評価）、死亡（Investigator 評価）例数	0 例（0%）	0 例（0%）
合計	83 例（30.1%）	89 例（32.2%）

参照：5.3.5.4-1　表 5.2.2-1。

以上の検討の結果、主要評価項目の investigator 評価を用いた全期間の PFS 解析と同様に、感度解析においても FCR 群で PFS の有意な延長を認めた。また、CLL8 試験と同時期に同じ基準を用いて実施された REACH 試験における investigator 評価と IRC 評価の結果の一致率が高かったことから、CLL8 試験においても評価者間で大きな評価の相違は認められないと考えられる。

また、最新版の NCI-WG ガイドライン（2008 年度版）[2)]においては「リンパ節腫大の進行はしばしば身体検査によって発見されるため、CT スキャンは CLL の進行や再発の判断に追加情報を与えない。従って、CLL 進行を検出するための CT スキャンは医師の裁量で行う。」と記載され、現在においても一般臨床では CT スキャンは必須とされず、臨床試験のみに限られていることから、CT スキャンの結果が CLL の増悪判定に及ぼす影響は低いと考える。

以上より、1996 年版 NCI Sponsored Working Group on CLL のガイドラインにおいて CLL 患者の効果判定に CT スキャンが規定されていなかったことから、CLL8 試験では IRC 評価が実施されなかったが、事後的な感度解析の結果においても主要評価項目と結果に相違を認めなかったこと、及び同時期に実施された REACH 試験においても investigator 評価と IRC 評価で高い一致率が認められたことから、CLL8 試験の investigator 評価を用いた PFS の結果は頑健性があると考える。

2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性

2.5.4.4.1　外因性要因

本薬は静脈内投与製剤であり、気候、文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限は必要ないと考えられるため、本薬の有効性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

2.5.4.5　有効性のまとめ

海外で実施された、未治療 CLL 患者を対象とした CLL8 試験及び既治療 CLL 患者を対象とした REACH 試験において、FC 群と比較して、FCR 群で主要評価項目である PFS の有意な延長が認められた。また、副次的評価項目について、REACH 試験においては OS に有意な差は認められなかったものの、CLL8 試験、REACH 試験ともに、無イベント生存期間、CLL に対する新たな治療開始又は死亡までの期間、及び奏効期間は FCR 群で有意に延長しており、試験治療終了時の全奏効率も FCR 群が有意に高かったことから、未治療、既治療に関わらず、CLL に対する本薬の有効性が示された。

日本人 CLL 患者に対する本薬の有効性は、未治療 CLL 患者を対象とした IDEC-C2B8-CL1 試験で検討された。主要評価項目である全奏効率は 71.4%（95%信頼区間 29.0~96.3%）であり、同じ未治療の CLL 患者を対象としている CLL8 試験の FCR 群（86.1%）及び FC 群（72.7%）の全奏効率よりも低かった。ただし、IDEC-C2B8-CL1 試験の症例数は 7 例であり、95%信頼区間は 29.0~96.3%と幅広いことから、有効性を CLL8 試験と直接比較することは困難であったが、IDEC-C2B8-CL1 試験で 6 サイクルの FCR 療法を完遂した 5 例は全例で奏効を認めており、また、7 例全例で試験期間中の増悪及び死亡が認められなかったことから、日本人の未治療 CLL 患者に対する FCR 療法は有効であると考えられた。

公表文献においては、様々な抗悪性腫瘍剤と本薬の併用療法の臨床試験の結果が報告されており、各試験で、本薬を含む併用療法の有効性が報告されている。これらの報告を元に、海外の CLL の治療ガイドラインでは、本薬を含む治療法が推奨されている。また、現在開発中の新規薬剤と本薬の併用療法についても、多くの有効性が報告されている。

2.5.5　安全性の概括評価

未治療及び既治療の CLL に対する安全性は、海外で実施された CLL8 試験及び REACH 試験と、国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験の成績に基づいて評価した。

安全性の評価として、全有害事象（臨床検査値異常を含む）の重症度及び発現頻度を評価した。本薬に特徴的な有害事象である「血液およびリンパ系障害」、infusion reaction（infusion related reaction を含む）の頻度及び重症度のほかに、本薬の主作用である B 細胞枯渇に伴う感染症、二次性悪性腫瘍の発現、B 型肝炎、臨床検査値異常、並びに、CLL に特徴的な有害事象として、溶血性貧血及び腫瘍崩壊症候群についても評価した。

CLL8 試験では、試験治療開始後から試験治療終了の 28 日後までの間に発現した全ての grade 3 又は grade 4 の有害事象が収集された。さらに、試験治療開始後から試験治療終了の 1 年後又は新たな CLL に対する治療の開始までの間に発現した全ての重篤な有害事象の種類、及び期間に関係なく、試験治療に関連性があると考えられる全ての重篤な有害事象を収集した。臨床検査値異常は、臨床症状を伴い、治験薬の変更を行った場合又は併用療法の変更が必要な場合のみ有害事象として収集した。

REACH 試験では、試験治療開始後から試験治療終了の 28 日後までの間に発現した全ての有害事象が収集された。また、試験治療開始後から試験治療終了の 1 年後又は新たな CLL に対する治療の開始までの間に発現した全ての重篤な有害事象の種類、及び期間に関係なく、試験治療に関連性があると考えられる全ての重篤な有害事象を収集した。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、第 1 サイクルの本薬投与日から試験終了日までに発生した有害事象を収集した。臨床検査値異常について、血球検査の異常は全ての事象を収集したが、生化学検査、免疫グロブリン検査、B 細胞・T 細胞検査の異常値については、grade 3 又は grade 4 に該当する場合等、あらかじめ治験実施計画書に規定された項目（表 2.7.4.1.1.2-3 参照）に該当すると判断された場合のみ収集した。

有害事象名等の読み替えについては、CLL8 試験は Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（以下、MedDRA），version 10.1、REACH 試験は MedDRA, version 11.0、IDEC-C2B8-CL1 試験では ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）、version 19.1 を使用した。

重症度の判定は、CLL8 試験及び REACH 試験は NCI Common Toxicity Criteria（以下、CTC）version 2.0、IDEC-C2B8-CL1 試験は有害事象共通用語規準 ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2012 年 11 月 20 日）を用いて判定した。

いずれの試験も、治験薬が 1 回以上投与された症例が安全性評価対象に含められ、CLL8 試験は 793 例（FC 群 396 例、FCR 群 397 例）、REACH 試験は 546 例（FC 群 272 例、FCR 群 274 例）、IDEC-C2B8-CL1 試験は 7 例を対象に安全性を評価した。

2.5.5.1　治験薬の投与状況

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験は、1 サイクルを 28 日間として、6 サイクルの試験治療を実施した。CLL8 試験及び REACH 試験の FCR 群及び IDEC-C2B8-CL1 試験では、本薬を第 1 サイクルの FC 療法開始の前日に 375 mg/m^2、第 2～第 6 サイクルの FC 療法開始日に 500 mg/m^2 投与した。第 3 サイクル終了後に効果判定を行い、奏効（完全奏功（complete response、以下、CR）又は部分奏効（partial response、以下、PR））が認められた症例はその後の試験治療を継続したが、増悪（PD）が認められた症例はその時点で試験治療を中止し、不変（SD）の症例は、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の意向を考慮した上で、試験治療の継続を判断した。

各試験の治療サイクル数毎の症例数を表 2.5.5.1-1 に示す。全 6 サイクルの治療を完了した症例の割合は、CLL8 試験、REACH 試験ともに FCR 群と比較して FC 群で低く、その理由は主に増悪、又は同意撤回により試験治療を中止した症例が FC 群で多かったためであった。IDEC-C2B8-CL1 試験では、1 例が第 1 サイクルに重篤な有害事象（洞結節機能不全）を発現し、本薬を 366 mg（規定量の 57%）投与した時点で投与を中止し、他の 1 例は grade 4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）の発現により、第 5 サイクルの本薬投与が治験実施計画書に定めた本薬投与延期可能期間を超過したため試験を中止した。

表 2.5.5.1-1　　治療サイクル数毎の症例数

投与サイクル数	CLL8 試験		REACH 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
	FC 群 N = 396	FCR 群 N = 397	FC 群 N = 272	FCR 群 N = 274	FCR 療法 N = 7
1	396 例（100.0%）	397 例（100.0%）	272 例（100.0%）	274 例（100.0%）	7 例（100.0%）
2	366 例（92.4%）	384 例（96.7%）	251 例（92.3%）	262 例（95.6%）	6 例（85.7%）
3	342 例（86.4%）	364 例（91.7%）	236 例（86.8%）	250 例（91.2%）	6 例（85.7%）
4	313 例（79.0%）	342 例（86.1%）	209 例（76.8%）	228 例（83.2%）	6 例（85.7%）
5	289 例（73.0%）	317 例（79.8%）	197 例（72.4%）	212 例（77.4%）	5 例（71.4%）
6	273 例（68.9%）	299 例（75.3%）	167 例（61.4%）	185 例（67.5%）	5 例（71.4%）

