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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

全薬工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 3

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本一変申請は、本薬投与による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病の治療に関する効能・効果及び用法・用量の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。海外で実施された CLL8 試験及び REACH 試験、国内で実施した IDEC-C2B8-CL1 試験で使用した IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン点滴静注 100mg 及びリツキサン点滴静注 500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤である。

本薬の規格及び試験方法は全世界で共通であり、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。

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

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
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
AUC_{inf}	area under the curve to infinity	無限大時間までの血中濃度曲線下面積
AUCτ	area under the curve over each dosing interval	1 投与間隔の血中濃度曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD3	cluster of differentiation 3	（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）
CD4	cluster of differentiation 4	
CD8	cluster of differentiation 8	
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CD23	cluster of differentiation 23	
CD34	cluster of differentiation 34	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CL	clearance	クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
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
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HDMP	high-dose methylprednisolone	高用量メチルプレドニゾロン
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
K10_HL	constant K10 half-life	中央コンパートメントにおける消失速度定数に基づく半減期

略語	英名	和名及び定義
$t_{1/2}$	serum half time	血中半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
λz	elimination rate constant	消失速度定数

目次

2.7.2臨床薬理の概要 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1B 細胞の推移 7
2.7.2.1.2薬物動態 7
2.7.2.1.3HACA 産生 8
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1B 細胞の推移 9
2.7.2.2.2薬物動態 10
2.7.2.2.3HACA 産生 16
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1B 細胞の推移について 17
2.7.2.3.2本薬の薬物動態について 17
2.7.2.3.3B 細胞の推移と本薬の血中濃度 18
2.7.2.3.4HACA 産生 19
2.7.2.4　特別な試験 20
2.7.2.5　付録 21

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、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、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により 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。

本薬の薬理作用については、既に以下の内容が添付文書に記載されている。

(1)　In vitro CD20 抗原特異的結合作用
IDEC-2B8（リツキシマブと同一の CD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は、既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50}（50%阻害濃度）値は B1、Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本薬（マウスーヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

(2)　In vitro B リンパ球特異的結合作用
本薬は、ヒト末梢血 B リンパ球やヒト低悪性度 B リンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

(3)　In vivo B リンパ球傷害作用
カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中の B リンパ球は著明に減少した。なお、T リンパ球には変化を認めなかった。

(4)　ヒト正常組織との交叉反応性
成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本薬が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

また、本薬の作用機序については、以下の内容が添付文書に記載されている。

(1)　補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）
本薬はヒト補体の存在下、2.2 μg/mL の濃度で SB 細胞（ヒト由来 CD20 陽性細胞）の 50%を溶解したが、HSB 細胞（ヒト由来 CD20 陰性細胞）は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。
また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34 陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

(2)　抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）
本薬はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μg/mL の濃度で SB 細胞の 50%を溶解したが、HSB 細胞は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

本一変申請の評価資料として提出した 3 つの臨床試験（表 2.7.2.1-1）のうち、海外で既治療慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）患者を対象に本薬をフルダラビンリン酸エステル（以下、フルダラビン）とシクロホスファミド水和物（以下、シクロホスファミド）の併用療法（以下、FC 療法）と併用する治療（以下、FCR 療法）の有効性を検証した臨床第 III 相試験（治験実施計画書番号：BO17072、以下、REACH 試験）で

本薬の薬物動態（本薬血中濃度）を検討し、また、国内で未治療 CLL 患者を対象に FCR 療法の安全性及び有効性を検証した臨床第 II 相試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-CL1、以下、IDEC-C2B8-CL1 試験）で本薬の薬物動態（本薬血中濃度）、B 細胞の推移、及びヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）の発現を検討した。また、あわせて海外の公表文献を用いて本薬の薬理作用を検討した。

なお、本一変申請に際し、「へ　急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」に関する追加の非臨床試験は実施していない。既に CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）に対する承認取得時に評価が行われており、CLL における本薬投与において投与経路の変更はないこと、また、本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原に結合し、抗原・抗体反応を惹起して B 細胞を傷害することで効果を示すことから、本薬投与時の安全性情報から、安全性プロファイルが予測可能であると考えた。

表 2.7.2.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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	薬物動態	B 細胞推移	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	未実施	未実施	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	実施	未実施	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	実施	実施	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, 本薬、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。

また、CLL 患者に対して本薬を投与した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 [1), 2)]で推奨されている FCR 療法以外の本薬を含む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、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。抽出された合計 45 報の中で、本薬の血中濃度又は HACA について測定している公表論文 3 報（付録 2.7.2.5-2 参照）を得た。

2.7.2.1.1　B 細胞の推移

本薬は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に対する抗体であり、CD20 と結合することにより、B 細胞を傷害し抗腫瘍効果を示すことから、国内で未治療 CLL 患者を対象として実施された IDEC-C2B8-CL1 試験では、CLL 患者に本薬を投与した場合の B 細胞数（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の推移を調べるため、あらかじめ設定した時期に採血を行った。

採血は、本試験登録前、第 2 サイクルから第 6 サイクルの本薬投与前、効果判定期間（day 169、day 197、day 225）、追跡期間（day 309）、又は試験中止時に実施した。

B 細胞及び T 細胞の百分率の測定は国内の臨床検査受託機関（[redacted]）に委託した。フローサイトメトリー法によりリンパ球の免疫学的表現型（細胞表面マーカー、CD19、CD20、CD3、CD4 及び CD8）を解析し、血液中の B 細胞及び T 細胞の百分率を測定した。B 細胞及び T 細胞の絶対数は、白血球数と白血球分画のリンパ球百分率からリンパ球絶対数を算出し、リンパ球絶対数と B 細胞及び T 細胞の百分率から算出した。

なお、CD20 陽性細胞と CD19 陽性細胞を測定したが、CD20 抗原は本薬が結合することによりマスクされる可能性があるため、CD19 陽性細胞の測定値を用いて検討を行った。

2.7.2.1.2　薬物動態

海外で既治療 CLL 患者を対象として実施された REACH 試験の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、及び国内で未治療 CLL 患者を対象として実施された IDEC-C2B8-CL1 試験の全症例において、薬物動態を検討するため、あらかじめ設定した時期に採血を行った。

REACH 試験での本薬の血中濃度を測定するための採血は、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。本薬の薬物動態パラメータとして最高血中濃度（C_{max}）、消失速度定数（λz）、血中半減期（$t_{1/2}$）、1 投与間隔の血中濃度曲線下面積（AUCτ）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、無限大時間までの血中濃度曲線下面積（AUC_{inf}）、最高血中濃度到達時間（T_{max}）、全身クリアランス（CL）、及び定常状態における分布容積（V_{ss}）を算出した。また、REACH 試験では、本薬と併用するフルダラビン及びシクロホスファミドの血中濃度への本薬の影響について検討するため、第 3 サイクルの day 3 の投与開始前、投与終了直前、及び投与終了から 0.5、1、1.5、2、4、8、12 時間後に採血を実施した。薬物動態パラメータについては、本薬の薬物動態パラメータと同様の項目を算出した。

IDEC-C2B8-CL1 試験での採血は、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 分以内に採血し、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。本薬の血中濃度測定は[redacted]（米国、[redacted]）に委託し、酵素結合免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay、以下、ELISA）法により測定した。測定時の定量下限は[redacted]ng/mL（血中濃度[redacted]ng/mL に相当）であり、定量下限値未満の血中濃度は 0 とした。薬物動態パラメータは、血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）、K10 半減期（K10_HL）（$t_{1/2}$）、クリアランス、平均滞留時間、及び定常状態分布容積を算出した。

2.7.2.1.3　HACA 産生

IDEC-C2B8-CL1 試験において、本薬に対する中和抗体であるヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、HACA）産生の確認を行った。

HACA 測定は、[redacted]（米国、[redacted]）及び[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、サンドイッチ法による ELISA 法により測定され、検出限界は[redacted]RU/mL（血中濃度[redacted]RU/mL に相当、RU は Relative Unit を示す）であり、[redacted]換算で約[redacted]ng/mL 相当であった。

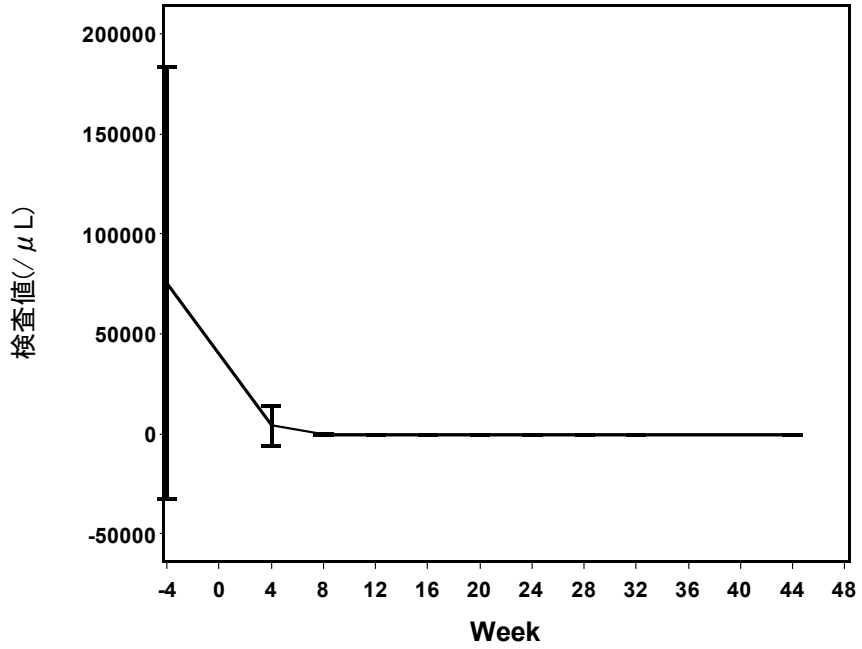
HACA 測定のための採血は、第 1 サイクルの本薬投与前及び追跡期間（day 309）、治療中止時、又は試験中止時に実施した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　B 細胞の推移

1. IDEC-C2B8-CL1 試験

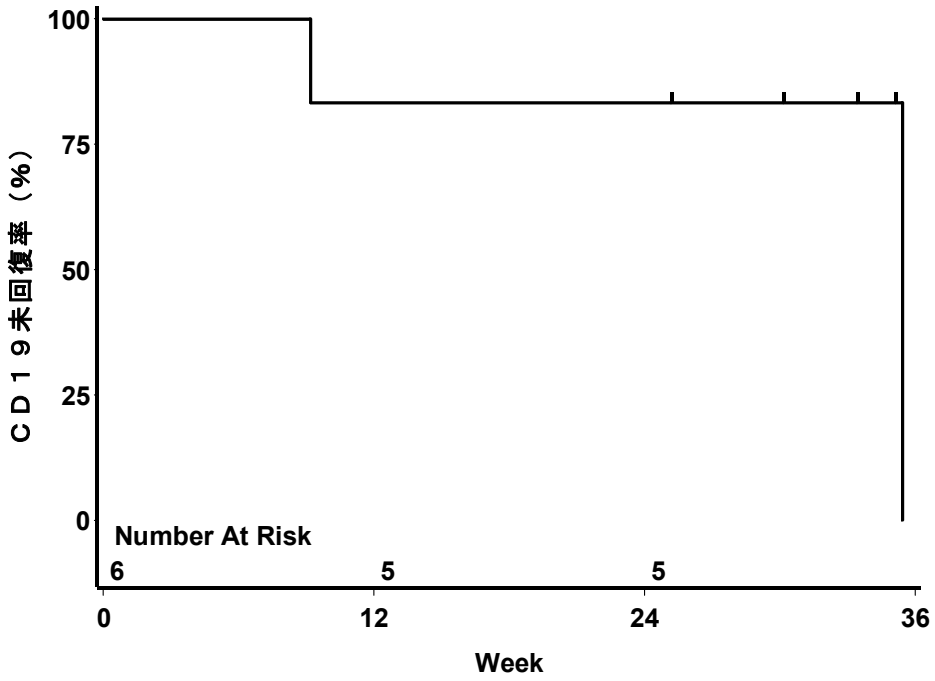
第 1 サイクル投与後に試験を中止した 1 例を除く 6 例で、第 2 サイクルの本薬投与前に末梢血 CD19 陽性細胞数の減少が認められ、試験期間中は低値を維持した。早期中止例の 1 例においても、試験中止時に末梢血 CD19 陽性細胞数の減少が確認された。全症例の末梢血 CD19 陽性細胞数の平均値の推移を図 2.7.2.2.1-1 に示す。



参照：5.3.5.2-1　図 11.7.3-1。

図 2.7.2.2.1-1　末梢血 CD19 陽性細胞数の平均値の推移

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 例について、末梢血 B 細胞の枯渇後の未回復期間を図 2.7.2.2.1-2 に示す。末梢血 B 細胞の枯渇時間（末梢血 CD19 陽性細胞の枯渇が認められてから、次に末梢血 CD19 陽性細胞数が 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）であり、6 例中 4 例は、試験終了時まで、B 細胞枯渇状態が継続していた。



参照：5.3.5.2-1　図 11.7.3-2。

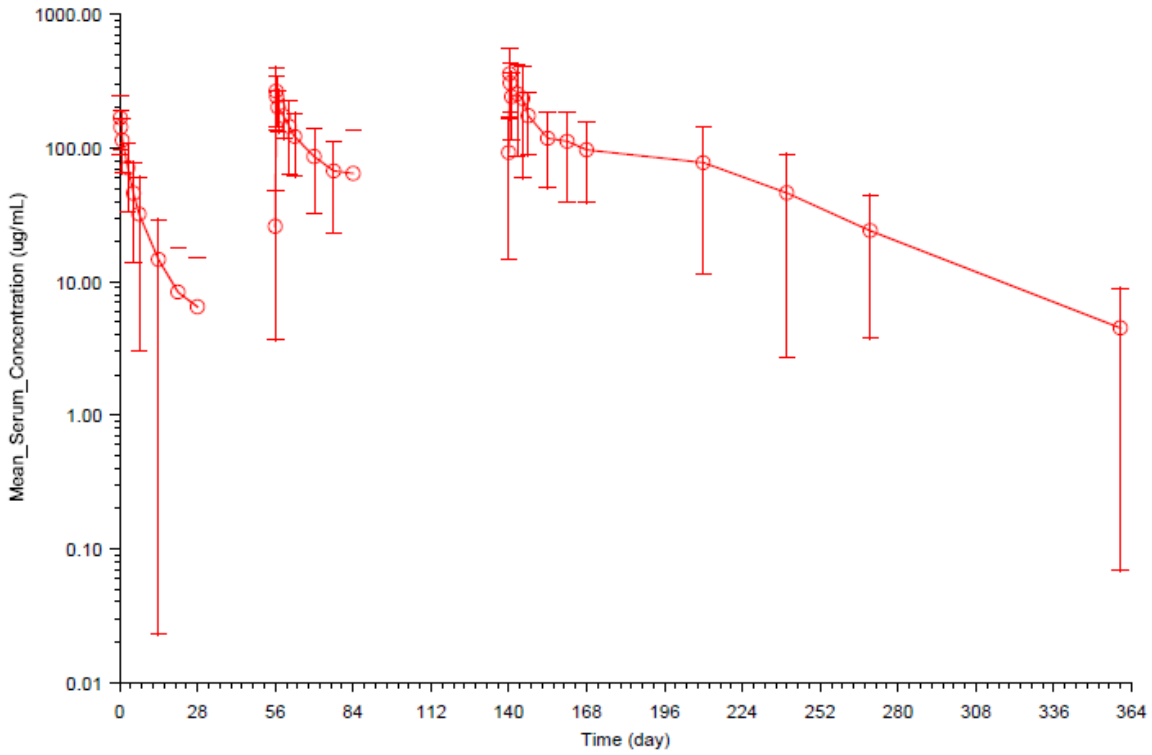
図 2.7.2.2.1-2　　末梢血 B 細胞の枯渇後の未回復期間

2.7.2.2.2　　薬物動態

1.　REACH 試験

FCR 群の 21 例から、本薬の血中濃度のデータが収集された。21 例は全例、第 3 サイクル、第 6 サイクルの本薬投与前の時点で低腫瘍量（リンパ球数絶対数< 25 × 10^9/L）であった。本薬の血中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.2-1 に、最高血中濃度（C_{max}）、1 投与間隔の血中濃度曲線下面積（AUCτ）、及び血中半減期（$t_{1/2}$）の結果を表 2.7.2.2.2-1 に示す。なお、クリアランス及び分布容積は、技術的に困難であったため、算出されなかった。