参照：表 2.7.4.1.2-1、表 2.7.4.1.2-6、表 2.7.4.1.2-11 より作成。

2.5.5.2　安全性情報の概要

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の安全性情報の概要を表 2.5.5.2-1 に示す。

表 2.5.5.2-1　　安全性情報の概要

安全性	CLL8 試験		REACH 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
	FC 群 N = 396	FCR 群 N = 397	FC 群 N = 272	FCR 群 N = 274	FCR 療法 N = 7
観察期間中央値	20.1 ヵ月	21.9 ヵ月	24.2 ヵ月	27.2 ヵ月	324.0 日
全有害事象	－*	－*	260 例（96%）	270 例（99%）	7 例（100%）
Grade 3/4 の有害事象	246 例（62%）	304 例（77%）	200 例（74%）	219 例（80%）	2 例（29%）
重篤な有害事象	162 例（41%）	182 例（46%）	130 例（48%）	137 例（50%）	1 例（14%）
治療中止の原因となった有害事象	70 例（18%）	71 例（18%）	69 例（25%）	72 例（26%）	2 例（29%）
投与中断又は変更の原因となった有害事象	80 例（20%）	133 例（34%）	105 例（39%）	141 例（51%）	3 例（43%）
死亡	47 例（12%）	33 例（8%）	68 例（25%）	62 例（23%）	0 例（0%）
治療関連死	8 例（2%）	6 例（2%）	14 例（5%）	19 例（7%）	0 例（0%）

*　CLL8 試験では、grade 3 未満の有害事象は収集していない。
参照：表 2.7.4.1.1.2-2、表 2.7.4.2.1.1-1、表 2.7.4.2.1.1-4、表 2.7.4.2.1.1-8、2.7.4.2.1.2、表 2.7.4.2.1.2-1、2.7.4.2.1.3、2.7.4.2.1.4.2、2.7.4.2.1.4.3、5.3.5.1-1　Table 39、5.3.5.1-5　Table 48 より作成。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

1. CLL8 試験（海外）

CLL8 試験では、grade 3 又は grade 4 の有害事象のみ収集されたため、grade 1 又は grade 2 の有害事象は重篤な有害事象を除いて収集されなかった。そのため、以下は grade 3 又は grade 4 の有害事象について示す。

Grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合は、FCR 群（77%（304 例/397 例））が、FC 群（62%（246 例/396 例））よりも高かった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ球系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。

「血液およびリンパ球系障害」の発現割合は、FCR 群（57%（228 例/397 例））が、FC 群（41%（161 例/396 例））より高かった。これは好中球減少症（FC 群 19%（75 例/396 例）、FCR 群 30%（119 例/397 例））、白血球減少症（FC 群 12%（46 例/396 例）、FCR 群 23%（93 例/397 例））、発熱性好中球減少症（FC 群 6%（22 例/396 例）、FCR 群 9%（37 例/397 例））、汎血球減少症（FC 群 1%（5 例/396 例））、FCR 群 3%（13 例/397 例））の発現割合が FCR 群で高かったためと考えられた。一方で、血小板数減少症（FC 群 10%（39 例/396 例）、FCR 群 7%（26 例/397 例））、貧血（FC 群 7%（26 例/396 例）、FCR 群 4%（16 例/397 例））は FC 群で発現割合が高かった。

1 件以上の「感染症および寄生虫症」を発現した症例の割合は、FC 群（17%（67 例/396 例））と FCR 群（18%（73 例/397 例））で差はなかった。

2. REACH 試験（海外）

1 件以上の有害事象を発現していた症例の割合は、FC 群（96%（260 例/272 例））と FCR 群（99%（270 例/274 例））でともに高かったが、約 70%の事象（FC 群 70%（1030 事象/1468 事象、FCR 群 71%（1277 事象/1797 事象））が grade 1 又は grade 2 であった。

Grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合は、FCR 群（80%（219 例/274 例））の方が、FC 群（74%（200 例/272 例））よりも高かった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ球系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。

「血液およびリンパ球系障害」の発現割合は、FCR 群（65%（279 例/274 例））の方が、FC 群（60%（164 例/272 例））より高かった。これは好中球減少症（FC 群 40%（108 例/272 例）、FCR 群 42%（116 例/274 例））、発熱性好中球減少症（FC 群 12%（32 例/272 例）、FCR 群 15%（40 例/274 例））、顆粒球減少症（FC 群 4%（12 例/272 例）、FCR 群 7%（18 例/274 例））の発現割合が FCR 群で高かったためと考えられた。

1 件以上の「感染症および寄生虫症」を発現した症例の割合は、FC 群（19%（51 例/272 例））と FCR 群（18%（48 例/274 例））で差はなかったが、B 型肝炎は FCR 群（6 例/274 例、2%）のみで認められた。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験の第 1 サイクルの本薬投与日から試験終了までに、7 例全例に合計 99 件の有害事象が発現し、grade 1 が 69 件、grade 2 が 26 件、grade 3 が 4 件であった。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

50%以上の症例に発現した有害事象は、悪心（85.7%（6 例/7 例））及び便秘（57.1%（4 例/7 例））であった。Grade 3 の有害事象として、発熱性好中球減少症、貧血及び低酸素症が各 1 例（14.3%）に発現した。

50%以上の症例に発現した有害事象の器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」（85.7%（6例/7例））、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」（各57.1%（4例/7例））であった。

2.5.5.4　死亡

1. CLL8試験（海外）

2007年7月4日のデータカットオフ時点において、81例が死亡した。そのうち、CLLの病理組織学的転換により死亡した1例は、FC群に割り付けられた後、試験治療を受ける前に死亡したため、安全性解析集団（safety analysis population、以下、SAP）には含められなかった。そのため、SAPの死亡例は80例であり、FCR群と比較して、FC群で死亡例数は多かった（FC群12%（47例/396例）、FCR群8%（33例/397例））。

死因は、「感染症および寄生虫症」（FC群5%（19例/396例）、FCR群3%（12例/397例））及び「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）」（FC群4%（14例/396例）、FCR群3%（10例/397例））でFC群で発現割合が高かった。また、「心臓障害」により死亡した症例はFC群で5例、FCR群で3例認められた。

原疾患の増悪に関連する死亡と考えられた症例は80例中42例（FC群25例、FCR群17例）であり、増悪を認めた症例の多くは感染症により死亡した（FC群52%（13例/25例）、FCR群47%（8例/17例））。原疾患の増悪に関連なく死亡した38例のうち、FC群の8例、及びFCR群の6例は、感染症により死亡した。致死的な感染症のうち、最も多かったのは敗血症（各群5例）であった。

治験責任医師により、試験治療に関連する死亡と判断された症例は、FC群2%（8例/396例）、FCR群2%（6例/397例）であった。

2. REACH試験（海外）

2008年7月23日のデータカットオフ時点において、130例が死亡した。FCR群と比較して、FC群の方が死亡例数の割合は高かった（FC群25%（68例/272例）、FCR群23%（62例/274例））。

「一般・全身障害および投与部位の状態」（原疾患の増悪を含む）が、両群ともに、主な死亡理由であった（FC群7%（18例/272例）、FCR群6%（17例/274例））。その他、「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）」に含まれる死亡理由（CLL、CLL病理組織学的転換、B細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫）（FC群の6例、FCR群の5例）についても、原疾患の増悪による死亡と考えられた。

FC群の7%（19例/272例）、FCR群の5%（14例/274例）で、「感染症および寄生虫症」が死亡の原因とされた。「心臓障害」による死亡は14例（FC群6例、FCR群8例）であった。

治験責任医師により、試験治療と関連する死亡と判断された症例は、FC群5%（14例/272例）、FCR群7%（19例/274例）であった。

3. IDEC-C2B8-CL1試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1試験では、死亡例は認めなかった。

2.5.5.5　重篤な有害事象

1. CLL8 試験（海外）

2007 年 7 月 4 日のデータカットオフ時点において、重篤な有害事象は 344 例に 550 件認められた。

各群の発現割合は、FC 群 41%（162 例/396 例）、FCR 群 46%（182 例/397 例）であり、FCR 群の方が 5%高かった。この発現割合の差は、「感染症および寄生虫症」（FC 群 15%（59 例/396 例）、FCR 群 18%（71 例/397 例））、「血液およびリンパ系障害」（FC 群 11%（44 例/396 例）、FCR 群 17%（66 例/397 例））、「胃腸障害」（FC 群 2%（9 例/396 例）、FCR 群 4%（15 例/397 例））、「免疫系障害」（FC 群< 1%（1 例/396 例）、FCR 群 2%（7 例/397 例））の発現割合が FCR 群で高かったことによるものと考えられた。