また、シクロホスファミド及びフルダラビンの血中濃度については、FCR 群の 15 例、FC 群の 11 例からデータが収集された。シクロホスファミド及びフルダラビンの血中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.2-2 に、最高血中濃度（C_{max}）及び投与開始から投与終了後 12 時間後までの血中濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）を表 2.7.2.2.2-2 に示す。FC 群と FCR 群で、シクロホスファミド及びフルダラビンの血中濃度の推移に差は認められなかった。なお、クリアランス及び分布容積は、技術的に困難であったため、算出されなかった。



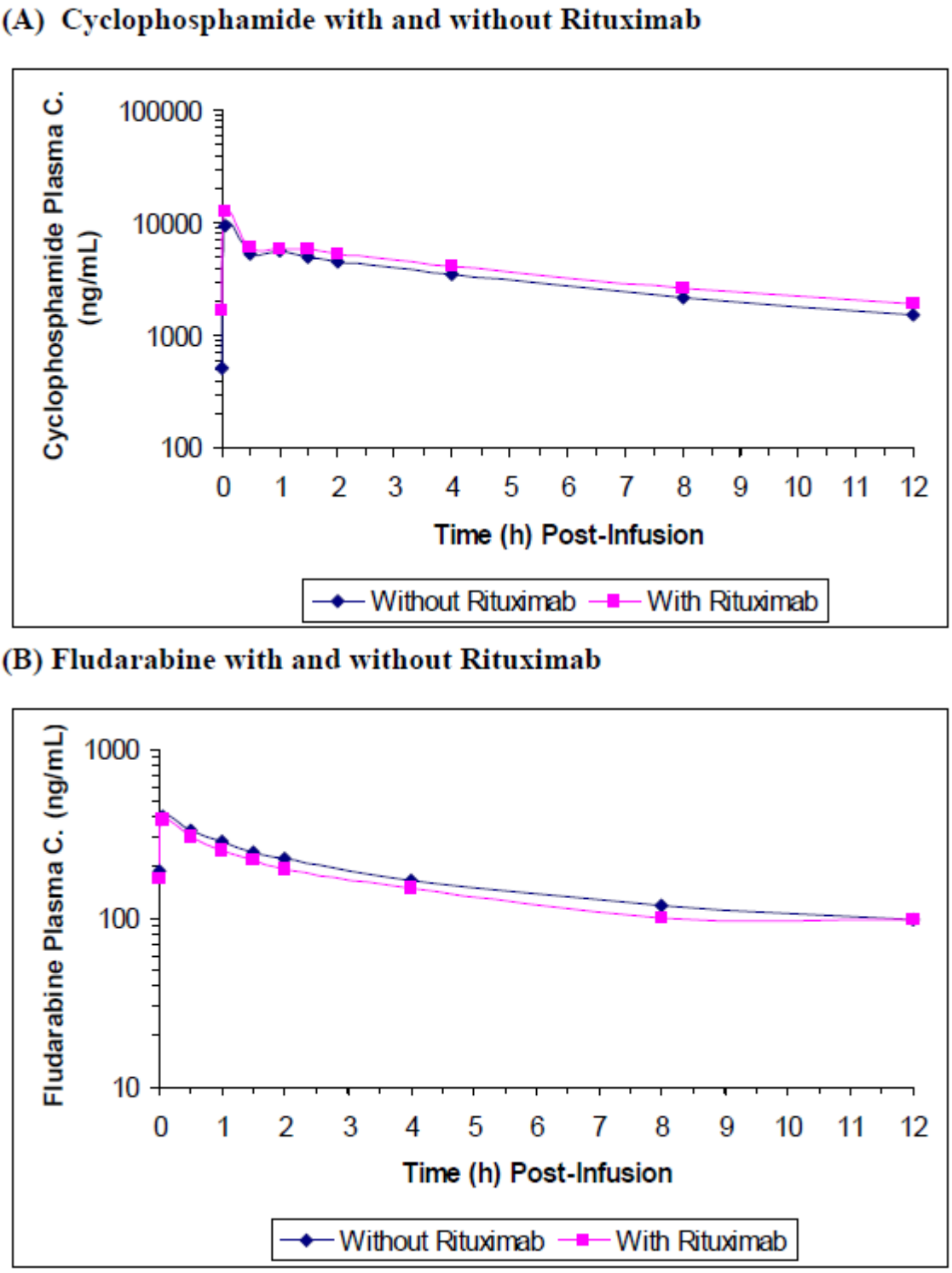
参照：5.3.5.1-5　Figure 10。

図 2.7.2.2.2-1　　REACH 試験の本薬の血中濃度の平均値の推移

表 2.7.2.2.2-1　　REACH 試験の本薬の薬物動態パラメータ

Cycle	1		3		6		
Dose	375 (mg/m^2)		500 (mg/m^2)				
PK parameter	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·d/mL)	$t_{½}$ (d)
N	21	21	19	19	15	15	15
Mean	175	728	288	2751	408	4080	32
SD	76	488	120	1614	199	2400	13
Min	48	155	156	675	97	930	14
Median	174	722	280	2471	344	3796	32
Max	418	1918	561	7536	764	9205	62
CV%	44	67	42	60	49	59	39

参照：5.3.5.1-5　Table 46。



参照：5.3.5.1-5　Figure 11。

図 2.7.2.2.2-2　REACH 試験の第 3 サイクル day 3 におけるシクロホスファミド及びフルダラビンの血中濃度平均値の推移

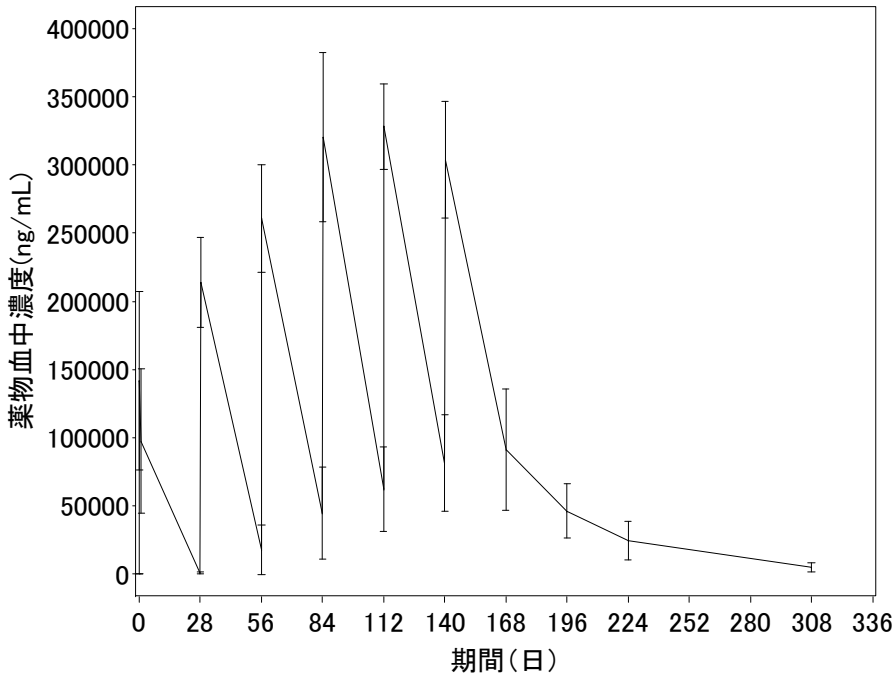
表 2.7.2.2.2-2　　REACH 試験の第 3 サイクル day 3 におけるシクロホスファミド及びフルダラビンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Treatment Arm	Cyclophosphamide		Fludarabine	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)
FC (N=11) without rituximab	9566 ± 4744 (50)	91943 ± 116252 (126)	387 ± 112 (29)	2596 ± 1121 (43)
R-FC (N=15) with rituximab	13790 ± 7671 (56)	144310 ± 143201 (99)	405 ± 111 (27)	2280 ± 734 (32)
Due to short sampling time, $t_{½}$ was not estimated for both analytes. The determination of CL and Vss was omitted due to technical.difficulty.				

参照：5.3.5.1-5　Table 47。

2.　IDEC-C2B8-CL1 試験

試験を途中で中止した 2 例を除く 5 例で、規定された全ての採血ポイントで本薬の血中濃度のデータが収集された。規定された全ての採血ポイントで採血を実施した 5 例における本薬の血中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2.2-3 に示す。本薬の投与を重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇し、第 6 サイクルの本薬投与後以降減少する傾向にあった。また、登録後 12 ヵ月時点において、血中濃度の検出限界（[redacted]ng/mL）未満となる症例は認められなかった。



参照：5.3.5.2-1　図 11.7.1-1。

図 2.7.2.2.2-3　　IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の血中濃度の推移

また、本薬投与量、投与開始時刻・終了時刻、採血時刻、本薬の血中濃度を用いて、非モデル解析法及びコンパートメントモデル解析法により解析を行った結果を表 2.7.2.2.2-3 に示す。半減期：α_HL（hr）及び半減期：β_HL（hr）については、全例で 2-コンパートメントモデルへあてはめることができなかったため、算出不能であった。

表 2.7.2.2.2-3　　IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の薬物動態パラメータ

例数		AUC (μg・hr/mL)	C_{max}*1 (ng/mL)	半減期*2 (hr)	クリアランス*2 (L/hr)	平均滞留時間*2 (hr)	分布容積*2 (L)
n = 5	平均値	804000	351000	242	0.100	349	3.37
	SD	155000	36300	237	0.127	342	0.883

*1　実測値。
*2　1-コンパートメントモデルにより算出。
参照：5.3.5.2-1　表 11.7.1-2。

3.　公表論文

(1)　本薬と高用量メチルプレドニゾロンの併用療法試験 [3)]

Castro らは、化学療法を受けていない CLL 患者 28 例に対して、本薬と高用量メチルプレドニゾロン（high-dose methylprednisolone、以下、HDMP）の併用療法を実施し、本薬の薬物動態と有効性及び安全性との関連性について検討した。1 サイクルを 4 週間として、3 サイクル治療を実施し、本薬の用法・用量については患者を 2 つのグループに分け、グループ 1（16 例）では 375 mg/m^2 を計 12 回投与、グループ 2（12 例）では 750 mg/m^2 を計 9 回投与した。さらにグループ 2 を本薬の投与スケジュールにより 2 つのグループに分け、グループ 2A では各サイクルの最初の 3 日間に連続して 750 mg/m^2 を投与し、グループ 2B では第 1 サイクルのみ、750 mg/m^2 を 1 週間間隔で 3 回投与し、第 2 サイクル以降はグループ 2A と同様に各サイクルの最初の 3 日間に連続して 750 mg/m^2 を投与した。

グループ 2A と 2B を比較した結果、第 1 サイクルの投与スケジュールが異なっていたものの、第 2 サイクルのピーク値及びトラフ値は同等であった（図 2.7.2.2.2-4）。また、本薬の末梢血中濃度が 1 mg/mL を超えた 6 例のうち 4 例（67%）が完全奏功（complete response 、以下、CR）を認めた一方で、本薬の末梢血中濃度が 1 mg/mL に達しなかった 5 例のうち、CR を認めた症例は 2 例（40%）のみであった。

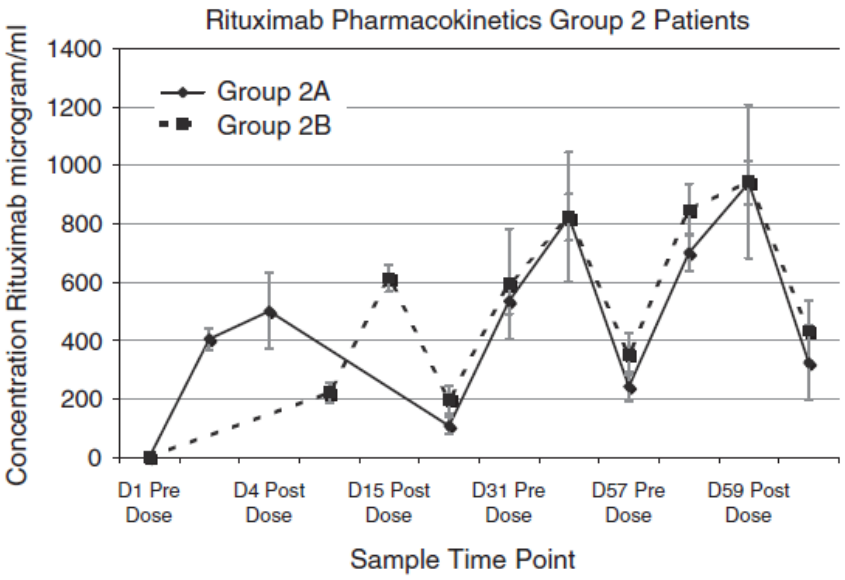


図 2.7.2.2.2-4　　グループ 2 の本薬の末梢血中濃度の推移

(2)　ルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の第 I/II 相試験 [4)]

Byrd らは、既治療 CLL 患者 31 例に対して、抗 CD23 抗体であるルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の臨床第 I/II 相試験を実施した。1 サイクルを 28 日間として、最高 6 サイク

ル投与した。本薬の投与量は、第 1 サイクルの day 1 に 50 mg/m^2、day 3 に 325 mg/m^2 を投与し、第 2～第 6 サイクルは day 1 に 500 mg/m^2 を投与した。

第 1、第 3、第 6 サイクルの本薬の末梢血中濃度の推移を図 2.7.2.2.2-5 に、算出された薬物動態パラメータの中央値を表 2.7.2.2.2-4 に示す。最高血中濃度は第 1 サイクルから第 6 サイクルにかけてほぼ倍増していた。

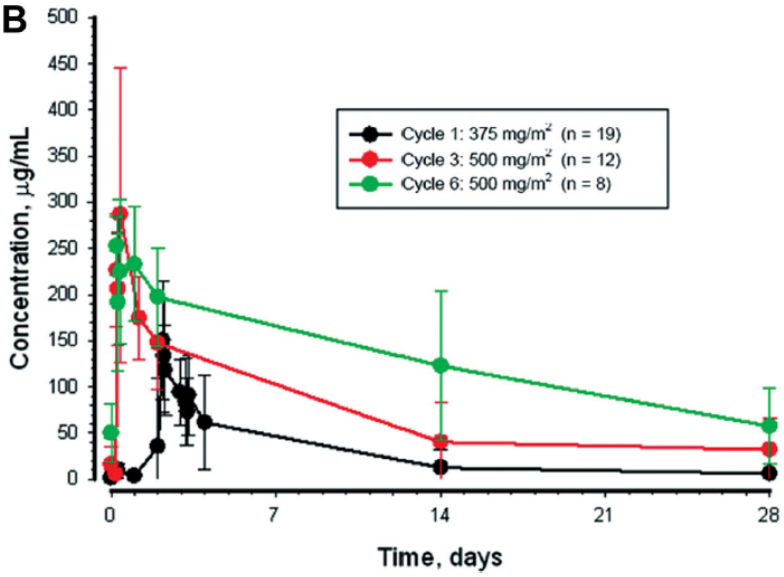


図 2.7.2.2.2-5　ルミリキシマブと FCR 療法の併用試験での本薬の末梢血中濃度の推移

表 2.7.2.2.2-4　ルミリキシマブと FCR 療法の併用試験での本薬の薬物動態パラメータ

サイクル	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg/day/mL)	CL (mLday)	V (L)	$t_{1/2}$ (day)
1	19	136	402	1742	9.71	5.3
3	12	243	1758	578	8.32	10.0
6	8	269	3611	263	9.69	27.2