重篤な感染症は FC 群で 59 例に 68 件、FCR 群で 71 例に 91 件認められた。また、重篤な「血液およびリンパ系障害」は FC 群（11%（44 例/396 例））と比較して FCR 群（17%（66 例/397 例））で発現割合が 6%高く、この発現割合の差は、発熱性好中球減少症（FC 群 6%（22 例/396 例）、FCR 群 8%（30 例/397 例））、白血球減少症（FC 群< 1%（3 例/396 例）、FCR 群 2%（9 例/397 例））、好中球減少症（FC 群< 1%（3 例/396 例）、FCR 群 2%（8 例/397 例））、汎血球減少症（FC 群< 1%（3 例/396 例）、FCR 群 2%（6 例/397 例））の発現割合が FCR 群で高かったことによるものと考えられた。

重篤な有害事象のうち、試験治療と関連があると判定された事象の割合は、FC 群で 48%（119 件/248 件）、FCR 群で 58%（176 件/302 件）であった。試験治療と関連のある重篤な有害事象を 1 件以上発現した症例の割合は、FC 群 24%（96 例/396 例）、FCR 群 31%（123 例/397 例）であった。

2. REACH 試験（海外）

2008 年 7 月 23 日のデータカットオフ時点において、重篤な有害事象は 267 例に 449 件（FC 群 48%（130 例/272 例）218 件、FCR 群 50%（137 例/274 例）231 件）認められた。

重篤な「感染症および寄生虫症」の発現割合は両群ともに 20%（FC 群 54 例/272 例、FCR 群 54 例/274 例）であり同等であったが、B 型肝炎は、FCR 群のみで認められた（FC 群 0 例、FCR 群 5 例）。発熱性好中球減少症は FC 群（8%（21 例/272 例））と比較して、FCR 群（11%（29 例/274 例））で多く発現したが、貧血については FC 群で発現割合が高かった（FC 群 4%（11 例/272 例）、FCR 群 1%（3 例/274 例））。

重篤な有害事象のうち、試験治療と関連があると判定された事象の割合は、FC 群は 69%（151 件/218 件）、FCR 群は 71%（163 件/231 件）であった。試験治療と関連のある重篤な有害事象を 1 件以上発現した症例の割合は、FC 群 36%（99 例/272 例）、FCR 群 39%（107 例/274 例）であった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

重篤な有害事象は、全登録症例 7 例中 1 例に 1 件、既知の事象「洞結節機能不全（重篤な有害事象に関する報告書の報告事象名：洞不全症候群）」が発現した。本事象の発現した症例番号 02 は本事象発現後に試験治療の継続が困難と判断され、試験を中止した。本事象は治療により軽快した。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　Infusion reaction

1. CLL8 試験（海外）

CLL8 試験では、infusion reaction に特化した情報を収集しなかったことから、infusion reaction について考察するため、各サイクルの治療開始日又はその翌日に発現した有害事象を抽出し、検討した。治療開始日又はその翌日に発現した grade 3/4 の有害事象の発現割合は、FCR 群の方が高かった（FC 群 9%（34 例/396 例）、FCR 群 16%（62 例/397 例））。認められた主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」（FC 群 4%（17 例/396 例）、FCR 群 5%（21 例/397 例））（好中球減少症、血小板減少症、貧血、発熱性好中球減少症、白血球減少症、汎血球減少症等、infusion reaction に該当しないと考えられる事象を含む）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（FC 群< 1%（2 例/396 例）、FCR 群 2%（8 例/397 例））、「免疫系障害」（FC 群< 1%（1 例/396 例）、FCR 群 2%（7 例/397 例））（過敏症 6 例、アナフィラキシー反応 1 例、サイトカイン放出症候群 1 例）であった。

サイクル別では、第 1 サイクルの治療開始日又はその翌日に発現した grade 3/4 の有害事象の発現割合が高かった（FC 群 2%（6 例/396 例）、FCR 群 8%（31 例/397 例））。その後のサイクルでは、FC 群の発現割合は変わらなかったが、FCR 群の発現割合は減少した。

2. REACH 試験（海外）

REACH 試験では、infusion reaction に特化した情報を収集しなかったことから、infusion reaction について考察するため、各サイクルの治療開始日又はその翌日に発現した有害事象を抽出し、検討した。治療開始日又はその翌日に発現した有害事象の発現割合は、FCR 群の方が高かった（FC 群 48%（131 例/272 例）、FCR 群 64%（176 例/274 例））。FC 群と比較して、FCR 群では、「胃腸障害」（FC 群 28%（77 例/272 例）、FCR 群 31%（84 例/274 例））（特に嘔吐）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（FC 群 13%（36 例/272 例）、FCR 群 32%（87 例/274 例））（特に発熱及び悪寒）、「皮膚および皮下組織障害」（FC 群 6%（15 例/272 例）、FCR 群 14%（37 例/274 例））（特にそう痒症及び蕁麻疹）、「神経系障害」（FC 群 3%（9 例/272 例）、FCR 群 10%（27 例/274 例））、「血管障害」（FC 群< 1%（2 例/272 例）、FCR 群 11%（29 例/274 例））、「心臓障害」（FC 群 1%（3 例/272 例）、FCR 群 3%（8 例/274 例））、及び「代謝および栄養障害」（FC 群 3%（7 例/272 例）、FCR 群 6%（16 例/274 例））（特に食欲減退）が多く、これらの多くは典型的な本薬の infusion reaction の症状であった。

サイクル別では、第 1 サイクルの治療開始日又はその翌日に発現した grade 3/4 の有害事象の発現割合が高かった（FC 群 4%（11 例/272 例）、FCR 群 6%（17 例/274 例））が、両群ともに、サイクルを重ねる毎に発現割合は減少し、第 6 サイクルには発現割合は 1%まで低下した。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

Infusion reaction は 3 例に合計 27 件発現した。

3 例（30%）以上の症例に発現した infusion reaction はなかった。Grade 3 の infusion reaction として、低酸素症が 14.3%（1 例/7 例）に発現した。Grade 4 以上の infusion reaction は発現しなかった。

3 件以上発現した infusion reaction は、発熱（4 件）、低酸素症（3 件）であった。Grade 3 の infusion reaction として、低酸素症が 1 件発現した。

サイクル毎の infusion reaction の発現件数は、第 1 サイクル 20 件、第 2 サイクル 4 件、第 3 サイクル 1 件、第 4 サイクル 1 件、第 5 サイクル 1 件、第 6 サイクル 0 件であった。第 1 サイクルに最も多く infusion reaction が発現したが、第 2 サイクル以降は発現件数が減少し

た。Grade 3 の infusion reaction は第 1 サイクルで発生したが、第 2 サイクル以降は認めなかった。Infusion reaction と判断された重篤な有害事象は、第 1 サイクルで 1 件（症例番号 02、洞結節機能不全、grade 2）発現したが、第 2 サイクル以降は認められなかった。

2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象

1. CLL8 試験（海外）

有害事象により治療を中止した症例の割合は、FC 群 18%（70 例/396 例）、FCR 群 18%（71 例/397 例）で同等であった。主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」（FC 群 10%（41 例/396 例）、FCR 群 12%（46 例/397 例））であった。治療中止の原因となった有害事象の発現件数は FC 群 72 件、FCR 群 74 件であり、大きな差は認められなかった。

2. REACH 試験（海外）

有害事象により治療を中止した症例の割合は、両群で同等であった（FC 群 25%（69 例/272 例）、FCR 群 26%（72 例/274 例））。主な有害事象の器官別大分類（SOC）は「血液およびリンパ系障害」（FC 群 19%（52 例/272 例）、FCR 群 17%（47 例/274 例））であった。治療中止の原因となった有害事象の発現件数は 149 件（FC 群 76 件、FCR 群 73 件）であり、そのうち 126 件（FC 群 64 件、FCR 群 62 件）が grade 3/4 であった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

登録された 7 例のうち 2 例が、本試験を中止した。2 例の中止理由は、1 例は第 1 サイクルで重篤な有害事象（洞結節機能不全）の発現によりプロトコル治療の継続が困難と判断されたため、残りの 1 例は grade 4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）の発現により、第 5 サイクルの本薬投与が治験実施計画書に定めた本薬投与延期期限を超過したためであった。これらの試験中止に至った有害事象は、治験薬概要書に記載のある既知の事象であった。

2.5.5.6.3　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象

1. CLL8 試験（海外）

投与中断又は変更の原因となった有害事象（全ての grade を含む）は、FCR 群で多く発現した（FC 群 20%（80 例/396 例）、FCR 群 34%（133 例/397 例））。主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」（FC 群 14%（56 例/396 例）、FCR 群 23%（93 例/397 例））、「感染症および寄生虫症」（FC 群 4%（15 例/396 例）、FCR 群 3%（11 例/397 例））、「一般・全身障害および投与部位の状態」（FC 群 2%（6 例/396 例）、FCR 群 3%（12 例/397 例））であった。過敏症反応（5 例）、失神（4 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（4 例）は FCR 群のみで認められた。