略語 : C_{max}, 最高血中濃度; AUC_{inf}, 無限大時間までの血中濃度曲線下面積; CL, クリアランス; V, 分布容積; $t_{1/2}$, 血中半減期。

(3)　本薬とナビトクラクスの併用療法の臨床第 II 相試験 [5)]

Kipps らは、未治療 CLL 患者 118 例を対象に BCL2 阻害剤であるナビトクラクスと本薬の併用療法の臨床第 II 相試験を実施した。本薬は 1 週間間隔で、1 回目は 375 mg/m^2、2 回目以降は 500 mg/m^2 を合計 8 回投与した。また、ナビトクラクスの投与量により、Arm A（ナビトクラクスなし、40 例）、Arm B（ナビトクラクス 100 mg/日を 1 週間、その後 250 mg/日を 12 週間、38 例）、及び Arm C（ナビトクラクス 100 mg/日を 1 週間、その後 250 mg/日を増悪又は毒性発現まで投与、40 例）の 3 つの Arm に割り付けた。

各 Arm の本薬の末梢血中濃度を表 2.7.2.2.2-5 に示す。いずれの検査ポイントにおいても本薬の薬物血中濃度は各 Arm で同等であり、ナビトクラクスの投与は本薬の末梢血中濃度に影響を与えなかった。

表 2.7.2.2.2-5　　本薬とナビトクラクスの併用療法の試験での本薬の末梢血中濃度

Visit	Time	Arm A	Arm B	Arm C
W2D1	Pre-infusion	29.61 ± 28.79 (38)	33.39 ± 23.79 (35)	37.86 ± 25.87 (38)
	Post-infusion	267.43 ± 79.90 (37)	281.32 ± 80.47 (34)	261.22 ± 70.99 (36)
W4D1	Pre-infusion	137.46 ± 91.49 (35)	149.12 ± 63.94 (35)	146.13 ± 65.42 (32)
	Post-infusion	372.74 ± 138.52 (35)	389.45 ± 153.42 (33)	400.32 ± 147.66 (31)
W8D1	Pre-infusion	296.25 ± 174.65 (33)	296.43 ± 99.86 (33)	323.39 ± 115.85 (35)
	Post-infusion	576.45 ± 264.19 (33)	553.23 ± 145.09 (31)	571.87 ± 161.29 (31)
W12D1	Pre-infusion	151.77 ± 129.73 (31)	179.50 ± 105.36 (2)	171.00 (1)
W16D1	Pre-infusion	59.11 ± 76.53 (22)	48.83 ± 37.51 (15)	67.24 ± 57.91 (22)
W20D1	Pre-infusion	28.78 ± 44.39 (19)	25.13 ± 25.72 (20)	36.02 ± 31.91 (28)
W24D1	Pre-infusion	13.46 ± 15.29 (13)	12.32 ± 13.64 (16)	15.69 ± 12.68 (18)

2.7.2.2.3　　HACA 産生

1.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、第 1 サイクル本薬投与前及び試験終了時・中止時に、HACA の産生を確認したが、登録された 7 例全例で、HACA の産生は認めなかった。

2.　公表論文

(1)　ルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の第 I/II 相試験 [4)]

Byrd らは、既治療 CLL 患者 31 例に対して、抗 CD23 抗体であるルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の臨床第 I/II 相試験を実施した。1 サイクルを 28 日間として、最高 6 サイクル投与した。本薬の投与量は、第 1 サイクルの day 1 に 50 mg/m^2、day 3 に 325 mg/m^2 を投与し、第 2～第 6 サイクルは day 1 に 500 mg/m^2 を投与した。

31 例中 13 例で、治療開始時、及び治療開始後（13 週、25 週、41 週又は 12 ヵ月後）に HACA を測定したが、いずれも検出されなかった。

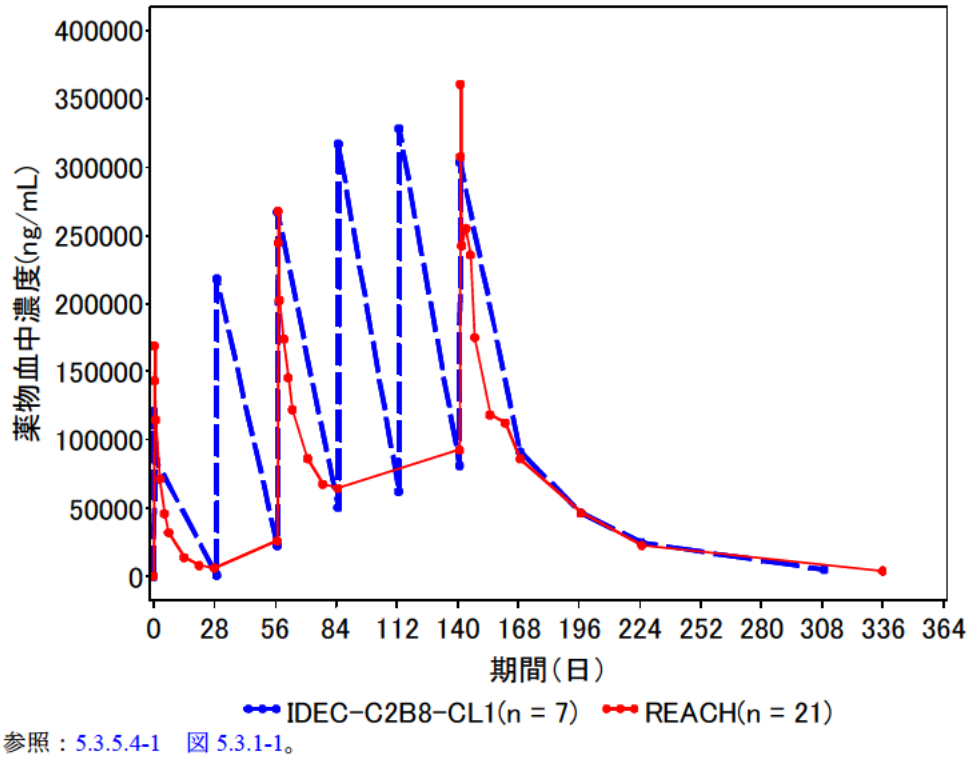
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　B 細胞の推移について

IDEC-C2B8-CL1 試験において、末梢血 B 細胞の推移は、各症例でバラツキはあったものの、第 1 サイクル投与後に試験を中止した 1 例を除く 6 例で枯渇を認めた。過去に国内で実施した、既治療のろ胞性リンパ腫を対象とした IDEC-C2B8-2 試験 [6]では、本薬投与開始 2 日後にはほとんどの患者で B 細胞が消失していたが、CLL 患者を対象とした IDEC-C2B8-CL1 試験では枯渇時期が遅れた。CLL 患者は CD20 抗原発現が少ないこと [7]、及び血漿中の可溶性 CD20 抗原が存在すること [8]が報告されており、こうした CLL の疾患の特徴により、B 細胞の枯渇時期が遅れた可能性があると考えられた。

2.7.2.3.2　本薬の薬物動態について

IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の薬物動態について、薬物血中濃度の推移を図 2.7.2.3.2-1 に、各ポイントにおける薬物血中濃度を付録 2.7.2.5-1 に示す。IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験は、同一試験内で比較をしていないこと、対象患者（IDEC-C2B8-CL1 試験は未治療 CLL 患者、REACH 試験は既治療 CLL 患者が対象）及び採血ポイントが異なることから、比較できる指標は限られるが、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，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。



参照：5.3.5.4-1　図 5.3.1-1。

図 2.7.2.3.2-1　IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の本薬の血中濃度の推移

また、CLL 患者に対して本薬を投与した場合の血中濃度に関して検討した文献 3 件のうち、本薬の用法・用量が IDEC-C2B8-CL1 試験及び REACH 試験とほぼ同様であるルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の第 I/II 相試験 [4)]の薬物動態パラメータについて、IDEC-C2B8-CL1 試験及び REACH 試験と共に示した一覧を表 2.7.2.3.2-1 に示す。各サイクルの C_{max} は、REACH 試験で高い傾向が認められるが、本薬の血中濃度は CD20 抗原と結合していないフリーのリツキシマブ濃度として測定されることから、腫瘍量によって個人間でのばらつきが大きいことを考慮すると、C_{max} に大きな差異はないと考えられる。一方、各サイクルの AUC は、IDEC-C2B8-CL1 試験で高い傾向が認められた。AUC は採血ポイントの違いが大きく影響するため、採血ポイントが各サイクル 3 回のみであった IDEC-C2B8-CL1 試験に対して、REACH 試験及びルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の第 I/II 相試験はいずれも各サイクルの投与日から投与 5 日後までの期間に 6 ポイント（ルミリキシマブと FCR 療法の併用療法の第 I/II 相試験の第 1 サイクルのみ 8 ポイント）と比較的多くの採血ポイントを設定していたことが原因であると考えられる。

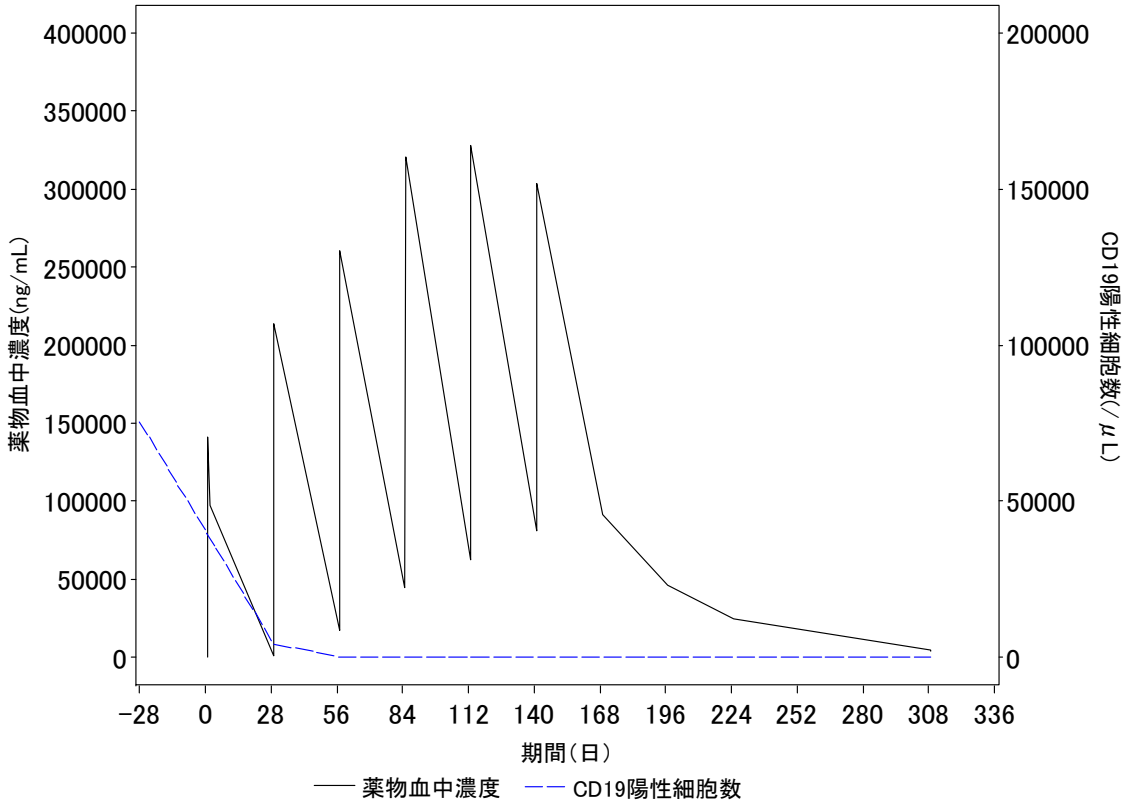
表 2.7.2.3.2-1　　薬物動態パラメータ（中央値）の比較

	IDEC-C2B8-CL1 試験	REACH 試験	ルミリキシマブ+FCR[4)]
対象患者	未治療 CLL	既治療 CLL	既治療 CLL
治療法	FCR 療法	FCR 療法	ルミリキシマブ+FCR 療法
Cmax（μg/mL）			
第 1 サイクル	106	174	136
第 3 サイクル	268	280	243
第 6 サイクル	292	344	269
AUC（μg/day/mL）			
第 1 サイクル	1700	722	402
第 3 サイクル	4810	2471	1758
第 6 サイクル	6450	3796	3611

参照：5.3.5.1-5　Table 46, 5.3.5.4-1　表 5.3.2-1 より作成。

2.7.2.3.3　　B 細胞の推移と本薬の血中濃度

IDEC-C2B8-CL1 試験における本薬の血中濃度と B 細胞数の平均値の推移を図 2.7.2.3.3-1 に示す。本薬の投与終了から 6 ヵ月後の時点で、本薬は末梢血中にわずかに残存しており、B 細胞（CD19 陽性細胞）数は多くの症例で枯渇状態を維持していた。



参照：5.3.5.2-1　図 11.7.1-1、図 11.7.3-1 より作成。

図 2.7.2.3.3-1　　IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬の血中濃度と B 細胞数の平均値の推移

2.7.2.3.4　　HACA 産生

IDEC-C2B8-CL1 試験に登録され、HACA の産生について評価された 7 例において、HACA 産生は認めなかった。その他に、CLL 患者における HACA 産生に関する報告は確認できなかった。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請において，その他の臨床試験報告書に該当する試験は行っていない。

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2.5-1　IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の各ポイントにおける本薬の血中濃度
付録 2.7.2.5-2　CLL 症例に対する本薬と抗悪性腫瘍剤の併用療法の臨床試験に関する報告

付録 2.7.2.5-1　　IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の各ポイントにおける本薬の血中濃度

サイクル	IDEC-C2B8-CL1 試験(ng/mL)				REACH 試験(ng/mL)			
	採血ポイント	症例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値 - 最大値)	採血ポイント	症例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値 - 最大値)
第1サイクル	本薬投与前	7	0 ± 0	0(0 - 0)	本薬投与前	21	303 ± 892	0(0 - 3560)
	本薬投与後	7	121000 ± 66800	106000(35300 - 197000)	8 時間後	20	169000 ± 79900	155000(48100 - 418000)
					11 時間後	21	143000 ± 46500	148000(48700 - 209000)
	24 時間後	7	85000 ± 51900	87800(20400 - 147000)	24 時間後	21	115000 ± 49900	108000(48400 - 219000)
					3 日	21	71400 ± 37800	57400(22500 - 170000)
					5 日	21	46000 ± 32000	47600(2230 - 106000)
					7 日	21	32200 ± 29100	26400(889 - 119000)
					14 日	21	14000 ± 14600	8880(0 - 48300)
					21 日	21	7970 ± 9410	3710(0 - 36600)
					28 日	21	6190 ± 8650	2390(0 - 30100)
第2サイクル	本薬投与前	6	867 ± 699	1120(0 - 1530)				
	本薬投与後	6	218000 ± 31600	228000(156000 - 241000)				
第3サイクル	本薬投与前	6	22500 ± 20700	16500(686 - 48400)	本薬投与前	19	26000 ± 22300	18400(3100 - 86000)
	本薬投与後	6	267000 ± 38700	268000(205000 - 314000)	8 時間後	19	268000 ± 132000	228000(92200 - 561000)
					11 時間後	18	244000 ± 98500	224000(101000 - 446000)
					24 時間後	19	202000 ± 69500	174000(76500 - 345000)
					3 日	19	174000 ± 56700	160000(76800 - 283000)
					5 日	19	146000 ± 81000	122000(58900 - 362000)
					7 日	18	122000 ± 60700	111000(42300 - 292000)
					14 日	18	86500 ± 53600	81000(24800 - 222000)
					21 日	18	67600 ± 44500	59000(3840 - 175000)
					28 日	18	64700 ± 72300	51200(3860 - 329000)