2. REACH 試験（海外）

投与中断又は変更の原因となった有害事象は、FCR 群で多く発現した（FC 群 39%（105 例/272 例）、FCR 群 51%（141 例/274 例））。FC 群で認められた 136 件の有害事象のうち、64%（87 件）が grade 3/4 であった。一方、FCR 群では、264 件の有害事象のうち、36%（95 件）が grade 3/4 であった。主な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「血液およびリンパ系障害」

（FC 群 26%（70 例/272 例）、FCR 群 23%（63 例/274 例））、「感染症および寄生虫症」（FC 群 10%（27 例/272 例）、FCR 群 10%（27 例/274 例））であった。

悪寒や発熱を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（FC 群 4%（11 例/272 例）、FCR 群 14%（39 例/274 例））、悪心や嘔吐を含む「胃腸障害」（FC 群 1%（3 例/272 例）、FCR 群 7%（20 例/274 例））、低血圧や潮紅を含む「血管障害」（FC 群 0%（0 例/272 例）、FCR 群 6%（17 例/274 例））、「皮膚および皮下組織障害」（FC 群< 1%（1 例/272 例）、FCR 群 5%（15 例/274 例））、不整脈や頻脈を含む「心臓障害」（FC 群 0%（0 例/272 例）、FCR 群 3%（7 例/274 例））、サイトカイン放出症候群や過敏症を含む「免疫系障害」（FC 群 0%（0 例/272 例）、FCR 群 3%（7 例/274 例））の発現割合の差により、FCR 群で投与中断又は変更が多かった。これらの有害事象は、本薬に関連する infusion reaction として知られている事象であった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、4 例が有害事象により本薬投与日を変更した。また、3 例で有害事象により本薬の投与が一時中断された。

また、FC 療法については、1 例が有害事象により FC 療法の投与日を変更し、また他の 2 例は、有害事象により FC 療法の投与量を減量した。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.7.1　血液およびリンパ系障害

1. CLL8 試験（海外）

Grade 3/4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、FC 群と比較して FCR 群で高かった（FC 群 41%（161 例/396 例）、FCR 群 57%（228 例/397 例））。この差は、主に好中球減少症（FC 群 19%（75 例/396 例）、FCR 群 30%（119 例/397 例））、白血球減少症（FC 群 12%（46 例/396 例）、FCR 群 23%（93 例/397 例））、発熱性好中球減少症（FC 群 6%（22 例/396 例）、FCR 群 9%（37 例/397 例））、及び汎血球減少症（FC 群 1%（5 例/396 例）、FCR 群 3%（13 例/397 例））によるものであった。

FC 群の 23%（92 例/396 例）、FCR 群の 31%（125 例/397 例）が、投与の中断、変更、又は試験治療の中止に至る「血液およびリンパ系障害」の事象を発現した。

FC 群では、2 例が死亡に至る「血液およびリンパ系障害」の事象を発現した。死亡理由は、1 例は自己免疫性血小板減少症、もう 1 例は骨髄機能不全であった。FCR 群では、死亡に至る「血液およびリンパ系障害」の事象は発現しなかった。

2. REACH 試験（海外）

「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、全 grade、及び grade 3/4 ともに両群間で同等であった（全 grade：FC 群 67%（181 例/272 例）、FCR 群 70%（193 例/274 例）、grade 3/4：FC 群 60%（164 例/272 例）、FCR 群 65%（179 例/274 例））。両群ともに、「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、他の器官別大分類と比較して発現割合が高かった。これは、主に貧血（FC 群 21%（56 例/272 例）、FCR 群 20%（56 例/274 例））、血小板減少症（FC 群 13%（36 例/272 例）、FCR 群 14%（38 例/274 例））、及び白血球に関連する事象（好中球減少症（FC 群 42%（114 例/272 例）、FCR 群 45%（122 例/274 例））、発熱性好中球減少症（FC 群 13%（34 例/272 例）、FCR 群 16%（43 例/274 例））等）によるものであった。

Grade 3/4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、FCR 群の方が高かった（FC 群 60%（164 例/272 例）、FCR 群 65%（179 例/274 例））。Grade 3/4 の好中球減少症（FC 群 40%（108 例/272 例）、FCR 群 42%（116 例/274 例））、血小板減少症（FC 群 9%（24 例/272 例）、

FCR 群 11%（29 例/274 例））、発熱性好中球減少症（FC 群 12%（32 例/272 例）、FCR 群 15%（40 例/274 例））、及び顆粒球減少症（FC 群 4%（12 例/272 例）、FCR 群 7%（18 例/274 例））は、わずかに FCR 群の方が発現割合は高かったが、grade 3/4 の溶血性貧血の発現例数は、FCR 群の 1 例に対して、FC 群では 4 例であった。

FC 群の 26%（70 例/272 例）、FCR 群の 23%（63 例/274 例）が、「血液およびリンパ系障害」により投与を中断又は変更し、FC 群の 19%（52 例/272 例）、FCR 群の 17%（47 例/274 例）が治療を中止した。

FC 群では、2 例が死亡に至る「血液およびリンパ系障害」の事象を発現した。死亡理由は、1 例は骨髄機能不全、もう 1 例は有熱性骨髄無形成であった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象は、1 例に 2 件（発熱性好中球減少症及び貧血、いずれも grade 3）認められた。

2.5.5.7.2　感染症および寄生虫症

1. CLL8 試験（海外）

Grade 3/4 の「感染症および寄生虫症」の発現割合は両群間で同等であった（FC 群 17%（67 例/396 例）、FCR 群 18%（73 例/397 例））が、100 人年あたりの「感染症および寄生虫症」の発現件数は、わずかに FCR 群の方が多かった（FC 群 16.7 件/100 人年、FCR 群 19.5 件/100 人年）。主な事象は、肺炎（FC 群 5%（19 例/396 例）、FCR 群 4%（14 例/397 例））、帯状疱疹（FC 群 3%（12 例/396 例）、FCR 群 2%（9 例/397 例））であった。多くの事象は原因が特定できなかった（FC 群 12.4%（49 例/396 例）、FCR 群 12.3%（49 例/397 例））。約 4%の症例がウイルス感染を発現しており（FC 群 4%（17 例/396 例）、FCR 群 4%（17 例/397 例））、真菌又は細菌感染の頻度は低く、2%以下であった。真菌又は細菌感染の発現頻度は、わずかに FCR 群で多かった（真菌感染：FC 群< 1%（3 例/396 例）、FCR 群 2%（7 例/397 例）、細菌感染：FC 群< 1%（2 例/396 例）、FCR 群 2%（8 例/397 例））。

FC 群の 4%（15 例/396 例）、FCR 群の 3%（11 例/397 例）で、投与中断又は投与速度変更の原因となる「感染症および寄生虫症」を発現していた。

FC 群の 19 例、FCR 群の 12 例が「感染症および寄生虫症」により死亡した。

2. REACH 試験（海外）

「感染症および寄生虫症」の発現割合は両群間で同等であった（FC 群 51%（136 例/272 例）、FCR 群 49%（135 例/274 例））。細菌感染は FC 群で発現割合が高かったものの（FC 群 4%（10 例/272 例）、FCR 群 2%（5 例/274 例））、「感染症および寄生虫症」の発現件数（FC 群 245 件、FCR 群 253 件）、及び種類は両群間で同等であった。さらに、grade 3/4 の「感染症および寄生虫症」の発現割合についても、両群間で同等であった（FC 群 19%（51 例/272 例）、FCR 群 17%（48 例/274 例））。Grade 3/4 の帯状疱疹は、両群ともに 3 例ずつ発現し、同等であったが、grade 3/4 の B 型肝炎の発現例数は、FCR 群でのみ発現した（FC 群 0 例、FCR 群 5 例）。

日和見感染の発現割合は両群ともに 14%（FC 群 39 例/272 例、FCR 群 37 例/274 例）であり、差は認められなかった。主な日和見感染症は、帯状疱疹（両群 5%（FC 群 14 例/272 例、FCR 群 14 例/274 例））、口腔ヘルペス（FC 群 3%（7 例/272 例）、FCR 群 2%（6 例/274 例））であった。

治療期間中の日和見感染症の発現割合は、両群で同等であった（両群 9%（FC 群 25 例/272 例、FCR 群 25 例/274 例））。主な日和見感染症は帯状疱疹（両群 3%（FC 群 8 例/272 例、FCR

群 8 例/274 例))、口腔ヘルペス（両群 2%（FC 群 5 例/272 例、FCR 群 6 例/274 例））であった。口腔カンジダ症は FC 群の< 1%（1 例/272 例)、FCR 群の 2%（6 例/274 例）で発現したが、口腔真菌感染は FC 群の 1%（4 例/272 例）で発現し、FCR 群では発現しなかった。