付録 2.7.2.5-1　　IDEC-C2B8-CL1 試験と REACH 試験の各ポイントにおける本薬の血中濃度（続き）

サイクル	IDEC-C2B8-CL1 試験(ng/mL)				REACH 試験(ng/mL)			
	採血ポイント	症例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値 - 最大値)	採血ポイント	症例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値 - 最大値)
第4サイクル	本薬投与前	6	50600 ± 33600	45400(2230 - 95400)				
	本薬投与後	6	317000 ± 56000	324000(251000 - 390000)				
第5サイクル	本薬投与前	5	62300 ± 31200	67800(21200 - 106000)				
	本薬投与後	5	328000 ± 31200	342000(275000 - 351000)				
第6サイクル	本薬投与前	5	81200 ± 35300	70600(36500 - 130000)	本薬投与前	15	92700 ± 78000	74600(4400 - 292000)
	本薬投与後	5	304000 ± 42600	292000(263000 - 367000)	8 時間後	15	361000 ± 194000	320000(97400 - 698000)
					11 時間後	15	308000 ± 122000	334000(44200 - 517000)
					24 時間後	15	243000 ± 126000	236000(46200 - 491000)
					3 日	15	255000 ± 168000	229000(53700 - 718000)
					5 日	15	236000 ± 175000	181000(40800 - 764000)
					7 日	14	175000 ± 85500	158000(43100 - 332000)
					14 日	13	118000 ± 67900	115000(15700 - 281000)
					21 日	13	113000 ± 73000	111000(11700 - 249000)
					28 日	14	97200 ± 58200	91900(6300 - 186000)
観察期間	7 ヵ月後	5	91100 ± 44500	80700(49300 - 165000)	7 ヵ月後	15	77400 ± 65400	61600(5300 - 284000)
	8 ヵ月後	5	46300 ± 19700	41100(20100 - 70300)	8 ヵ月後	13	45100 ± 38300	44800(1820 - 138000)
	9 ヵ月後	5	24600 ± 14200	25300(4790 - 40600)	9 ヵ月後	14	22400 ± 17200	20000(0 - 53200)
	12 ヵ月後	5	4950 ± 3490	3970(508 - 8680)	12 ヵ月後	13	4110 ± 4880	2260(0 - 16700)

参照：5.3.5.4-1　表 5.3.1-1。

付録 2.7.2.5-2　　CLL 症例に対する本薬と抗悪性腫瘍剤の併用療法の臨床試験に関する報告

臨床試験の種類 (国)	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法の用法・用量	本薬の臨床薬理に関する結果
臨床試験[3)] (米国)	未治療 CLL 患者 28 例 グループ 1 16 例 グループ 2 12 例	4 週間を 1 サイクルとして、3 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 2 日間分割投与とする。 グループ 1 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で合計 12 回投与する。 グループ 2 750 mg/m^2 を 9 回投与する。グループ 2A は各サイクルの最初の 3 日間投与し、グループ 2B は第 1 サイクルは 1 週間毎に 3 回投与し、第 2、3 サイクルは 3 日間投与する。	メチルプレドニゾロン 各サイクルの day 1-3 に 1 g/m^2 ずつ投与する。	本薬血中濃度が 1 mg/mL を超えた 6 例のうち、4 例が CR に達したのに対し、1 mg/mL 未満であった 5 例のうち、CR に達したのは 2 例だけであった。
臨床第 I/II 相試験[4)] (米国)	既治療 CLL 患者 31 例 コホート 1 3 例 コホート 2 28 例	28 日間を 1 サイクルとし、最高 6 サイクル投与する。 コホート 1、コホート 2 共に、第 1 サイクルの day 1 に 50 mg/m^2、day 3 に 325 mg/m^2 を投与する。 第 2-6 サイクルは day 1 に 500 mg/m^2 を投与する。	ルミリキシマブ コホート 1 第 1 サイクルの day 2 に 50 mg/m^2、day 4 に 325 mg/m^2 を投与する。第 2-6 サイクルは day 1 に 375 mg/m^2 を投与する。 コホート 2 第 1 サイクルの day 2 に 50 mg/m^2、day 4 に 450 mg/m^2 を投与する。第 2-6 サイクルは day 1 に 500 mg/m^2 を投与する。 フルダラビン 第 1 サイクルは day 2-4 に、第 2-6 サイクルは day 1-3 に 25 mg/m^2 を投与する。 シクロホスファミド 第 1 サイクルは day 2-4 に、第 2-6 サイクルは day 1-3 に 250 mg/m^2 を投与する。	C_{max} は第 1 サイクルから第 6 サイクルにかけて倍増した。 抗リツキシマブ抗体は検出されなかった。

付録 2.7.2.5-2　　CLL 症例に対する本薬と抗悪性腫瘍剤の併用療法の臨床試験に関する報告（続き）

臨床試験の種類 （国）	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法の用法・用量	本薬の臨床薬理に関する結果
臨床第 II 相試験[5)] （欧米等 9 ヵ国）	未治療 CLL 患者 118 例 Arm A 40 例 Arm B 38 例 Arm C 40 例	Arm A、B、C 共に、1 週目に 375 mg/m^2、2-8 週目に 500 mg/m^2 を投与する。	ナビトクラクス Arm A 投与しない。 Arm B 100 mg/day を 1 週間投与後、250 mg/day を 12 週間投与する。 Arm C 100 mg/day を 1 週間投与後、250 mg/day を増悪又は毒性発現まで投与する。	Arm A のリツキシマブ濃度は、Arm B 及び C と差はなく、ナビトクラクスはリツキシマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。 リツキシマブ濃度は、28 日間隔で投与した場合よりも高かった。

略語：CLL, 慢性リンパ性白血病; C_{max}, 最高血中濃度; CR, 完全奏効。

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CD20	cluster of differentiation 20	（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）
CD38	cluster of differentiation 38	
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (prednisolone)	シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale	（定性的な併存疾患の重症度を定量的スコアで評価する指標）
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
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）
DFS	disease free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EFS	event free survival	無イベント生存期間
ETR	end of treatment response rate	治療終了時奏効率
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
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
HBc	hepatitis B core	－
HBs	hepatitis B surface	－

略語	英名	和名及び定義
HCV	hepatitis C virus	－
HDMP	high-dose methylprednisolone	高用量メチルプレドニゾロン
HIV	human immune-deficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgVH	immunoglobulin variable region heavy chain	免疫グロブリン重鎖の可変領域
IQR	interquartile range	四分位範囲
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
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
nPR	nodular partial remission	結節性部分奏効
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	増悪
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PPS	per protocol set	評価可能症例を対象とした解析集団
PR	partial response	部分奏効
P.S.	performance status	全身状態
QOL	quality of life	生活の質
SAP	safety analysis population	安全性解析集団
SD	stable disease	不変
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
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
ULN	upper limit of normal	基準値上限

目次

2.7.3臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2有効性評価に用いた治験実施計画の主な事項の比較 6
2.7.3.1.2.1 対象患者 8
2.7.3.1.2.2 治療方法 8
2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目及び評価方法 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 解析対象集団 15
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 15
2.7.3.3.1.3 治験実施計画書からの逸脱症例 17
2.7.3.3.1.4 治験薬の投与状況 19
2.7.3.3.1.5 観察中止症例 31
2.7.3.3.1.6 市販後に使用が予想される患者集団 32
2.7.3.3.2全有効性試験の結果の比較検討 32
2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間 33
2.7.3.3.2.2 全生存期間 33
2.7.3.3.2.3 奏効率 34
2.7.3.3.2.4 奏効期間 35
2.7.3.3.3部分集団における結果の比較 36
2.7.3.3.3.1 Binet 分類による部分集団解析 39
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 40
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 42
2.7.3.5.1効果の持続 42
2.7.3.5.2耐薬性 42
2.7.3.6　付録 43

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）をフルダラビンリン酸エステル（以下、フルダラビン）とシクロホスファミド水和物（以下、シクロホスファミド）の併用療法（以下、FC 療法）と併用する治療（以下、FCR 療法）の有効性については、F. Hoffmann-La Roche Ltd 社により欧州を中心に実施された、未治療の CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（治験実施計画番号：ML17102、以下、CLL8 試験）、既治療の再発 CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（治験実施計画書番号：BO17072、以下、REACH 試験）及び日本国内で全薬工業株式会社が実施した臨床第 II 相試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-CL1、以下、IDEC-C2B8-CL1 試験）により評価した。

また、CLL 患者に対して本薬を投与した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 [1), 2)]で推奨されている FCR 療法以外の本薬を含む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。得られた 45 報の公表文献のうち、有効性に関する記載のある 44 報について、患者背景、治療方法、有効性の概要の一覧を付録 2.7.3.6-1 及び付録 2.7.3.6-2 に添付する。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

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（無増悪生存期間（progression-free survival、以下、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）を検討した。

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）を検討した。

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、独立審査委員（independent review committee、以下、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（2007 年 7 月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、日本国内における 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、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。

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた治験実施計画の主な事項の比較

有効性の評価に用いた 3 つの試験の概要を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2-1　　臨床的有効性及び安全性を評価した試験の概要

	CLL8 試験（海外）	REACH 試験（海外）	IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
相	III	III	II
試験デザイン	国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化試験	国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化試験	オープンラベル、多施設共同、非ランダム化試験
試験開始日	2003 年 7 月 21 日	2003 年 7 月 18 日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
対象患者	未治療の CD20 陽性 CLL 患者	既治療の CD20 陽性再発 CLL 患者	未治療の CD20 陽性 CLL 患者
目標症例数	760 例	550 例	6 例
治療法	FC 群と FCR 群に 1:1 でランダム化する。 28 日を 1 サイクルとして、FC 群には FC 療法を、FCR 群には FCR 療法を 6 サイクル実施する。	FC 群と FCR 群に 1:1 でランダム化する。 28 日を 1 サイクルとして、FC 群には FC 療法を、FCR 群には FCR 療法を 6 サイクル実施する。	28 日を 1 サイクルとして、FCR 療法を 6 サイクル実施する。
主要評価項目	PFS	PFS	有効性：奏効率 安全性：有害事象、臨床検査値異常、FCR 療法と関連性が否定できない薬物有害反応、重篤な有害事象、infusion reaction の種類、発現件数、発現率、重症度及び可逆性。
副次的評価項目	EFS、OS、DFS、奏効期間、TTNT、全奏効率、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時間、治療に関連する有害事象の割合、医療経済効果、QOL	OS、EFS、DFS、奏効期間、TTNT、全奏効率、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、QOL	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、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
抗腫瘍効果評価基準	NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準	NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準	NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準
統計解析	主要な有効性の解析対象は、ランダム化された全症例（ITT）とした。 PFS、OS、EFS、DFS、奏効期間及び TTNT の解析は両側非層別 log-rank 検定で行った。治療効果はハザード比及び 95%信頼区間で示した。 奏効率及び Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間を算出し、治療群間は χ^2 検定で比較した。 安全性の解析対象は、1 回以上試験薬を投与された全症例（SAP）とした。	主要な解析対象は、ランダム化された全症例（ITT）とした。PFS、OS、EFS、DFS、奏効期間及び TTNT の解析は両側非層別又は層別 log-rank 検定で行った。治療効果はハザード比及び 95%信頼区間で示した。 奏効率及び Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間を算出し、治療群間は χ^2 検定で比較した。 安全性の解析対象は、1 回以上試験薬を投与された全症例（SAP）とした。	主要な有効性評価の解析対象集団は、登録された被験者のうち一度でも本薬の投与が行われた被験者の集団（FAS）とした。 奏効率及び Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間を算出した。 PFS 及び OS は、プロトコル治療開始日からの期間中央値及び両側 95%信頼区間を算出し、また 1 年時点の PFS 率及び OS 率を Kaplan-Meier 法により算出した。 安全性の解析対象は、1 回以上本薬を投与された全症例とした。

2.7.3.1.2.1　対象患者

CLL8 試験は、18 歳以上で、CD20 陽性の NCI Working Group on CLL のガイドラインで CLL と診断された未治療の患者を対象とした。治験実施計画書第 1 版では、Binet 分類に関する選択除外基準はなかったが、その後の治験実施計画書改訂（amendment #1、2004 年 7 月改訂）にて、Binet 分類 A の患者は除外された。

REACH 試験は、18 歳以上で、CD20 陽性の NCI Working Group on CLL のガイドラインで CLL と診断され、以下の治療を行った患者を対象とした。

- クロラムブシル単剤+/-プレドニゾン又はプレドニゾロン
  奏効（部分奏効（partial response、以下、PR）又は完全奏効（complete response、以下、CR））を認めた後、治療中、治療終了後に関わらず、再発した患者を対象とした（クロラムブシル感受性例、又はクロラムブシル抵抗性例）。

- フルダラビン単剤（又は他のヌクレオシドアナログ）
  6 ヵ月以上奏効（PR 又は CR）を維持し、その後再発した患者を対象とした（フルダラビン感受性例）。

- アルキル化剤を含む併用療法（例：CHOP 療法、CVP 療法）
  奏効（PR 又は CR）を認めた後に再発した患者、又は奏効しなかった（増悪（progression disease、以下、PD）又は不変だった（stable disease、以下、SD））患者を対象とした（アルキル化剤感受性例、又はアルキル化剤抵抗性例）。

IDEC-C2B8-CL1 試験は、CLL8 試験と比較するために条件を合わせ、Binet 分類 B 又は C の未治療 CD20 陽性 CLL 患者を対象とした。

2.7.3.1.2.2　治療方法

CLL8 試験及び REACH 試験の FCR 群、及び IDEC-C2B8-CL1 試験では、いずれも各薬剤の用量は同じであり、用法についても、第 1 サイクルは FC 療法開始日の前日、第 2 サイクル以降は FC 療法開始日と同日に本薬を投与するという点で、概ね同様であった。3 試験で実施された FCR 療法の詳細を表 2.7.3.1.2.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2.2-1　FCR 療法の詳細

薬剤	投与量	各サイクルの投与日*
本薬	第 1 サイクル：375 mg/m^2 第 2 サイクル以降：500 mg/m^2	CLL8 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験 第 1 サイクル：Day 0 第 2 サイクル以降：Day 1 REACH 試験 Day 1
フルダラビン シクロホスファミド	フルダラビン： 25 mg/m^2 シクロホスファミド： 無水物として 250 mg/m^2	CLL8 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験： Day 1-3 REACH 試験： 第 1 サイクル：Day 2-4 第 2 サイクル以降：Day 1-3

*　1 サイクルは 28 日間とし、最大 6 サイクル繰り返す。

2.7.3.1.2.3　有効性の評価項目及び評価方法

1.　有効性の評価項目

CLL8 試験及び REACH 試験の主要評価項目は、いずれも、FC 群又は FCR 群へのランダム化割付日からの PFS であり、FC 群と FCR 群を比較した。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、主要評価項目は奏効率であり、CLL8 試験の奏効率と比較した。

2.　抗腫瘍効果評価基準

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験は、いずれも、NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準に基づき規定された評価基準を用いて評価した。3 試験で用いられた評価基準を表 2.7.3.1.2.3-1 に示す。