日和見感染症の発現頻度は、両群ともに、治療期間中と比較して、観察期間でわずかに減少した（FC 群 6%（17 例/272 例)、FCR 群 5%（13 例/274 例))。観察期間中に認められた主な日和見感染症は、帯状疱疹（FC 群 3%（7 例/272 例)、FCR 群 2%（6 例/274 例））であった。FC 群で認められたサイトメガロウイルス感染（2 例)、及び口腔ヘルペス（2 例）を除いて、その他の全ての日和見感染症は 1 事象のみの発現であった。

投与中断又は変更、又は中止の原因となる感染症を発現した症例の割合は、両群間で同等であった（投与中断又は変更：両群 10%（FC 群 27 例/272 例、FCR 群 27 例/274 例)、投与中止：両群 3%（FC 群 7 例/272 例、FCR 群 7 例/274 例))。

FC 群の 7 例、FCR 群の 9 例が、治療と関連のある「感染症および寄生虫症」により死亡した。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 42.9%の症例 (3 例/7 例) に 6 件発現した。発現した感染症の発現割合は、grade 2 の咽頭炎（14.3%、1 例)、grade 1 の鼻咽頭炎（28.6%、2 例）であった。Grade 3 以上の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.3　溶血性貧血

1. CLL8 試験（海外）

FCR 群と比較して、FC 群で多く溶血性貧血を発現した（FC 群 8 例、FCR 群 4 例)。これらの事象のうち、8 例（FC 群の溶血 2 例、溶血性貧血 1 例、エヴァンズ症候群 1 例、FCR 群の溶血性貧血 2 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例、出血性貧血 1 例）は grade 3/4 であったが、致死的な事象はなかった。

溶血性の重篤な有害事象は 9 例（FC 群 6 例（溶血性貧血、エヴァンズ症候群、溶血（3 例)、及びクームス試験陽性溶血性貧血)、FCR 群 3 例（溶血性貧血、出血性貧血、及び溶血))に認められた。

2. REACH 試験（海外）

自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia、以下、AIHA）の発現割合は、両群で同等であった（FC 群 5%（13 例/272 例)、FCR 群 4%（12 例/274 例))。また、両群ともに、致死的な AIHA は認められなかった。Grade 3/4 の AIHA は、FCR 群（5 例）と比較して FC 群（12 例）で多く認められ、重篤な AIHA も FC 群で多く発現していた（FC 群 11 例、FCR 群 5 例)。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、溶血性貧血は認めなかった。

2.5.5.7.4　腫瘍崩壊症候群

1. CLL8 試験（海外）

腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome、以下、TLS）に関連すると考えられる事象（TLS を含む）は、FCR 群（< 1%（3 例/396 例））と比較して、FC 群（2%（9 例/397 例））で多く発現した。FC 群の 2 例を除いて、全ての事象は grade 3/4 であったが、TLS に関連する死亡は認められなかった。

TLS に関連すると考えられる事象のうち、7 件（FC 群 5 件、FCR 群 2 件）は重篤な有害事象として報告された。

2. REACH 試験（海外）

TLS と考えられる事象は、FC 群の 3%（9 例/272 例）、FCR 群の 2%（6 例/274 例）に認められた。このうち、7 例（FC 群 5 例、FCR 群 2 例）は重篤であり、さらに 4 例（FC 群 2 例、FCR 群 2 例）は重篤な TLS と考えられる事象により死亡していた。その他の TLS と考えられる事象は、FCR 群の 1 例を除いて、全例で回復していた。

一部の症例では、血中リンパ球数が高値ではない症例であったにも係わらず TLS と考えられる事象を発現しており、grade 3/4 の TLS と考えられる事象を発現した 5 例のうち、2 例（いずれも FC 群）の血中リンパ球数は 25×10^9/L 未満であり、さらにそのうち 1 例は TLS と考えられる事象により死亡していた。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、TLS に分類される有害事象は認めなかった。

2.5.5.7.5　二次性悪性腫瘍

1. CLL8 試験（海外）

器官別大分類「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）」に分類された grade 3/4 の有害事象は、FC 群では 4%（17 例/396 例）に 17 件、FCR 群では 5%（18 例/397 例）に 19 件認められた。

2. REACH 試験（海外）

二次性悪性腫瘍は、FC 群の 6%（15 例/272 例）で 16 件、FCR 群の 8%（22 例/274 例）で 24 件認められた。ただし、ホジキンリンパ腫、リヒター症候群、及び良性疾患（脂肪腫、前立腺腺腫、甲状腺腫瘤）を除いた場合は、FC 群は 5%（14 例/272 例）で 15 件、FCR 群は 7%（18 例/274 例）で 20 件であった。

致死的な二次性悪性腫瘍は、FC 群に 2 例、FCR 群に 10 例認められた。ホジキンリンパ腫及びリヒター症候群を除いた場合は、致死的な二次性悪性腫瘍の発現例数は FC 群が 2 例、FCR 群が 9 例であった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、器官別大分類「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）」に分類される有害事象は認めなかった。

2.5.5.7.6　　B 型肝炎

1. CLL8 試験（海外）

Grade 3/4 の B 型肝炎は、FC 群で 0.3%（1 例）に認められたが、FCR 群では認めなかった。

2. REACH 試験（海外）

B 型肝炎は、FC 群（< 1%、2 例/272 例）と比較して、FCR 群（3%、7 例/274 例）で多く認められ、FCR 群の 5 例は grade 3/4 であり、重篤と判断された。

FCR 群で認められた 7 例の B 型肝炎感染は、2 例が再活性化、3 例が初感染、1 例が慢性化、1 例が再活性化後医師により初感染と診断された症例であった。FC 群の 2 例は、1 例が初感染、1 例が慢性化であり、再活性化に限定すると、各群の発現割合は FC 群 0%（0 例/272 例）、FCR 群 1%（3 例/274 例）であった。ただし、本試験では B 型肝炎の血清学的検査を実施しなかったため、試験開始時の B 型肝炎ウイルスキャリアの人数は不明である。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験では、B 型肝炎は認められなかった。

2.5.5.8　　臨床検査値の評価

2.5.5.8.1　　血液学的及び生化学的検査

1. CLL8 試験（海外）

血液学的検査のうち、FCR 群の方が grade 3/4 に悪化した症例数が多かった検査項目は、ヘモグロビン（FC 群 grade 3：7%（28 例/390 例）、grade 4：2%（10 例/390 例）、FCR 群 grade 3：8%（32 例/395 例）、grade 4：4%（17 例/395 例））、白血球（FC 群 grade 3：41%（161 例/390 例）、grade 4：16%（63 例/390 例）、FCR 群 grade 3：47%（187 例/394 例）、grade 4：34%（135 例/394 例））、及び好中球（FC 群 grade 3：25%（90 例/364 例）、grade 4：39%（141 例/364 例）、FCR 群 grade 3：22%（80 例/358 例）、grade 4：55%（196 例/358 例））であった。生化学的検査では、群間差は認められなかった。

主な grade 3/4 の血液学的毒性は、好中球減少症（FC 群 65%（245 例/396 例）、FCR 群 78%（302 例/397 例））、リンパ球減少症（FC 群 73%（279 例/396 例）、FCR 群 87%（337 例/397 例））、白血球減少症（FC 群 57%（221 例/396 例）、FCR 群 81%（320 例/397 例））であった。Grade 3/4 の好中球減少症は FC 群（65%）と比較して、FCR 群（78%）で多く発現していた。これは、有害事象として報告された grade 3/4 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合が、FC 群（19%及び 6%）と比較して、FCR 群（30%及び 9%）で高かったことに関係していると考えられる。しかし、好中球減少症の発現割合は、grade 3/4 の感染症の発現割合（FC 群 17%、FCR 群 18%）に影響しなかった。

2. REACH 試験（海外）

治療期間中に grade 3/4 に悪化した血液学的検査は、白血球（FC 群 71%（194 例/272 例）、FCR 群 87%（236 例/270 例））、リンパ球（FC 群 76%（207 例/271 例）、FCR 群 89%（240 例/269 例））、好中球（FC 群 85%（229 例/271 例）、FCR 群 91%（245 例/270 例））で FCR 群の発現割合が高かった。また治療期間中に grade 3/4 に悪化した生化学的検査は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase、以下、ASAT）（FC 群< 1%（2

例/267 例)、FCR 群 5%（14 例/268 例))、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase、以下、ALAT）（FC 群 1%（4 例/271 例)、FCR 群 6%（16 例/269 例))、総ビリルビン（FC 群 2%（6 例/272 例)、FCR 群 5%（14 例/270 例)）及び乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase、以下、LDH）（FC 群 1%（3 例/268 例)、FCR 群 2%（5 例/270 例)）で FCR 群の発現割合が高かった。