表 2.7.3.1.2.3-1　抗腫瘍効果評価基準

完全奏効（CR）	完全奏効とは、次の全ての基準が 2 ヵ月間以上継続した場合と定義する。 ・ 触診、及び／又は適切な X 線診断法によりリンパ節腫大が消失（全てのリンパ節の長径が 1 cm 以下）。 ・ 触診、及び／又は適切な X 線診断法により肝腫大、脾腫を認めない。 ・ 全身症状（=B 症状）を認めない。 ・ CLL に関連する症状がない。 ・ 血球数が正常。 ・多形核白血球（顆粒球）数≧ 1500 /μL（≧1.5×10^9 /L） ・血小板数 ＞ 100000 /μL（＞100×10^9 /L） ・ヘモグロビン ＞ 11 g/dL（血液輸血を行っていない状態における基準） ・リンパ球数 ＜ ULN ・ 骨髄は年齢にみあった正形成であり、リンパ球数は 30%未満で、リンパ球の結節を認めない。 ・ 骨髄が低形成であった場合は、更に 4 週後に再度評価を行う。再評価は、前回の骨髄検査結果とあわせて検討する。4 週後の判定においても低形成であった場合は、部分奏効（PR）に属するものとする。 ・ CR の基準を満たすが、病理組織学的に骨髄中の結節を確認した症例は、結節性部分奏効（nPR）とし、部分奏効に含める。
結節性部分奏効（nPR）	CR の基準を満たしているが、骨髄のリンパ球数が 30%未満にも関わらず、骨髄中に病理組織学的なリンパ球の結節を確認できる場合がある。 結節の単一性を特定することは現在の技術では難しいが、一般的には、結節の認められる症例は、結節性リンパ球の認められない完全奏効の症例と比較して無増悪生存期間が短い。そのため、これらの症例は結節性部分奏効（nPR）とし、独立した分類とする。
部分奏効（PR）	部分奏効とは、次の全ての基準を 2 ヵ月間以上継続する場合と定義する。 ・ 末梢血のリンパ球数が治療開始前より 50%以上減少。 ・ リンパ節腫大の積和が治療開始前より 50%以上減少。 ・ 治療開始前の評価で肝腫大、及び／又は脾腫が確認された場合は、それぞれ 50%以上の縮小。 更に次の基準のうち 1 つ以上を満たす。 ・多形核白血球（顆粒球）が 1500 /μL（1.5×10^9/L）以上、又は治療開始前より 50%以上改善。 ・血小板数が 100000 /μL（100×10^9/L）を超える、又は治療開始前より 50%以上改善。 ・血液輸血を行っていない状態で、ヘモグロビンが 11 g /dL を超える、又は治療開始前より 50%以上改善。

表 2.7.3.1.2.3-1　抗腫瘍効果評価基準（続き）

増悪（PD）	増悪とは、次の基準のうち 1 つ以上を満たす場合と定義する。 ・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。 ・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。 ・末梢血リンパ球の絶対数が $5\times10^3/\mu L$ 以上、かつ以前から 50%以上増加する。 ・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。）
不変（SD）	不変は、完全奏効、結節性部分奏効、部分奏効、増悪のいずれの基準も満たさない場合とする。

3.　評価方法

CLL8 試験では、第 3 サイクルの治療後に中間評価を実施し、PR 以上の効果が認められた症例は 6 サイクルまで治療を継続し、奏効が認められなかった症例は、試験治療を中止し、経過観察とした。初回評価は最終サイクル（第 6 サイクル）の治療開始から 4 週間後に実施し、その 8 週後に、初回評価の判定を確定するための最終評価を実施した。初回評価で CR を認めた症例は、最終評価で骨髄生検を実施した。初回評価の CT スキャンで疾患の兆候が認められた場合は、最終評価にて再度 CT スキャンを実施した。最終評価後の観察期間では、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 ヵ月毎に評価を実施した。5 年後から 8 年後までは、年間観察報告にて、症例の状態を確認した。増悪以外の理由で、6 サイクルの治療を完了する前に治療を中止した場合は、治療中止の 1 ヵ月後に初回評価を実施し、さらにその 2 ヵ月後に最終評価を実施した。なお、CLL8 試験では、第三者による中央判定は実施されず、治験責任医師等による判定結果で評価されている。

REACH 試験では、第 3 サイクル及び第 6 サイクルの後に評価を実施し、第 6 サイクルの 8 週間後（month 9）に評価を確定するための評価を実施した。NCI Working Group on CLL のガイドラインによる末梢血リンパ球数の明白な CLL 増悪の基準（リンパ球の絶対数が 50%以上増加し、5×10^9 /L を超える）に該当しない限りは、第 3 サイクル、第 6 サイクル及び確定評価時（month 9）において、CT スキャンによりリンパ節腫脹を評価した。増悪以外の理由で、6 サイクルの治療を完了する前に治療を中止した場合は、治療中止から約 4 週間後に CT スキャンを含む全ての腫瘍評価を実施した。その際、PR 又は CR を認めた症例は、CT スキャン及び骨髄検査を含む確定評価を 8 週間後に実施した。治療終了時の評価で SD と判定された症例は、8 週間後の CT スキャンは任意とした。第 3 サイクル後の評価で CR 又は PR を認めた症例は、第 6 サイクルまで治療を継続した。第 3 サイクル後の評価で PD と判定された症例は、治療を中止した。第 3 サイクル後の評価で SD と判定された症例は、試験の継続を治験責任医師の判断に委ねた。なお、REACH 試験では得られた末梢血血球数、骨髄生検の結果、CT 画像、及び診察の記録から、IRC が全症例の効果及び増悪を盲検下で評価した。最終サイクルの治療完了後は、最初の 3 ヵ月間は 1 ヵ月毎に観察し（第 6 サイクルまで投与した場合は months 7, 8, 9）、その後は試験治療開始後 33 ヵ月後までは 3 ヵ月毎、5 年後までは 6 ヵ月毎に、8 年後までは少なくとも 1 年毎に観察した。5 年後までの観察では、診察、血液学的検査、生化学的検査、自他覚所見、体重、肝腫大、脾腫、B 症状及び ECOG P.S.の検査を実施した。5 年後以降は、生存及び増悪の確認のみを実施した。増悪後は、生存確認のみを実施した。

IDEC-C2B8-CL1 試験では、第 6 サイクル開始 1 ヵ月後に初期効果判定を行い、更に初期効果判定の 2 ヵ月後に後期効果判定を行うこととした。第 6 サイクル実施前に試験治療を中止した場合は、最終サイクルの治療開始の 1 ヵ月後に初期効果判定を行い、更に初期効果判定の 2 ヵ月後に後期効果判定を行うこととした。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

個々の試験結果を以下に要約した。

1. CLL8 試験（海外）（5.3.5.1-1 参照）

CLL8 試験は、欧州を中心とした 11 ヵ国で実施された、国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1:1）臨床第 III 相試験であり、未治療 CLL 患者に対する FCR 療法の有効性及び安全性を、FC 療法と比較した。

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（EFS）、ランダム化から死亡までの期間（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（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）、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時間、治療に関連する有害事象の発現割合、医療経済効果、及び生活の質（QOL）を評価した。

対象症例は、18 歳以上で Binet 分類 B 又は C（治験実施計画書改訂＃1 までは A も可）の、未治療 CD20 陽性 CLL 患者とし、ECOG P.S.が 0-1 であること、アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase、以下、ALP）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase、以下、AST）が正常上限の 2 倍以下であること、治療開始 1 週間前の時点で血清妊娠検査陰性であることが選択基準であった。

症例は FC 療法を行う FC 群と FCR 療法を行う FCR 群に 1 : 1 でランダム化され、両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、FC 療法を最大 6 サイクル繰り返し、FCR 群のみ、本薬を追加で投与した。各薬剤の投与量は以下のとおりである。

(1)　本薬（FCR 群のみ）
第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 0 に点滴静注する。
第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。

(2)　フルダラビン
25 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

(3)　シクロホスファミド
無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

817 例が登録され、FC 群に 409 例、FCR 群に 408 例がランダム化されたが、同意が取得されなかった 7 例を除き、有効性の解析は FC 群 407 例、FCR 群 403 例で実施された。FC 群の 140 例（34%）と FCR 群の 103 例（26%）は 6 サイクルの治療を完了することができなかった。有害事象や併存疾患による試験中止症例は、両群間で同程度（両群 17%）であったが、FC 群では、安全性以外に関する理由により試験を中止する症例が多かった（FC 群 72 例（18%）vs. FCR 群 35 例（9%））。

主要評価項目である PFS は、FC 群と比較して FCR 群で有意に延長し（中央値 FC 群 32.2 ヵ月 vs. FCR 群 39.8 ヵ月、$p < 0.0001$, Log-Rank Test）、増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 44%減少した（調整ハザード比 0.56, 95%信頼区間[0.43; 0.72], $p < 0.0001$, Wald Test）。副次的評価項目についても、OS、EFS、奏効期間、TTNT、奏効率において、FCR 群で有意な改善が認められた。

Grade 3 又は grade 4 の有害事象を 1 件以上発現した症例の割合（FC 群 62%（246 例/396 例）vs. FCR 群 77%（304 例/397 例））及び重篤な有害事象の発現割合（FC 群 41%（162 例/396

例）vs. FCR 群 46%（182 例/397 例））は、FCR 群で多かった。本薬の infusion reaction の発現により、初回投与から 1 日以内の grade 3 又は grade 4 の有害事象発現割合も FCR 群で多かった（FC 群 2%（6 例/396 例）vs. FCR 群 8%（31 例/397 例））。FC 群と比較して、FCR 群でより多くの grade 3 又は grade 4 の好中球減少症（FC 群 19%（75 例/396 例）vs. FCR 群 30%（119 例/397 例））及び発熱性好中球減少症（FC 群 6%（22 例/396 例）vs. FCR 群 9%（37 例/397 例））が認められた。一方、試験期間中に死亡した症例については、FC 群で治療に関連すると判断された死亡が多かった（FC 群 8 例 vs. FCR 群 6 例）。

2. REACH 試験（海外）（5.3.5.1-5 参照）

REACH 試験は、欧州を中心とした 17 ヵ国で実施された、国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1:1）臨床第 III 相試験であり、既治療 CLL 患者に対する FCR 療法の有効性及び安全性を、FC 療法と比較した。

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）、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。

対象症例は 18 歳以上の既治療 CD20 陽性 CLL 患者とし、ECOG P.S.が 0-1 であること、絶対好中球数が 1×10^9/L 以上であること、血小板数が 50×10^9/L 以上であること、総ビリルビン、ALP 及び AST が正常上限の 2 倍以下であること、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上であること、治療開始 1 週間前の時点で血清妊娠検査陰性であることが選択基準であった。

症例は FC 療法を行う FC 群と FCR 療法を行う FCR 群に 1 : 1 でランダム化され、両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、FC 療法を最大 6 サイクル繰り返し、FCR 群のみ、本薬を追加で投与した。各薬剤の投与量は以下のとおりである。

(1) 本薬（FCR 群のみ）
第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。
第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。

(2) フルダラビン
第 1 サイクル：25 mg/m^2 を day 2～day 4 に 15～30 分かけて点滴静注する。
第 2～6 サイクル：25 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

(3) シクロホスファミド
第 1 サイクル:無水物として 250 mg/m^2 を day 2～day 4 に 15～30 分かけて点滴静注する。
第 2～6 サイクル：無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

571 例がスクリーニングされ、そのうち 552 例が登録され、FC 群、FCR 群それぞれ 276 例ずつ割り付けられた。FC 群の 167 例（61%）、FCR 群の 181 例（66%）が 6 サイクルの治療を完了した。

主要評価項目である PFS は、FC 群と比較して FCR 群で有意に延長し（中央値 FC 群 20.6 ヵ月 vs. FCR 群 30.6 ヵ月、p = 0.0002, Log-Rank Test）、増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 35%減少した（ハザード比 0.65, 95%信頼区間[0.51; 0.82], p = 0.0002, Wald Test）。副次的評価項目についても、EFS、奏効率、奏効期間、TTNT において、FCR 群で有意な改善が認められた。

薬物動態については、本試験ではデータが限られていたため、本薬とフルダラビン又はシクロホスファミドの薬物間相互作用は明らかにされなかったが、シクロホスファミド又はフルダラビンの薬物動態パラメータに対するリツキシマブ治療の影響は認められず、また、リツキシマブの薬物動態パラメータに対するシクロホスファミド又はフルダラビン治療の影響も認められなかった。

治療中止に至る有害事象を発現した症例の割合は各群で同等であり（FC 群 25%（69 例/272 例）vs. FCR 群 26%（72 例/274 例））、各群とも、ほぼ全ての症例で 1 つ以上の有害事象を認めた（FC 群 96%（260 例/272 例）vs. FCR 群 99%（270 例/274 例））。Grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合は FCR 群がわずかに高かった（FC 群 74%（200 例/272 例）vs. FCR 群 80%（219 例/274 例））。重篤な有害事象の発現割合は、各群でほぼ同等であった（FC 群 48%（130 例/272 例）vs. FCR 群 50%（137 例/274 例））。死亡は FC 群で 272 例中 68 例（25%）、FCR 群で 274 例中 62 例（23%）に認められた。致死的な有害事象は FCR 群で多く発現した（FC 群 10%（26 例/272 例）vs. FCR 群 13%（36 例/274 例））。ほとんどの致死的な有害事象は感染症及び悪性腫瘍に関する事象であった。全体としては、本試験で、予測不可能な安全性シグナルは認められなかった。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）（5.3.5.2-1 参照）

IDEC-C2B8-CL1 試験は、日本で実施された、オープンラベル、非ランダム化、多施設共同の臨床第 II 相試験であり、未治療 CLL 患者に対する FCR 療法の忍容性と安全性、及び有効性を確認した。

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、NCI Sponsored Working Group on CLL の 1996 年版の基準を基に CLL8 試験において更新された評価基準による FCR 療法の奏効率を確認した。また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 年間の全生存率を確認し、その他の評価項目として、薬物動態解析（末梢血中本薬濃度推移）、ヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）の発現率、末梢血 B 細胞数の推移、及び免疫グロブリン値の推移を確認した。

対象症例は 20 歳以上で Binet 分類 B 又は C の未治療 CD20 陽性 CLL 患者とし、ECOG P.S. が 0-1 であること、ALP、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase 、以下、ALT）が施設基準値上限の 2 倍以下であること、妊娠検査が陰性又は閉経後 2 年を超えている女性患者等が選択基準であった。

症例は試験登録後、FCR 療法を 28 日を 1 サイクルとして最大 6 サイクル繰り返した。各薬剤の投与量は以下のとおりである。

(1)　本薬
第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 0 に点滴静注する。
第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。

(2)　フルダラビン
25 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

(3)　シクロホスファミド
無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に 15～30 分かけて点滴静注する。

7 例が登録され、全例で本薬が 1 回以上投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱を認めなかったため、全例が有効性及び安全性の解析対象集団に含められた。7 例中 2 例は 6 サイクルの治療を完了することができなかった。治療中止の理由は、1 例が第 1 サイクルに重篤な有害事象（洞結節機能不全）を発現したため、もう 1 例は第 5 サイクルに grade 4 の血

液毒性（白血球数減少、好中球数減少）の発現により本薬投与延期期限を超過したためであった。

主要評価項目である試験期間中の全奏効率は 71.4%であり、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。副次的評価項目である試験期間中の完全奏効率は 14.3%、1 年無増悪生存率及び 1 年全生存率は 100%であった。

有害事象は 7 例全例において合計 99 件発現した。重篤な有害事象は 1 例に 1 件、洞結節機能不全が発現したが、本事象は適切な支持療法により軽快した。Infusion reaction は 3 例に 27 件発現した。Grade 3 の infusion reaction として第 1 サイクルで低酸素症が 1 例に 1 件発現した。感染症は 3 例に 6 件発現した。いずれも grade 1 又は grade 2 であり、grade 3 以上の感染症は発現しなかった。死亡例、及び二次性悪性腫瘍の発現例は認めなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.1-1　各試験の解析対象集団

試験	治療群又は治療方法	ランダム化又は登録例数	有効性解析集団例数
CLL8 試験	FC 群	409 例	407 例（ITT）
	FCR 群	408 例	403 例（ITT）
	合計	817 例	810 例（ITT）
REACH 試験	FC 群	276 例	276 例（ITT）
	FCR 群	276 例	276 例（ITT）
	合計	552 例	552 例（ITT）
IDEC-C2B8-CL1 試験	FCR 療法	7 例	7 例（FAS）

略語： ITT, Intent to treat; FAS, Full analysis set.
参照： 5.3.5.1-1　Figure 2, Table 8, 5.3.5.1-5　Figure 2, Table 13, 5.3.5.2-1　図 11.1-1 より作成。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.2-1　各試験のベースライン時の人口統計学的特性

試験		CLL8 試験		REACH 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
群		FC 群	FCR 群	FC 群	FCR 群	FCR 療法
対象集団		ITT	ITT	ITT	ITT	FAS
例数		407 例	403 例	276 例	276 例	7 例
性別	症例数	407 例	403 例	276 例	276 例	7 例
	男	302 例（74%）	298 例（74%）	181 例（66%）	187 例（68%）	5 例（71.4%）
	女	105 例（26%）	105 例（26%）	95 例（34%）	89 例（32%）	2 例（28.6%）
年齢（歳）	症例数	407 例	403 例	276 例	276 例	7 例
	平均	59.3	59.6	61.3	62.1	58.4
	標準偏差	8.55	8.70	9.11	9.17	9.0
	中央値	61.0	61.0	62.0	63.0	54.0
	範囲	36 - 81	30 - 78	35 - 81	35 - 83	48 - 72

表 2.7.3.3.1.2-1　各試験のベースライン時の人口統計学的特性（続き）

試験		CLL8 試験		REACH 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
群		FC 群	FCR 群	FC 群	FCR 群	FCR 療法
対象集団		ITT	ITT	ITT	ITT	FAS
例数		407 例	403 例	276 例	276 例	7 例
身長（cm）	症例数	393 例	399 例	271 例	273 例	7 例
	平均	173.1	173.0	169.6	170.2	165.3
	標準偏差	8.69	8.74	8.81	9.67	8.2
	中央値	174.0	173.0	170.0	170.0	165.0
	範囲	144 - 200	141 - 193	149 - 191	145 - 197	155 - 179
体重（kg）	症例数	393 例	399 例	276 例	276 例	7 例
	平均	80.2	78.0	76.8	76.5	63.4
	標準偏差	15.10	13.65	14.43	15.01	17.1
	中央値	78.0	77.0	75.0	76.0	62.0
	範囲	45 - 143	42 - 130	47 - 126	46 - 127	47 - 97
CIRS スコア	症例数	407 例	402 例	－	－	7 例
	< 4	341 例（84%）	353 例（88%）	－	－	6 例（85.7%）
	≥ 4	66 例（16%）	49 例（12%）	－	－	1 例（14.3%）
Binet 分類	症例数	405 例	402 例	276 例	276 例	7 例
	A	22 例（5%）	18 例（4%）	31 例（11%）	24 例（9%）	0 例（0%）
	B	257 例（63%）	259 例（64%）	160 例（58%）	166 例（60%）	2 例（28.6%）
	C	126 例（31%）	125 例（31%）	85 例（31%）	86 例（31%）	5 例（71.4%）
B 症状	症例数	405 例	402 例	276 例	276 例	7 例
	有り	196 例（48%）	165 例（41%）	85 例（31%）	72 例（26%）	2 例（28.6%）
	無し	208 例（51%）	237 例（59%）	191 例（69%）	204 例（74%）	5 例（71.4%）
	不明	1 例（< 1%）	－	－	－	0 例（0%）
ECOG P.S.	症例数	388 例	390 例	275 例	276 例	7 例
	0	225 例（58%）	221 例（57%）	161 例（59%）	169 例（61%）	4 例（57.1%）
	1	161 例（41%）	169 例（43%）	114 例（41%）	107 例（39%）	3 例（42.9%）
	2	2 例（< 1%）	－	－	－	0 例（0%）
肝腫大	症例数	405 例	400 例	274 例	275 例	7 例
	有り	137 例（34%）	124 例（31%）	83 例（30%）	66 例（24%）	0 例（0%）
	無し	268 例（66%）	276 例（69%）	191 例（70%）	209 例（76%）	7 例（100%）
脾腫	症例数	405 例	400 例	275 例	274 例	7 例
	有り	271 例（67%）	290 例（73%）	175 例（64%）	191 例（70%）	1 例（14.3%）
	無し	134 例（33%）	110 例（28%）	100 例（36%）	83 例（30%）	6 例（85.7%）
IgVH	症例数	266 例	257 例	262 例	258 例	－
	変異有り	97 例（36%）	87 例（34%）	92 例（35%）	100 例（39%）	－
	変異無し	169 例（64%）	170 例（66%）	170 例（65%）	158 例（61%）	－
ZAP-70	症例数	147 例	139 例	199 例	211 例	7 例
	陽性	56 例（38%）	60 例（43%）	84 例（42%）	89 例（42%）	1 例（14.3%）
	陰性	91 例（62%）	79 例（57%）	115 例（58%）	122 例（58%）	6 例（85.7%）
CD38 陽性細胞	症例数	347 例	346 例	164 例	160 例	－
	陽性	154 例（44%）	166 例（48%）	79 例（48%）	91 例（57%）	－
	陰性	193 例（56%）	180 例（52%）	85 例（52%）	69 例（43%）	－

表 2.7.3.3.1.2-1　各試験のベースライン時の人口統計学的特性（続き）

試験		CLL8 試験		REACH 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
群		FC 群	FCR 群	FC 群	FCR 群	FCR 療法
対象集団		ITT	ITT	ITT	ITT	FAS
例数		407 例	403 例	276 例	276 例	7 例
Del 11q	症例数	300 例	303 例	263 例	270 例	7 例
	有り	68 例（23%）	80 例（26%）	59 例（22%）	56 例（21%）	0 例（0%）
	無し	232 例（77%）	223 例（74%）	204 例（78%）	214 例（79%）	7 例（100%）
Del 13q	症例数	298 例	300 例	264 例	270 例	7 例
	有り	177 例（59%）	165 例（55%）	159 例（60%）	150 例（56%）	1 例（14.3%）
	無し	121 例（41%）	135 例（45%）	105 例（40%）	120 例（44%）	6 例（85.7%）
Del 17p	症例数	298 例	302 例	263 例	269 例	7 例
	有り	27 例（9%）	19 例（6%）	24 例（9%）	18 例（7%）	0 例（0%）
	無し	271 例（91%）	283 例（94%）	239 例（91%）	251 例（93%）	7 例（100%）
トリソミー12	症例数	301 例	301 例	263 例	270 例	7 例
	有り	42 例（14%）	28 例（9%）	40 例（15%）	29 例（11%）	2 例（28.6%）
	無し	259 例（86%）	273 例（91%）	223 例（85%）	241 例（89%）	5 例（71.4%）

略語： ITT, Intent to treat; FAS, Full analysis set.
参照： 5.3.5.1-1　Table 9, Table 10, Table 13, Table 14, dm11_d1_i, dm16_hs_i, 5.3.5.1-5　Table 14, Table 15, Table 17, Table 22, Table 23, 5.3.5.2-1　表 11.2.2-1, 表 11.2.2-2 より作成。

2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例

治験実施計画書からの逸脱により、それぞれの試験の解析対象集団から除外された症例について、以下に示す。

1. CLL8 試験

CLL8 試験では、817 例が登録され、FC 群に 409 例、FCR 群に 408 例がランダム化された。そのうち 7 例（FC 群 2 例、FCR 群 5 例）で同意が得られなかったため、解析集団から除外され、主要有効性評価集団（ITT）は 810 例（FC 群 407 例、FCR 群 403 例）で解析された。なお、除外された 7 例については、2007 年 7 月 4 日のデータカットオフ後に同意が取得されたことから、CSR 第 2 版以降では ITT に含められ、全 817 例（FC 群 409 例、FCR 群 408 例）で有効性の解析が行われている。

FC 群の 115 例、FCR 群の 94 例は治験実施計画書からの逸脱により、Per Protocol Set（以下、PPS）解析集団からは除外された。逸脱の内容を表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.3-1　CLL8 試験における治験実施計画書からの逸脱

理由	FC 群	FCR 群
CD20 陰性、又は原疾患不明	42	41
第 3 サイクルに達する前に試験中止	47	31
ベースライン評価未実施	37	20
抗腫瘍効果の評価が不適切	36	16
有効性評価未実施	33	18
B-CLL の確定診断未実施	16	11
治験薬未投与	13	4

表 2.7.3.3.1.3-1　CLL8 試験における治験実施計画書からの逸脱（続き）

理由	FC 群	FCR 群
Binet 分類 A	5	10
Binet 分類 B 又は C で症状・兆候を認めない	5	8
同意未取得	2	5
自己免疫性血球減少症	1	3
既治療	3	1
割り付けられた治療法と異なる治療を実施	0	3
ベースラインの ECOG P.S.が 0-1 以外	0	1

参照： 5.3.5.1-1　Table 8 より作成。

また、以下の症例は治験実施計画書からの逸脱ではあるが、有効性解析集団から除外する理由とはならないと考えられ、ITT、PPS ともに含められた。

- 治験実施計画書では、ランダム化から 1 週間以内に治療を開始することとなっていたが、191 例（24%）がランダム化から 1 週間以上後に治療を開始し、また他の 1 例は、ランダム化の 3 日前に治療を開始した。
- 173 例（FC 群 78 例、FCR 群 95 例）は、治験実施計画書で除外基準とされている推定クレアチニンクリアランス 70 mL/min 未満に該当していた。比較的多くの症例が除外基準に該当したが、これは治験責任医師による推定クレアチニンクリアランスの計算が誤っていたため、又は推定クレアチニンクリアランスではなく、血清クレアチニン値により患者が選択されたためであると考えられた。

2.　REACH 試験

REACH 試験では、571 例がスクリーニングを受け、552 例が登録され、FC 群、FCR 群それぞれに 276 例ずつランダム化された。ランダム化された 552 例全例が有効性の腫瘍評価対象集団（ITT）に含められた。

FC 群の 53 例、FCR 群の 41 例は治験実施計画書からの逸脱により、PPS 解析集団からは除外された。逸脱の内容を表 2.7.3.3.1.3-2 に示す。

表 2.7.3.3.1.3-2　REACH 試験における治験実施計画書からの逸脱

理由	FC 群	FCR 群
第 3 サイクルに達する前に試験中止	29	20
ベースライン後の抗腫瘍評価が不適切	23	12
診断が未確定	18	13
アルキル化剤及びフルダラビンによる前治療	4	8
ベースライン時の抗腫瘍評価が不適切	6	4
安全性の観察がされなかった	4	2
治験薬未投与	4	2
インターフェロン、リツキシマブ、又はモノクローナル抗体による前治療	1	1

参照： 5.3.5.1-5　Table 13 より作成。

また、以下の症例は治験実施計画書からの逸脱ではあるが、有効性解析集団から除外する理由とはならないと考えられ、ITT、PPS ともに含められた。

- 治験実施計画書第 1 版では、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min を超える症例が選択されていたが、治験実施計画書 version C（2004 年 9 月）にて選択基準が 50 mL/min に引

き下げられ、治験実施計画書 version F（2006 年 12 月）で再び 60 mL/min に戻された。クレアチニンクリアランスが 50～60 mL/min の症例は 61 例登録された。そのうち 49 例は選択基準が改訂されていた期間に登録されたため、逸脱ではないが、残りの 12 例（FC 群 3 例、FCR 群 9 例）は登録時の治験実施計画書からは逸脱した症例であった。

- 21 例は、スクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満であった（FC 群 9 例、FCR 群 12 例）。
- 7 例は、スクリーニング時の血小板数が 50 × 10^9/L 未満であった（FC 群 2 例、FCR 群 5 例）。
- 6 例は、スクリーニング時の好中球数が 1 × 10^9/L 未満であった（FC 群 2 例、FCR 群 4 例）。
- 4 例は、スクリーニング時の ALP、AST、又は ALT が正常上限の 2 倍以上であった（FCR 群 4 例）。
- 2 例は、スクリーニング時の総ビリルビンが正常上限の 2 倍以上であった（FC 群 1 例、FCR 群 1 例）。

上記の症例のうち、2 例（いずれも FCR 群）はランダム化後、治験薬投与前に除外されたが、ITT に含められている。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、7 例が登録され、7 例全例が有効性の解析対象集団（FAS）に含められた。

治験実施計画書からの逸脱は 5 例に 16 件認められた。最も多い逸脱は、治療方法や用量が不適切（投与規定違反）であった逸脱が 10 件であり、本薬投与速度上昇規定（30 分毎に投与速度を上昇：速度変更操作による許容範囲+ 10 分）の逸脱が 7 件、体表面積による FC 投与量の再計算の未実施が 1 件、規定時間外の前投与薬の投与が 1 件、前投与薬の投与量不足が 1 件であった。また、主要評価項目に関わる観察の不備があった逸脱が 2 件あり、スクリーニング時胸部 X 線検査の規定時期からの逸脱が 1 件、試験中止時検査の規定時期からの逸脱が 1 件であった。残りの 4 件はバイタルサインの欠測が 2 件、本薬投与後の薬物動態解析用採血の規定時間逸脱が 1 件、規定されていない薬物動態解析用採血の実施が 1 件であった。いずれの症例においても、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された施設外検閲会において適格例として扱うと判定された。

2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況

各試験の治験薬の投与状況を表 2.7.3.3.1.4-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.4-1　各試験のサイクル毎の治験薬投与サイクル数

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 例	FCR 群 N = 272 例	FCR 療法 N = 7 例
1	396 例（100%）	397 例（100%）	272 例（100%）	274 例（100%）	7 例（100%）
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：5.3.5.1-1　Table 40, 5.3.5.1-5　Table 49, 5.3.5.2-1　表 11.3-1 より作成。

1.　CLL8 試験

CLL8 試験では 793 例が少なくとも 1 回以上試験治療を実施され、安全性解析集団（Safety analysis population、以下、SAP）に含められた。2 例は FCR 群にランダム化されたにも関わらず、FC 療法が実施された。これら 2 例は ITT では FCR 群に含められたが、SAP では FC 群に含められた。

SAP における各群の治療サイクル数を表 2.7.3.3.1.4-2 に示す。FCR 群でより多くの症例が 6 サイクルの治療を完了していた（FC 群 69% vs. FCR 群 75%）が、これは FC 群において、効果不十分、又は管理上の理由から試験を中止した症例が多かったことが主な理由であった。

表 2.7.3.3.1.4-2　CLL8 試験の各群の治療サイクル数（SAP）

	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)	ALL N=793 No.(%)
Patients Receiving At Least x Cycles*			
1	396 (100.0%)	397 (100.0%)	793 (100.0%)
2	366 (92.4%)	384 (96.7%)	750 (94.6%)
3	342 (86.4%)	364 (91.7%)	706 (89.0%)
4	313 (79.0%)	342 (86.1%)	655 (82.6%)
5	289 (73.0%)	317 (79.8%)	606 (76.4%)
6	273 (68.9%)	299 (75.3%)	572 (72.1%)

* 投与されたサイクル数を示す。
参照：5.3.5.1-1　Table 40。

また、各治療サイクルにおける本薬の投与状況を表 2.7.3.3.1.4-3、表 2.7.3.3.1.4-4 に、フルダラビンの投与状況を表 2.7.3.3.1.4-5 に、シクロホスファミドの投与状況を表 2.7.3.3.1.4-6 に示す。