主な grade 3/4 の血液学的毒性は、好中球減少症（FC 群 85%（230 例/272 例)、FCR 群 91%（246 例/270 例))、血小板減少症（FC 群 24%（66 例/272 例)、FCR 群 28%（75 例/270 例))、白血球減少症（FC 群 71%（193 例/272 例)、FCR 群 87%（234 例/270 例））であった。Grade 3/4 の好中球減少症及び白血球減少症は FC 群（85%及び 71%）と比較して、FCR 群（91%及び 87%）で多く発現していた。これは、有害事象として報告された grade 3/4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症及び白血球減少症の発現割合が、FC 群（それぞれ 40%、12%、3%）と比較して、FCR 群（それぞれ 42%、15%、4%）で高かったことに関係していると考えられる。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

試験期間中に、7 例全例で合計 116 件の臨床検査値異常が発現し、grade 1 が 16 件、grade 2 が 21 件、grade 3 が 36 件及び grade 4 が 33 件であった。

50%以上の症例に発現した臨床検査値異常は、好中球数減少、白血球数減少、CD4 リンパ球減少及び血小板数減少（各 85.7%、6 例/7 例)、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少（各 71.4%、5 例/7 例）であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は、好中球数減少、白血球数減少及び CD4 リンパ球減少（各 85.7%、6 例/7 例)、リンパ球減少（71.4%、5 例/7 例)、血小板数減少及びヘモグロビン減少（各 28.6%、2 例/7 例）が発現した。

2.5.5.8.2　免疫グロブリン

1. CLL8 試験（海外）

IgG 及び IgA は、治療開始前から試験期間を通じて、中央値が正常下限を上回っており、ベースラインからの変化量に群間差は認められなかった。一方、IgM は、ベースラインの中央値が両群ともに正常下限を下回っていた（IgM の正常下限 0.4 g/L、FC 群 0.36 g/L、FCR 群 0.36 g/L)。FC 群では、治療中に IgM 中央値が正常値範囲内に回復していたが、FCR 群では試験終了時まで中央値が正常下限を下回っていた。

IgG は、FC 群ではベースラインで IgG を測定した症例の 56%（93 例/167 例）が正常値であり、そのうち 17%（16 例/93 例）が初回効果判定時に正常下限を下回り、最終効果判定まで持続していた。一方 FCR 群では、ベースラインで IgG を測定した症例の 51%（84 例/166 例）が正常値であり、そのうち 19%（16 例/84 例）が初回効果判定時に正常下限を下回り、最終効果判定まで持続していた。

IgA についても同様に、FC 群の 15%（14 例/93 例)、FCR 群の 7%（6 例/85 例）が、ベースラインから初回効果判定にかけて、正常値から正常下限以下へ低下した。

IgM は、FC 群の 15%（10 例/68 例)、FCR 群の 24%（15 例/62 例）が、ベースラインから初回効果判定にかけて、正常値から正常下限以下へ低下した。FC 群と FCR 群の IgM が正常下限以下へ低下した症例数の割合の群間差は、最終効果判定時により顕著になっていた（FC 群 13%（10 例/79 例)、FCR 群 35%（27 例/78 例))。

2. REACH 試験（海外）

REACH 試験では、免疫グロブリン検査を実施しなかった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
全症例に一貫した推移が認められなかったため、FCR 療法は免疫グロブリンに対してほとんど影響がないと考えられた（2.7.4.3.2 参照）。

2.5.5.9　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

1. CLL8 試験（海外）
CLL8 試験中、バイタルサインは記録されなかった。各 visit 時に身体所見が確認されたが、有害事象と判断される変化以外は記録されなかった。

2. REACH 試験（海外）
REACH 試験では、バイタルサインとして血圧、脈拍、体温及び体重が記録されたが、群間での臨床的な相違は認められなかった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
IDEC-C2B8-CL1 試験では、本薬投与中のバイタルサインを収集したが、grade 3 以上のバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1　内因性要因

2.5.5.10.1.1　年齢による有害事象発現の比較

1. CLL8 試験（海外）
65 歳未満、65 歳以上 70 歳以下、70 歳より高齢の 3 つにサブグループ化した grade 3/4 の有害事象の発現例数及び 100 人年あたりの発現件数が検討された。
Grade 3/4 の有害事象の発現割合は、両群ともに、年齢の上昇とともに増加したが、いずれの年齢群においても、FC 群と比較して FCR 群で発現割合が高かった。また、100 人年当たりの grade 3/4 の有害事象発現件数についても、全ての年齢群において、FC 群と比較して FCR 群で高かった。しかしながら、この grade 3/4 の有害事象の発現割合の差は、いずれの年齢群においても「血液およびリンパ系障害」の発現割合の差によるものであり、他の有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

2. REACH 試験（海外）
65 歳未満、65 歳以上 70 歳以下、70 歳より高齢の 3 つにサブグループ化した全 grade 及び grade 3/4 の有害事象の発現例数が検討された。
全 grade の有害事象では、FC 群及び FCR 群の両群ともに、65 歳未満の年齢群と比較して、70 歳以上の高年齢群で「血液およびリンパ系障害」（65 歳未満（FC 群 60%（95 例/159 例）、FCR 群 68%（105 例/154 例））、70 歳以上（FC 群 91%（41 例/45 例）、FCR 群 83%（38 例/46 例））、「感染症および寄生虫症」（65 歳未満（FC 群 48%（77 例/159 例）、FCR 群 45%（69 例/154 例））、70 歳以上（FC 群 62%（28 例/45 例）、FCR 群 50%（23 例/46 例））の発現割合が高かった。ただし、「血液およびリンパ系障害」については、70 歳より高齢の年齢群では FCR 群（83%）よりも FC 群（91%）の方が発現割合は高く、高齢においては「血液およびリンパ系障害」への本薬の影響は大きくないことが示唆された。3 つの年齢別サブグルー

プのその他の器官別大分類に係る事象の発現については、特記すべき傾向は認められなかった。

Grade 3/4 の有害事象においても、FC 群及び FCR 群の両群ともに、年齢の上昇とともに有害事象の発現割合が増加した。65 歳未満、及び 65 歳以上 70 歳以下の年齢群では、FC 群より FCR 群で grade 3/4 の有害事象の発現割合が高かった。65 歳以上 70 歳以下の年齢群では、特に「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」で FC 群と比較して FCR 群で発現割合が高かったが、全体的に、3 つの年齢別サブグループの grade 3/4 の有害事象発現割合に特記すべき傾向は認められなかった。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）

IDEC-C2B8-CL1 試験は症例数が 7 例と少なかったため、年齢毎の有害事象の発現について検討しなかった。

2.5.5.10.2　外因性要因

本薬は静脈内投与製剤であり、気候、文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限の必要性は予想されないため、本薬の安全性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

2.5.5.10.3　薬物相互作用

REACH 試験において、フルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物の薬物血中濃度及び薬物動態パラメータに対する本薬の影響が検討されたが、FC 群と FCR 群で差は認められず、本薬はフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の薬物動態に影響しないと考えられた（2.7.2.2.2 薬物動態 参照）。

なお、CLL 治療では、本薬はフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物のみではなく、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法も行われるが、本薬の主要な代謝経路は、蛋白代謝経路であると推定されるため、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等の低分子化合物の代謝に関与する代謝酵素に影響を及ぼす可能性、また低分子化合物が本薬の代謝に影響を及ぼす可能性はともに低いと考えられる。

2.5.5.10.4　妊娠及び授乳時の使用

本申請に関連し、妊娠及び授乳時の使用に関する検討は行わなかった。

2.5.5.10.5　過量投与

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験において、あらかじめ設定された本薬の投与量を超えて投与された症例はなかった。

なお、公表論文においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験で検討された本薬の投与量を超えた用法・用量が検討されており、本薬の合計投与回数が 10 回を超える治療法も行われているが、本薬の過量投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は報告されていない（2.7.4.5.5 参照）。

2.5.5.10.6　薬物乱用

抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくく、薬物乱用は検討されていない。

2.5.5.10.7　離脱症状及び反跳現象

抗体療法が依存症の原因となることは考えにくく、離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.5.5.10.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬に関連して発現する神経系及び精神障害は発現率も低く、また軽度であることから、自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

2.5.5.10.9　市販後データ

本薬に関して早急に安全性確保措置を講じる必要はないと考えられた。

2.5.5.11　安全性のまとめ

CLL8 試験及び REACH 試験で確認された CLL 患者における本薬の安全性プロファイルは添付文書で注意喚起されている安全性プロファイルと一致しており、新たな本薬に関連する安全性シグナルは認められなかった。

また、IDEC-C2B8-CL1 試験では、grade 3 以上の血液毒性の発現率は高かったが、未知で重篤な有害事象の発現はなく、また同様に未治療 CLL 患者を対象としている CLL8 試験と比較した結果、日本人に特有に発現した有害事象は認められず、CLL8 試験の成績と明らかな差異は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