FCR 群では、ほとんどの症例で規定投与量の 90%以上の本薬が投与されていた（表 2.7.3.3.1.4-3）。また、第 1 サイクルの投与では、本薬を 2 日間分割投与した症例が 17%、投与を中断又は投与速度を減速した症例が 22%であったが、投与を完了できなかった症例はわずか 1%（4 例）のみであった。分割投与、投与中断、又は投与速度減速を必要とする症例数は治療サイクルが進む毎に減少し、第 6 サイクルではわずか 1%にまで減少した（表 2.7.3.3.1.4-4）。

表 2.7.3.3.1.4-3　CLL8 試験の各治療サイクルにおける本薬の投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	0 (.%)	2 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	1 (0%)
	80% - <90%	0 (.%)	16 (4%)
	>=90%	0 (.%)	367 (95%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	386 (97%)
Cycle 2	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	57 (15%)
	80% - <90%	0 (.%)	13 (3%)
	>=90%	0 (.%)	313 (82%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	30 (8%)
	80% - <90%	0 (.%)	12 (3%)
	>=90%	0 (.%)	320 (88%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	363 (91%)
Cycle 4	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	22 (6%)
	80% - <90%	0 (.%)	14 (4%)
	>=90%	0 (.%)	304 (89%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	341 (86%)
Cycle 5	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	16 (5%)
	80% - <90%	0 (.%)	14 (4%)
	>=90%	0 (.%)	283 (90%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	314 (79%)
Cycle 6	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	17 (6%)
	80% - <90%	0 (.%)	13 (4%)
	>=90%	0 (.%)	268 (90%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	298 (75%)

参照：5.3.5.1-1　Table 41。

表 2.7.3.3.1.4-4　CLL8 試験の各治療サイクルにおける本薬の投与状況（SAP）

		FC N=396 No.(%)	FCR N=397 No.(%)
CYCLE 1	Dose Split	0 (0%)	66 (17%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	78 (20%)
	Rate Decreased	0 (0%)	8 (2%)
	Not Completed	0 (0%)	4 (1%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	394 (99%)
CYCLE 2	Dose Split	0 (0%)	10 (3%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	11 (3%)
	Rate Decreased	0 (0%)	9 (2%)
	Not Completed	0 (0%)	3 (1%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	71 (18%)
	n	0 (0%)	386 (97%)
CYCLE 3	Dose Split	0 (0%)	3 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	3 (1%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	64 (16%)
	n	0 (0%)	363 (91%)
CYCLE 4	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	0 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	68 (17%)
	n	0 (0%)	341 (86%)
CYCLE 5	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	51 (13%)
	n	0 (0%)	314 (79%)
CYCLE 6	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	0 (0%)
	Rate Decreased	0 (0%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	57 (14%)
	n	0 (0%)	298 (75%)

参照：5.3.5.1-1　Table 44。

表 2.7.3.3.1.4-5　CLL8 試験の各治療サイクルにおけるフルダラビンの投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	6 (2%)	5 (1%)
	80% - <90%	23 (6%)	15 (4%)
	>=90%	365 (92%)	377 (95%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	396 (100%)	397 (100%)
Cycle 2	<60%	5 (1%)	4 (1%)
	60% - <80%	29 (8%)	28 (7%)
	80% - <90%	19 (5%)	20 (5%)
	>=90%	312 (85%)	331 (86%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	366 (92%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	14 (4%)	10 (3%)
	60% - <80%	35 (10%)	35 (10%)
	80% - <90%	25 (7%)	22 (6%)
	>=90%	267 (78%)	296 (82%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	342 (86%)	363 (91%)
Cycle 4	<60%	13 (4%)	22 (6%)
	60% - <80%	34 (11%)	37 (11%)
	80% - <90%	24 (8%)	20 (6%)
	>=90%	242 (77%)	262 (77%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	313 (79%)	341 (86%)
Cycle 5	<60%	19 (7%)	22 (7%)
	60% - <80%	32 (11%)	48 (15%)
	80% - <90%	22 (8%)	18 (6%)
	>=90%	216 (75%)	226 (72%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	289 (73%)	314 (79%)
Cycle 6	<60%	25 (9%)	24 (8%)
	60% - <80%	33 (12%)	52 (18%)
	80% - <90%	21 (8%)	17 (6%)
	>=90%	194 (71%)	203 (69%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	273 (69%)	296 (75%)

*　%は相対的な投与量から計算された。
参照：5.3.5.1-1　Table 42。

表 2.7.3.3.1.4-6　CLL8 試験の各治療サイクルにおけるシクロホスファミドの投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	3 (1%)	5 (1%)
	80% - <90%	26 (7%)	17 (4%)
	>=90%	365 (92%)	374 (94%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	396 (100%)	396 (100%)
Cycle 2	<60%	7 (2%)	4 (1%)
	60% - <80%	27 (7%)	33 (9%)
	80% - <90%	17 (5%)	17 (4%)
	>=90%	314 (86%)	329 (86%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	366 (92%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	14 (4%)	11 (3%)
	60% - <80%	34 (10%)	38 (10%)
	80% - <90%	21 (6%)	19 (5%)
	>=90%	271 (79%)	294 (81%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	341 (86%)	362 (91%)
Cycle 4	<60%	13 (4%)	24 (7%)
	60% - <80%	36 (12%)	38 (11%)
	80% - <90%	19 (6%)	19 (6%)
	>=90%	245 (78%)	259 (76%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	313 (79%)	340 (86%)
Cycle 5	<60%	18 (6%)	22 (7%)
	60% - <80%	33 (11%)	50 (16%)
	80% - <90%	17 (6%)	15 (5%)
	>=90%	221 (76%)	226 (72%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	289 (73%)	313 (79%)
Cycle 6	<60%	22 (8%)	25 (8%)
	60% - <80%	35 (13%)	51 (17%)
	80% - <90%	15 (6%)	17 (6%)
	>=90%	200 (74%)	202 (68%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	272 (69%)	295 (74%)

*　%は相対的な投与量から計算された。
参照：5.3.5.1-1　Table 43。

2.　REACH 試験

REACH 試験では、552 例中 546 例が少なくとも 1 回以上試験治療を実施され、安全性解析集団（SAP）に含められた。6 例は試験治療を受けなかったため、SAP から除外された。

SAP における各群の治療サイクル数を表 2.7.3.3.1.4-7 に示す。FCR 群でより多くの症例が 6 サイクルの治療を完了していた（FC 群 61% vs. FCR 群 68%）。試験治療を早期に中止した症例の多くは安全性の理由によるものであったが、その症例数は両群で同等であった。FC 群では、PD 又は同意撤回により試験治療を中止した症例が多かった。また、FC 群では第 3 サイクル後の効果判定で SD と判定された症例が多く（FC 群 92 例 vs. FCR 群 73 例）、そのために試験治療を中止した症例数も多かった（FC 群 19 例 vs. FCR 群 9 例）。

表 2.7.3.3.1.4-7　REACH 試験の各群の治療サイクル数（SAP）

Number Of Cycles Received	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
1	272 (100.0%)	274 (100.0%)
2	251 (92.3%)	262 (95.6%)
3	236 (86.8%)	250 (91.2%)
4	209 (76.8%)	228 (83.2%)
5	197 (72.4%)	212 (77.4%)
6	167 (61.4%)	185 (67.5%)

参照：5.3.5.1-5　Table 49。

各治療サイクルの間隔について、表 2.7.3.3.1.4-8 に示す。治療間隔は、有害事象等の理由で延期されることもあったが、REACH 試験では、両群ともに比較的一定であった。

表 2.7.3.3.1.4-8　REACH 試験の各群の治療サイクルの間隔（SAP）

	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Days Between Cycle 1 And 2 (Categorized)		
< 26 days	2 (0.7%)	0 (0.0%)
26 - 35 days	223 (82.0%)	242 (88.3%)
> 35 days	26 (9.6%)	20 (7.3%)
Days Between Cycle 2 And 3 (Categorized)		
< 26 days	1 (0.4%)	0 (0.0%)
26 - 35 days	214 (78.7%)	228 (83.2%)
> 35 days	21 (7.7%)	22 (8.0%)
Days Between Cycle 3 And 4 (Categorized)		
< 26 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)
26 - 35 days	198 (72.8%)	203 (74.1%)
> 35 days	11 (4.0%)	25 (9.1%)
Days Between Cycle 4 And 5 (Categorized)		
< 26 days	0 (0.0%)	1 (0.4%)
26 - 35 days	179 (65.8%)	189 (69.0%)
> 35 days	18 (6.6%)	22 (8.0%)
Days Between Cycle 5 And 6 (Categorized)		
< 26 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)
26 - 35 days	154 (56.6%)	169 (61.7%)
> 35 days	13 (4.8%)	16 (5.8%)

参照：5.3.5.1-5　Table 50。

また、各治療サイクルにおける本薬の投与状況を表 2.7.3.3.1.4-9、表 2.7.3.3.1.4-10 に、フルダラビンの投与状況を表 2.7.3.3.1.4-11 に、シクロホスファミドの投与状況を表 2.7.3.3.1.4-12 に示す。

FCR 群では、ほとんどの症例で規定投与量の 90%以上の本薬が投与されていた（表 2.7.3.3.1.4-9）。第 1 サイクルでは、本薬を 2 日間分割投与した症例が 3%、投与を中断又は投与速度を減速した症例が 31%であったが、投与を完了できなかった症例はわずか 4 例（1%）のみであった。分割投与、投与中断、又は投与速度減速を必要とする症例数は治療サイクルが進む毎に減少し、第 5 サイクル、第 6 サイクルではわずか 1%にまで減少した（表 2.7.3.3.1.4-10）。

また、フルダラビン及びシクロホスファミドについては、両群ともに第 1 サイクルではほとんどの症例で規定投与量の 90%以上を投与したが、その割合は治療サイクルが進むにつ

れて減少し、第 6 サイクルではフルダラビンでは約 59%に、シクロホスファミドでは約 64%にまで減少した（表 2.7.3.3.1.4-11、表 2.7.3.3.1.4-12）。これは、第 1 サイクルでは投与量の減量が認められていなかったこと、及び毒性により一度投与量を減量した場合は、その後投与量を増量することを認めなかったことが原因と考えられる。

表 2.7.3.3.1.4-9　REACH 試験の各治療サイクルにおける本薬の投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	0 (.%)	4 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	0 (0%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	262 (96%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	274 (100%)
Cycle 2	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	22 (8%)
	80% - <90%	0 (.%)	4 (2%)
	>=90%	0 (.%)	232 (89%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	262 (96%)
Cycle 3	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	9 (4%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	233 (93%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (1%)
	80% - <90%	0 (.%)	4 (2%)
	>=90%	0 (.%)	218 (96%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (1%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	202 (95%)
	Missing	0 (.%)	2 (1%)
	n	0 (0%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	0 (.%)	1 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (2%)
	80% - <90%	0 (.%)	6 (3%)
	>=90%	0 (.%)	173 (94%)
	Missing	0 (.%)	2 (1%)
	n	0 (0%)	185 (68%)

*　%は相対的な投与量から計算された。
参照：5.3.5.1-5　Table 51。

表 2.7.3.3.1.4-10 REACH 試験の各治療サイクルにおける本薬の投与状況（SAP）

		FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
CYCLE 1	Dose Split	0 (.%)	8 (3%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	78 (28%)
	Rate Decreased	0 (.%)	7 (2%)
	Not Completed	0 (.%)	4 (1%)
	n	0	274
CYCLE 2	Dose Split	0 (.%)	12 (4%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	19 (7%)
	Rate Decreased	0 (.%)	4 (1%)
	Not Completed	0 (.%)	2 (1%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	51 (19%)
	n	0	262
CYCLE 3	Dose Split	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	7 (3%)
	Rate Decreased	0 (.%)	2 (1%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	47 (19%)
	n	0	250
CYCLE 4	Dose Split	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	4 (2%)
	Rate Decreased	0 (.%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	52 (23%)
	n	0	228
CYCLE 5	Dose Split	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	0 (0%)
	Rate Decreased	0 (.%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	40 (19%)
	n	0	212
CYCLE 6	Dose Split	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	1 (1%)
	Rate Decreased	0 (.%)	0 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	34 (18%)
	n	0	185

参照：5.3.5.1-5　Table 54。

表 2.7.3.3.1.4-11　REACH 試験の各治療サイクルにおけるフルダラビンの投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	13 (5%)	8 (3%)
	80% - <90%	3 (1%)	5 (2%)
	>=90%	250 (92%)	256 (94%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	272 (100%)	272 (99%)
Cycle 2	<60%	3 (1%)	3 (1%)
	60% - <80%	45 (18%)	43 (16%)
	80% - <90%	4 (2%)	4 (2%)
	>=90%	194 (77%)	208 (80%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	251 (92%)	261 (95%)
Cycle 3	<60%	11 (5%)	13 (5%)
	60% - <80%	49 (21%)	41 (16%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	167 (71%)	186 (74%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	236 (87%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	7 (3%)	19 (8%)
	60% - <80%	57 (27%)	43 (19%)
	80% - <90%	3 (1%)	7 (3%)
	>=90%	138 (66%)	156 (68%)
	Missing	4 (2%)	3 (1%)
	n	209 (77%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	15 (8%)	26 (12%)
	60% - <80%	56 (28%)	45 (21%)
	80% - <90%	3 (2%)	6 (3%)
	>=90%	120 (61%)	133 (63%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	197 (72%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	15 (9%)	20 (11%)
	60% - <80%	46 (28%)	47 (26%)
	80% - <90%	4 (2%)	6 (3%)
	>=90%	99 (59%)	109 (59%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	167 (61%)	184 (67%)

*　　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.1-5　Table 52。

表 2.7.3.3.1.4-12 REACH 試験の各治療サイクルにおけるシクロホスファミドの投与量（SAP）

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	1 (0%)	1 (0%)
	80% - <90%	4 (1%)	4 (1%)
	>=90%	261 (96%)	264 (97%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	272 (100%)	272 (99%)
Cycle 2	<60%	2 (1%)	2 (1%)
	60% - <80%	32 (13%)	27 (10%)
	80% - <90%	5 (2%)	4 (2%)
	>=90%	207 (82%)	225 (86%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	251 (92%)	261 (95%)
Cycle 3	<60%	9 (4%)	10 (4%)
	60% - <80%	37 (16%)	29 (12%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	181 (77%)	201 (80%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	236 (87%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	5 (2%)	16 (7%)
	60% - <80%	46 (22%)	34 (15%)
	80% - <90%	3 (1%)	7 (3%)
	>=90%	151 (72%)	168 (74%)
	Missing	4 (2%)	3 (1%)
	n	209 (77%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	12 (6%)	21 (10%)
	60% - <80%	45 (23%)	41 (19%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	133 (68%)	141 (67%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	197 (72%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	12 (7%)	17 (9%)
	60% - <80%	40 (24%)	42 (23%)
	80% - <90%	4 (2%)	6 (3%)
	>=90%	108 (65%)	116 (63%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	167 (61%)	183 (67%)

*　%は相対的な投与量から計算された。
参照：5.3.5.1-5　Table 53。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、7 例全例が本薬を 1 回以上投与され、安全性解析集団に含められた。

各サイクルの本薬の投与状況並びに本薬の投与日変更及び規定外投与の理由を表 2.7.3.3.1.4-13、表 2.7.3.3.1.4-14 に示す。

症例番号 02 は、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た。第 1 サイクルの FC 療法は本薬投与 13 日後に投与を完了したが、その後に試験治療の継続は困難と判断され、試験を中止した。症例番号 06 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 IDEC-C2B8 投与延期可能期間を超過したため試験を中止した。