CLL は、単一な小型円形から軽度の異型を持つ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍であり、CD5 と CD23 の発現が認められ、異常リンパ球が血液中、骨髄又はリンパ組織で進行性に増殖する疾患である。通常、血液中のリンパ球数が 5000/mm^3 を超える。CLL は主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。

CLL は、特に自覚症状がない時期に、血液検査で偶然診断されることが多い。症状としては、易疲労感、リンパ節腫脹、盗汗、発熱、体重減少、易感染性、貧血などである[3)]。また、自己免疫性溶血貧血や自己免疫性血小板減少症などの免疫学的異常も認められる場合があり、それらにより疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。また、中等度又は高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に形質転換した場合（リヒター症候群）の予後は不良であり、生存期間が短くなる。更に CLL 患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている[1), 2), 3), 4), 5), 6)]。

治療方針は病期分類（表 2.5.6.1.1-1）により決定され、改訂 Rai 分類又は Binet 分類が使用される。病期分類毎の生存期間中央値は、改訂 Rai 分類の低リスクが 10 年以上、中間リスクが 7 年、高リスクが 1.5～3 年、Binet 分類の病期 A 期が 10 年以上、B 期が 7 年、C 期が 1.5～2.5 年とされている[6)]。

CLL は、高齢者における発症が多く[1), 4), 7), 8)]、CLL Global Research Foundation による情報では、CLL 症例の半数以上が 70 歳を過ぎてから初めて CLL と診断され、CLL 症例の平均年齢は 75 歳とされている[9)]。症例が高齢であることに加え、CLL の進行が穏やかであることから、臨床症状が現れていない間は積極的な治療が行われないことも多く、無治療での経過観察が選択される。

表 2.5.6.1.1-1　CLL の病期分類

改訂 Rai 分類			Binet 分類*2	
分類（改訂）	病期	分類規準	病期	分類規準
低リスク	0	末梢血リンパ球＞15,000/μL*1 骨髄リンパ球＞40%	A	Hb≧100 g/L (10 g/dL) 血小板≧10 万/μL リンパ節腫大領域が 2 ヵ所以下
中間リスク	I	病期 0＋リンパ節腫脹	B	Hb≧100 g/L (10 g/dL) 血小板≧10 万/μL リンパ節腫大領域が 3 ヵ所以上
	II	病期 0～I＋ 肝腫大及び/又は脾腫		
高リスク	III	病期 0～II ＋ 貧血(Hb＜11 g/dL 又は Ht＜33%)	C	Hb＜100 g/L (10 g/dL) 血小板＜10 万/μL リンパ節腫大領域数の規定なし
	IV	病期 0～III＋ 血小板＜10 万/μL		

*1　現在の CLL 診断基準では B リンパ球数が 5,000/μL 以上となっており、病期分類におけるリンパ球数の数値と異なっている。
*2　リンパ節領域は、①頭頸部、②腋窩、③鼠径部、④脾臓、⑤肝臓の 5 領域（両側でも 1 領域と評価する）。身体診察のみの所見である。
参照：表 1.5.2-1。

CLL は、欧米においては全白血病の約 30%を占めるが、日本においては全白血病の約 1～6%といわれている[4), 22)]。厚生労働統計一覧より、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年「表番号 95 総患者数、性・年齢階級×傷病中分類別」[23)]において、白血病の総数は 30000 人とされていることから、CLL 患者数は 300 人（1%）から 1800 人（6%）とも推測される。

日本での発症率は年間 10 万人に 0.3 人前後ともいわれており[5)]、日本の総人口が約 1 億 2700 万人と推計されることから[24)]、年間の発症数は約 380 人とも推定される。

2.5.6.1.2　現行の治療

CLL 治療では、年齢、合併症の有無、全身状態、また、未治療例あるいは再発例・難治例によって、異なる治療法が選択される[8), 10), 25)]。

海外において、過去の CLL 治療では、アルキル化剤のクロラムブシル（日本国内未承認）が第一選択薬として使用され、その後、プリンアナログのフルダラビンリン酸エステルやクラドリビンが使用されるようになった。また、アルキル化剤であるシクロホスファミド水和物を含む併用化学療法が検討されたが、フルダラビンリン酸エステル単剤と比較した場合、奏効率や反応期間はフルダラビンリン酸エステル単剤が優れていたことから、フルダラビンリン酸エステル単剤又はフルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物の併用療法（FC 療法）が使用されてきた[26), 27)]。

その後、本薬が非ホジキンリンパ腫治療薬として承認され、CLL 患者に対する FCR 療法が検討され、FC 療法より PFS が改善したことが報告された[18), 28), 29)]ことから、海外では CLL に対する治療薬として本薬が承認され、海外のガイドラインにおいて、未治療例及び既治療例の治療において本薬が推奨されている。特に未治療例では、全身状態が良い患者に対して、FCR 療法が標準的治療法とされており、また、ベンダムスチン塩酸塩と本薬を併用した BR 療法も治療選択肢として示されている。なお、全身状態が良い高齢患者では、FCR 療法は BR 療法と比較して、重篤な感染症の発現割合がより高いことから、BR 療法は FCR 療法より完全奏効率がより低いものの、全身状態が良い高齢患者に対しては BR 療法が推奨されている[8)]。

また、再発又は難治性 CLL 患者に対して使用が推奨される薬剤には、ベンダムスチン塩酸塩、アレムツズマブ（遺伝子組換え）、オファツムマブ（遺伝子組換え）、イブルチニブ等がある。

アレムツズマブ（遺伝子組換え）は CD52 抗原を認識するヒト化モノクローナル抗体で、TP53 変異例や 17p 欠失のある症例に有効である[30)]が、アレムツズマブ（遺伝子組換え）の標的である CD52 抗原は多くの血液細胞に広く分布しており、アレムツズマブ（遺伝子組換え）の強い免疫抑制により感染などの合併症発現リスクが高く、使用は限られたものになるとされている[30)]。

オファツムマブ（遺伝子組換え）は、完全ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体で、B 細胞表面に発現している CD20 抗原を標的としているが、本薬とは異なるエピトープを認識する。治療における位置付けとして、オファツムマブ（遺伝子組換え）は再発又は難治性 CLL に有用で、本薬の使用の有無により有効性に差がないことが報告されており、フルダラビンリン酸エステルなど初回治療無効例や短期間での再発例には早期から試みるべきとされている。また、前述のアレムツズマブ（遺伝子組換え）とは異なり、17p 欠失や TP53 変異のある予後不良の CLL には無効とされている[30)]。

イブルチニブは、B 細胞受容体（B-cell receptor、BCR）シグナル伝達系におけるブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase、BTK）の阻害薬である。治療における位置付けとして、イブルチニブは、再発又は難治性 CLL に対して単剤でも化学免疫療法との併用

においても高い有効性と安全性が確認されており、また、17p 欠失、TP53 変異、11q 欠失などの従来の薬剤では治療が困難な予後不良因子を有する症例に対しても効果が期待できるが、長期観察により、イブルチニブ耐性や 17p 欠失の症例も確認されることから、CLL は、治療選択肢の増えた現在においても、依然として治癒に至らない疾患であると考えられる[31), 32)]。

これらの薬剤と本薬との比較に関する報告は少ないが、本薬との併用に関する検討又は本薬を含む治療法に他の薬剤を追加する検討が行われており、本薬は、CLL 治療において中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる。

日本においては、海外と比較して、CLL の発症率が低いことから、国内患者を対象とした大規模な臨床試験は実施されておらず、日本国内のガイドラインは、海外のガイドラインに沿った内容となっている。引用している NCCN ガイドラインが 2012 年のものであるため、推奨されている薬剤の種類は少なく、多剤併用療法可能な患者に対する第一選択治療は FC 療法±本薬、またはフルダラビンリン酸エステル単剤療法±本薬の 2 種類のみとなっている[6)]。現在、既承認の薬剤で可能な治療においてはフルダラビンリン酸エステルを含む治療が第一選択であるが、本薬は CLL 治療において中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる[5), 6)]。

その他の治療手段として同種造血幹細胞移植があり、現時点では CLL を治癒させうる唯一の治療である[33)]。しかし高齢者が多いことなどから、その適応となる患者は極めて限定的である[33)]。

2.5.6.2　ベネフィット

未治療 CLL 患者を対象とした CLL8 試験及び既治療 CLL 患者を対象とした REACH 試験の主要評価項目において、FC 療法と比較して、FCR 療法で PFS の延長が認められた。治療により PFS を延長することは、治療効果が持続（再発・再燃を認めない）することで症状の消失期間が延長し、再発、再燃による治療実施頻度も少なくなることから、結果的に QOL の改善につながると考える。また、CLL 患者の大半は、初回治療が奏効し寛解するが、現状 CLL は造血幹細胞移植以外の治療法では治癒が望めない疾患であるため、寛解後も再発を繰り返す[34), 35)]。再発し、疾患活動性が認められた場合は、初回治療と同じ、又は異なる治療を行う[8), 10)]が、フルダラビンリン酸エステルに治療抵抗性を示し、寛解から再発までの期間が 6 ヵ月未満となった患者の生存期間中央値は、わずか 10 ヵ月というデータがあり、CLL は再発を繰り返すと、治療抵抗性を獲得し、治療が困難となり、予後が悪くなるといえる[34),]。そのため、治療により PFS を延長することは、後治療の開始を遅らせることにより、治療抵抗性となるリスクを減少させることが期待できると考える。

日本人未治療 CLL 患者を対象とした IDEC-C2B8-CL1 試験において、FCR 療法の全奏効率は 71.4%であり、CLL8 試験の FCR 群の奏効率 86.1%及び FC 群の奏効率 72.7%を下回ったが、IDEC-C2B8-CL1 試験の症例数が 7 例と少なく、全奏効率の 95%信頼区間が 29.0%~96.3%と広いことを考慮すると、CLL8 試験の成績と明らかな差異は認められないと考えられ、規定の治療が完了できた症例での奏効率は 100%であったこと、中止した 1 例についてもリンパ節腫大の消失及びリンパ球数の減少が認められていること、1 年 PFS 率及び 1 年 OS 率は 100%であることから、日本人の未治療 CLL 患者に対する FCR 療法は有効であると考えられた。また、薬物血中濃度について、IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験で比較した結果、比較が可能である第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 6 サイクル、及び観察期間において、本薬の薬物血中濃度はほぼ一致しており、大きな差異は認めなかった。これらの結果より、海外で実施された CLL8 試験及び REACH 試験の結果は、日本国内の患者に外挿可能であると考える。

日本における CLL の治療方針は海外と同様であり、患者の状態に応じて異なる治療方針が選択されるが、海外のガイドラインにおいて、本薬は FCR 療法や BR 療法を中心として、アレムツズマブやイブルチニブ等、作用機序の異なる様々な他の薬剤と併用することが推奨されていることから、日本においても、本薬を併用する治療法が CLL 治療の中心的な役割を果たすと考えられ、CLL 患者に対して本薬を含む治療が実施できることは、日本の臨床現場にとって、大きなベネフィットであると考えられる。

2.5.6.3　リスク

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験において認められた有害事象等は、これまでに認められた本薬の有害事象及び薬物有害反応の範囲内にあり、また、併用する他の抗悪性腫瘍剤で認められる有害事象及び薬物有害反応を増強するものではなく、多くの症例で FCR 療法が完遂できた。

CLL8 試験及び REACH 試験において、FC 群と比較して FCR 群で grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これは主に好中球減少症や白血球減少症等の血球減少によるものであり、これらは本薬の有害事象として既に注意喚起されている。また、REACH 試験で FC 群と比較して FCR 群で多く発現した事象として B 型肝炎があるが、B 型肝炎の再燃についても同様に本薬の既知の有害事象であり、添付文書等により注意喚起されている。なお、B 型肝炎は CLL8 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験では認められなかった。

CLL は末梢血液中の腫瘍細胞が多い疾患であるため、本薬による治療により TLS の発現リスクが考えられるが、CLL8 試験及び REACH 試験において、TLS の発現割合は FC 群の方が高く、IDEC-C2B8-CL1 試験では発現しなかった。TLS についても、本薬の既知の有害事象であり、添付文書等により注意喚起されている。

また、本薬に特徴的な有害事象である infusion reaction については、第 1 サイクルの投与時に高い確率で発現したものの、第 2 サイクル以降、投与を重ねる毎に発現割合は減少しており、他の疾患に対する本薬投与時と同様の発現傾向であった。そのため、CLL 治療においても、infusion reaction に対する予防措置及び注意喚起が必要であると考えられる。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、本薬投与後の B 細胞数の推移を確認し、過去のろ胞性リンパ腫を対象とした試験と比較して、B 細胞が枯渇するまでの期間は遅れていたが、早期中止例を除く 6 例全例で B 細胞の枯渇を認め、試験終了時である本薬の最終投与の 6 ヵ月後まで B 細胞低値が持続していた。また、本薬投与後は B 細胞枯渇に加え、grade 3/4 の好中球数減少、白血球数減少も高い確率で発現するため、免疫機能の低下が懸念される。そのため、既に注意喚起されているとおり、免疫機能の低下に伴う感染症の発現についても、引き続き注意喚起が必要であると考える。

なお、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する国内外からの報告（付録 2.7.4.7-2）において、新たな安全性に関する情報は認めなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験において、CLL 患者に対する本薬を含む併用療法の有効性及び安全性が確認された。

本薬の投与に際しては、引き続き好中球減少症及び白血球減少症、感染症、腫瘍崩壊症候群、及び infusion reaction の発現に十分な注意を払う必要があり、適切に医療現場へ情報提供する必要がある。

医療現場に対して適切な情報提供を行い、本薬投与時及び投与後に患者の状態に十分に注意を払うことにより、本薬と他の抗悪性腫瘍剤による併用療法は安全に実施することが可能であると考える。本薬と抗悪性腫瘍薬との併用療法を中断することなく、予定された投与を完遂することにより、再発、増悪又は死亡のリスクを軽減し、PFS が延長できることは、未治療又は既治療の CD20 陽性の CLL の治療において、臨床上大きな意義があると考える。

2.5.7　参考文献

1) National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ). Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment-Health Professional Version. Available from: http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq [cited 2018 May 21]
2) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111: 5446-5456.
3) 鈴宮淳司, 井上政弥, 熊野御堂慧. 慢性リンパ性白血病の病因・病態と治療. 日本臨牀. 2012; 70(2): 470-475.
4) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第 3 版. 文光堂; 2006. pp1475-1480.
5) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がん情報サービス、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫. Available from: http://ganjoho.jp/public/cancer/CLL/index.html [cited 2018 May 21]
6) 一般社団法人 日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 ver1.2 Web 版 I 白血病 5 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（chronic lymphocytic leukemia: CLL/small lymphocytic lymphoma: SLL）. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_5.html [cited 2018 May 21]
7) Awan FT, and Byrd JC. Chronic lymphocytic leukemia. Williams Hematology. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2016. pp1527-1551.
8) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(Supplement 5): v78-v84.
9) CLL Global Research Foundation. CLL Introduction. http://cllglobal.org/cll-information/age/ [cited 2018 May 30]
10) NCCN Guidelines Version 5.2018, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. Available from: http://www.nccn.org/index.asp
11) O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001; 19(8): 2165-2170.
12) Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4079-4088.
13) Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2006; 106(11): 2412-2420.
14) Wierda W, O'Brien S, Wen S, Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4070-4078.
15) Wierda W, O'brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. Cancer. 2006; 106(2): 337-345.
16) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2007; 17(3): 191-197.
17) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2572-2581.

18) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376(9747): 1164-1174.
19) Hillmen P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 104-109.
20) Cheson BD, Bennet JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood, 1996: 87; 4990-4997.
21) Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV.3)
22) 高松泰. 特集 成人白血病に対する治療－治癒を目指して 3.慢性白血病に対する薬物治療の実際 2) 慢性リンパ性白血病. 臨床腫瘍プラクティス. 2014; 10(1): 49-52.
23) 厚生労働統計一覧、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年、「表番号 95 総患者数、性・年齢階級×傷病中分類別」. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167 [cited 2018 May 21].
24) 総務省統計局 人口推計 報道資料（平成 29 年 4 月 14 日）. Available from: http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2016np/pdf/summary.pdf [cited 2018 May 21].
25) Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.2013,p138-150.
26) 押味和夫 編著 白血病 リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療 第 3 版 4 慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療. 中外医学社; 2004. pp127-132.
27) 押味和夫 3.慢性リンパ性白血病（CLL）の病態・診断・治療 血液フロンティア 2004; 14(5): 701-712.
28) Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208-215.
29) Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28(10): 1756-1765.
30) 青木定夫. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍における新規薬剤-分子標的薬-とその位置付け III.慢性リンパ性白血病に対する抗体療法－オファツムマブとアレムツズマブ－.癌と化学療法. 2015; 42(5): 558-562.
31) Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. Blood. 2015; 125(13): 2062-2067.
32) Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2017; 129(10): 1270-1274.
33) 矢野尊啓. 慢性リンパ性白血病－発症進展の病態生理と最新治療－. 臨床血液 2017, 58(10): 1960-1972.
34) Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. Wintrobe's Clinical Hematology, 13th edition. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014: Part VII Hematologic Malignancies, section 4 Lymphoproliferative Disorders, chapter 90 chronic lymphocytic leukemia: pp1888-1928.
35) 日本臨床腫瘍学会編. 造血・リンパ組織の腫瘍, 5 慢性リンパ性白血病（CLL）と類縁疾患. 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために, 改訂第 4 版. 東京: 南江堂; 2015: 43: pp547-550.