投与日の変更は、治療サイクルが進行するとともに減少する傾向にあった。また、規定外投与の件数についても、治療サイクルが進行するとともに減少する傾向にあった。

表 2.7.3.3.1.4-13 IDEC-C2B8-CL1 試験の各サイクルの本薬投与状況

投与サイクル	投与例数(例)	投与日		開始速度(mg/時)	例数(例)	投与状況					
		規定通り(例)	投与日変更(例)			規定通り(例)[*1]	規定外投与(例)	速度維持(件)	減速(件)	中断(件)	中止(件)
1	7	7	0	50	7	4	3	2[*2]	0	3[*2*3]	1[*3]
2	6	4	2	50	2	1	1	1[*4]	0	1[*4]	0
				100	4	4	0	-	-	-	-
3	6	4	2	50	1	0	1	1[*4]	0	1[*4]	0
				100	5	5	0	-	-	-	-
4	6	5	1	50	1	0	1	0	0	1	0
				100	5	5	0	-	-	-	-
5	5	4	1	50	1	1	0	-	-	-	-
				100	4	4	0	-	-	-	-
6	5	5	0	50	0	-	-	-	-	-	-
				100	5	5	0	-	-	-	-

*1　IDEC-C2B8 の規定量を 2 日間に分割して投与した場合は、規定通りとした。
*2　同一サイクル中に速度維持 1 回と中断 1 回を行った症例が 2 例あった。
*3　同一サイクル中に中断 1 回後に中止した症例が 1 例あった。
*4　同一サイクル中に速度維持 1 回と中断 1 回を行った症例が 1 例あった。
参照：5.3.5.2-1　表 11.3-1。

表 2.7.3.3.1.4-14 IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬投与日変更及び規定外投与の理由

症例番号	サイクル	投与日変更、又は規定外投与	変更理由
01	第 5 サイクル	投与日変更	白血球数減少のため
02	第 1 サイクル	中断	有害事象「洞結節機能不全」のため
	第 1 サイクル	中止	有害事象「洞結節機能不全」のため
03	第 4 サイクル	投与日変更	好中球数減少のため
04	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 2 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 4 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
05	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
06	第 2 サイクル	投与日変更	発熱のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少症のため

参照：5.3.5.2-1　表 11.3-2。

2.7.3.3.1.5　観察中止症例

各試験の観察中止症例を以下に示す。

1. CLL8 試験

CLL8 試験では、ITT のうち FC 群の 31%（127 例/407 例）、FCR 群の 25%（99 例/403 例）で 6 サイクルの治療を完了することができなかった。治療を中止した理由を表 2.7.3.3.1.5-1 に示す。治療を中止した主な理由は有害事象であった（FC 群 16%（67 例/407 例）、FCR 群 17%（68 例/403 例））。安全性以外の理由での治療中止は、FC 群で多かった（FC 群 15%（60 例/407 例）vs. FCR 群 8%（31 例/403 例））。FC 群の方が治療中止症例が多かった主な原因は、治療効果が認められないため（FC 群 22 例 vs. FCR 群 8 例）及び同意撤回（FC 群 12 例 vs. FCR 群 5 例）が多いためであった。その他の中止理由は、両群間で差はなかった。

表 2.7.3.3.1.5-1　CLL8 試験の治療中止理由（ITT）

	FC N=407 No.(%)	FCR N=403 No.(%)
Withdrawals From Trial Treatment Across All Cycles - Any Reason	127 (31%)	99 (25%)
Withdrawals From Trial Treatment Across All Cycles - By Reason:		
Adverse Event/Intercurrent Illness	67 (16%)	68 (17%)
Death	5 (1%)	4 (1%)
Progressive Disease Under Study Treatment	12 (3%)	2 (0%)
Stable Disease After 3 Courses	10 (2%)	6 (1%)
Failure To Return	3 (1%)	1 (0%)
Violation Of Selection Criteria At Entry	5 (1%)	2 (0%)
Other Protocol Violation	2 (0%)	3 (1%)
Refusal Of Treatment/Patient Did Not Cooperate/Withdrew Consent	12 (3%)	6 (1%)
Administrative/Other	11 (3%)	8 (2%)

参照　5.3.5.1-1　Table 7。

2. REACH 試験

REACH 試験では、ITT のうち FC 群の 39%（109 例/276 例）、FCR 群の 34%（95 例/276 例）で 6 サイクルの治療を完了することができなかった。治療を中止した理由を表 2.7.3.3.1.5-2 に示す。安全性の理由での治療中止は両群とも 29%であり、差はなかった。FC 群の 10 例と、FCR 群の 7 例が治療期間中に死亡した。安全性以外の理由での治療中止は、FCR 群と比較して FC 群で多かった（FC 群 11%（29 例/276 例）vs. FCR 群 6%（16 例/276 例））。これは FC 群において、治療効果が不十分であるため（FC 群 13 例 vs. FCR 群 4 例）、及び同意撤回（FC 群 11 例 vs. FCR 群 2 例）による治療中止が多かったためであった。

表 2.7.3.3.1.5-2　治療中止理由（ITT）

Reason for Withdrawal	FC N = 276 No. (%)	R-FC N = 276 No. (%)
Safety	80 (29)	79 (29)
Adverse Event(a)	70	72
Death	10	7
Non-Safety	29 (11)	16 (6)
Insufficient Therapeutic Response	13	4
Early Improvement	2	0
Violation of Selection Criteria at Entry	3	3
Other Protocol Violation	0	1
Refused Treatment(b)	11	2
Failure to Return	0	1
Other	0	5
Total	109 (39)	95 (34)

(a)　併存疾患を含む。
(b)　非協力的、同意撤回を含む。
参照 5.3.5.1-5　Table 11。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

7 例中 2 例は 6 サイクルの治療を完了することができなかった。治療中止の理由は、1 例が第 1 サイクルに重篤な有害事象（洞結節機能不全）を発現したため、もう 1 例は第 5 サイクルに grade 4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）の発現により本薬投与延期期限を超過したためであった。

2.7.3.3.1.6　市販後に使用が予想される患者集団

本一変申請は、CD20 陽性の CLL に対する本薬の効能・効果、用法・用量を追加することを目的としている。

海外で実施された CLL8 試験及び国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験は未治療の CLL 患者を対象としており、また海外で実施された REACH 試験は既治療の CLL 患者を対象としている。いずれの試験も、Binet 分類 B 又は C で、治療を必要とする症例が対象となっており、これは現在の国内外の治療ガイドライン[1), 2), 9)]で推奨されている治療対象と相違はない。

以上より、本一変申請の評価資料の対象患者は、市販後に使用が予想される患者集団である。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

CLL8 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験は未治療 CLL 患者を、REACH 試験は既治療 CLL 患者を対象としているが、治療内容、及び治療目的は共通していることから、3 試験の結果をまとめて検討した。

CLL8 試験、REACH 試験、IDEC-C2B8-CL1 試験において共通する有効性評価項目について、それぞれの試験結果をまとめ、以下に示した。

2.7.3.3.2.1　無増悪生存期間

CLL8 試験、及び REACH 試験のランダム化割付日からの PFS、及び IDEC-C2B8-CL1 試験のプロトコル治療開始日からの PFS について、表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

CLL8 試験及び REACH 試験ともに、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った。

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、比較できなかった。

表 2.7.3.3.2.1-1　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：5.3.5.1-1　Table 19, 5.3.5.1-4　Table 3, 5.3.5.1-5　Table 29, 5.3.5.1-6　Table 2, 5.3.5.1-8　Table 3, 5.3.5.2-1 表 11.4.2.2-1 より作成。

2.7.3.3.2.2　全生存期間

CLL8 試験、及び REACH 試験のランダム化割付日からの OS、及び IDEC-C2B8-CL1 試験の試験治療開始日からの OS について、表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

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、比較できなかった。

表 2.7.3.3.2.2-1　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（1552; - ）	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： 5.3.5.1-1　Table 24, 5.3.5.1-4　Table 5, 5.3.5.1-5　Table 32, 5.3.5.1-8　Table 5, 5.3.5.2-1　表 11.4.2.3-1 より作成。

2.7.3.3.2.3　奏効率

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験の治療終了後 4 週の時点で実施した初期効果判定、及び初期効果判定の 8 週後以降に実施した後期効果判定の結果から算出された奏効率（治療終了時奏効率、end of treatment response rate（以下、ETR））について、表 2.7.3.3.2.3-1 に示す。

CLL8 試験及び REACH 試験では、治療終了から 7 ヵ月後（Follow-up 1）までの効果を ETR と定義しており、また IDEC-C2B8-CL1 試験では、試験期間中（本薬初回投与後から治療終了 7 ヵ月後まで）の全奏効率が算出されているため、3 試験の間で、判定期間に相違はない。また、いずれの試験も同一の効果判定基準を用いていることから、奏効率の算出方法は同一であった。

CLL8 試験及び REACH 試験では、それぞれ FC 群と比較して FCR 群で全 ETR が有意に高い結果であった。CLL8 試験と REACH 試験を比較すると、CLL8 試験で ETR が高いが、これは CLL8 試験が未治療 CLL 患者を対象としている一方で、REACH 試験では既治療 CLL 患者を対象としており、より難治性の症例が含まれていたためであると考えられる。

また、未治療 CLL 患者を対象としている CLL8 試験と IDEC-C2B8-CL1 試験を比較すると、IDEC-C2B8-CL1 試験（FCR 療法）の ETR の結果は、CLL8 試験の FCR 群の結果よりも低く、FC 群の結果と比較しても若干低い結果であった。

表 2.7.3.3.2.3-1　各試験の ETR

	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
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)
完全奏効 (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： 5.3.5.1-1　Table 30, 5.3.5.1-5　Table 39, 5.3.5.1-6　Table 5, 5.3.5.2-1　表 11.4.1.1-1 より作成。

2.7.3.3.2.4　奏効期間

CLL8 試験及び REACH 試験において、最良効果として奏効（CR、nPR 又は PR）を認めた症例を対象に、初めて奏効が認められた時点から再発、増悪、又は死亡までの期間を表 2.7.3.3.2.4-1 に示す。

CLL8 試験及び REACH 試験ともに、FC 療法に本薬を追加することで有意な奏効期間の延長が認められ、この結果は長期追跡調査においても同様であった。

表 2.7.3.3.2.4-1　各試験の奏効期間

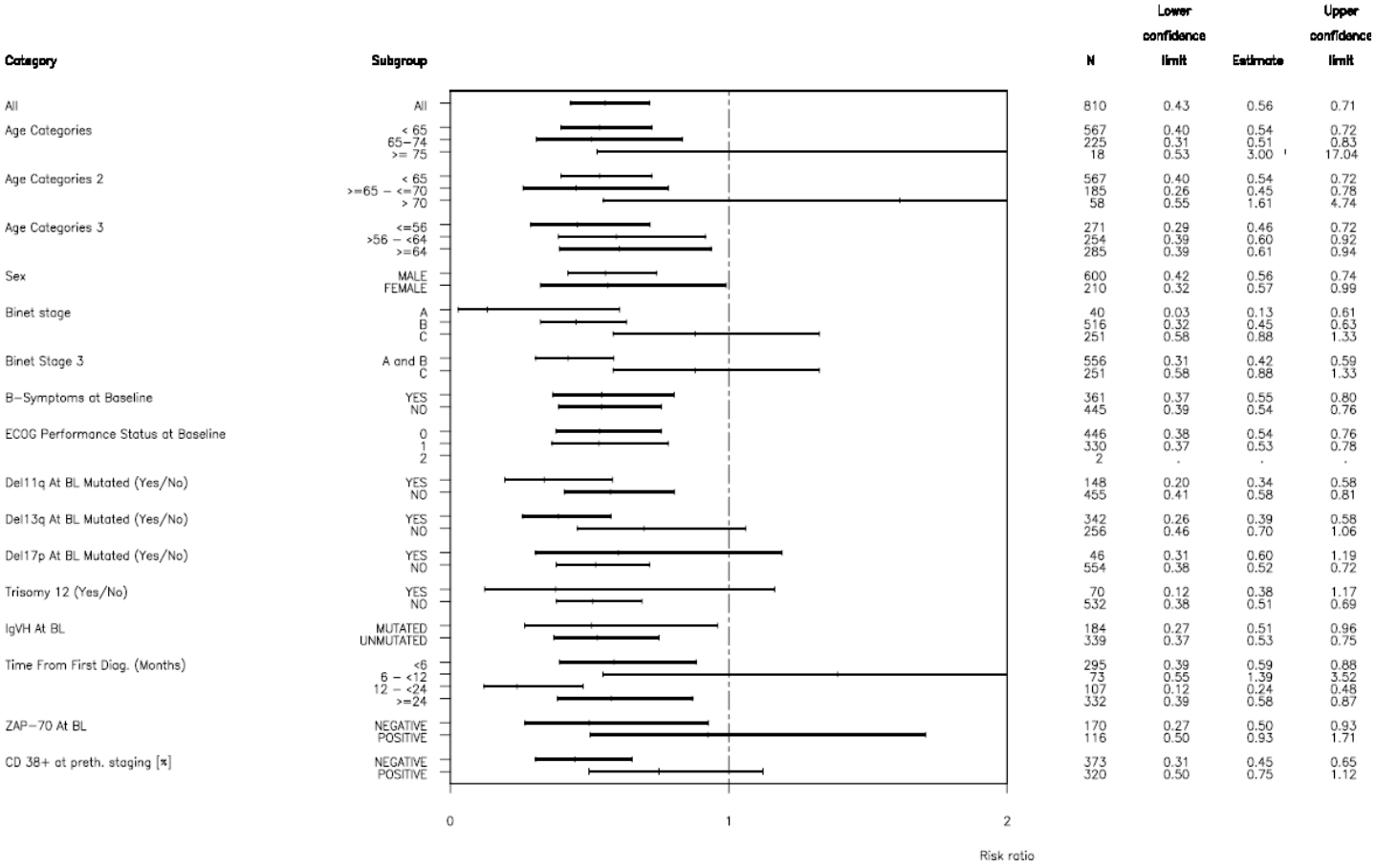
試験番号（解析対象）	対象症例数 奏効期間中央値（day）（95%信頼区間）		ハザード比 （95%信頼区間）	p 値[*1]
	FC 群	FCR 群		
CLL8 試験（ITT）[*2] Investigator 評価	296 例 1057.0（899; 1241）	347 例 1225.0（1079; - ）	0.61（0.43; 0.85）	0.0040
REACH 試験（ITT）[*3] Investigator 評価	160 例 841.0（708; 1199）	193 例 1204.0（877; - ）	0.69（0.50; 0.96）	0.0252
REACH 試験（ITT）[*3] IRC 評価	134 例 811.0（623; 1187）	167 例 1456.0（890; - ）	0.67（0.46; 0.96）	0.0294
長期追跡結果				
CLL8 試験（ITT）[*4] Investigator 評価	296 例 1102.0（977; 1249）	350 例 1718.0（1618; 1859）	0.58（0.48; 0.71）	<0.0001
REACH 試験（ITT）[*5] Investigator 評価	160 例 869.0（801; 1107）	194 例 1333.0（1025; 1632）	0.65（0.51; 0.84）	0.0007

*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 66.4 ヵ月
*5　追跡期間中央値 72.0 ヵ月
参照： 5.3.5.1-1　Table 33, 5.3.5.1-4　Table 10, 5.3.5.1-5　Table 42, 5.3.5.1-6　Table 6, 5.3.5.1-8　Table 8 より作成。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験において、PFS のサブグループ解析が実施された。CLL8 試験の結果を図 2.7.3.3.3-1 に、REACH 試験の結果を図 2.7.3.3.3-2 及び図 2.7.3.3.3-3 に示す。なお、IDEC-C2B8-CL1 試験は全例で増悪又は死亡を認めなかったため、いずれのサブグループ解析においても PFS に差は認められなかった。

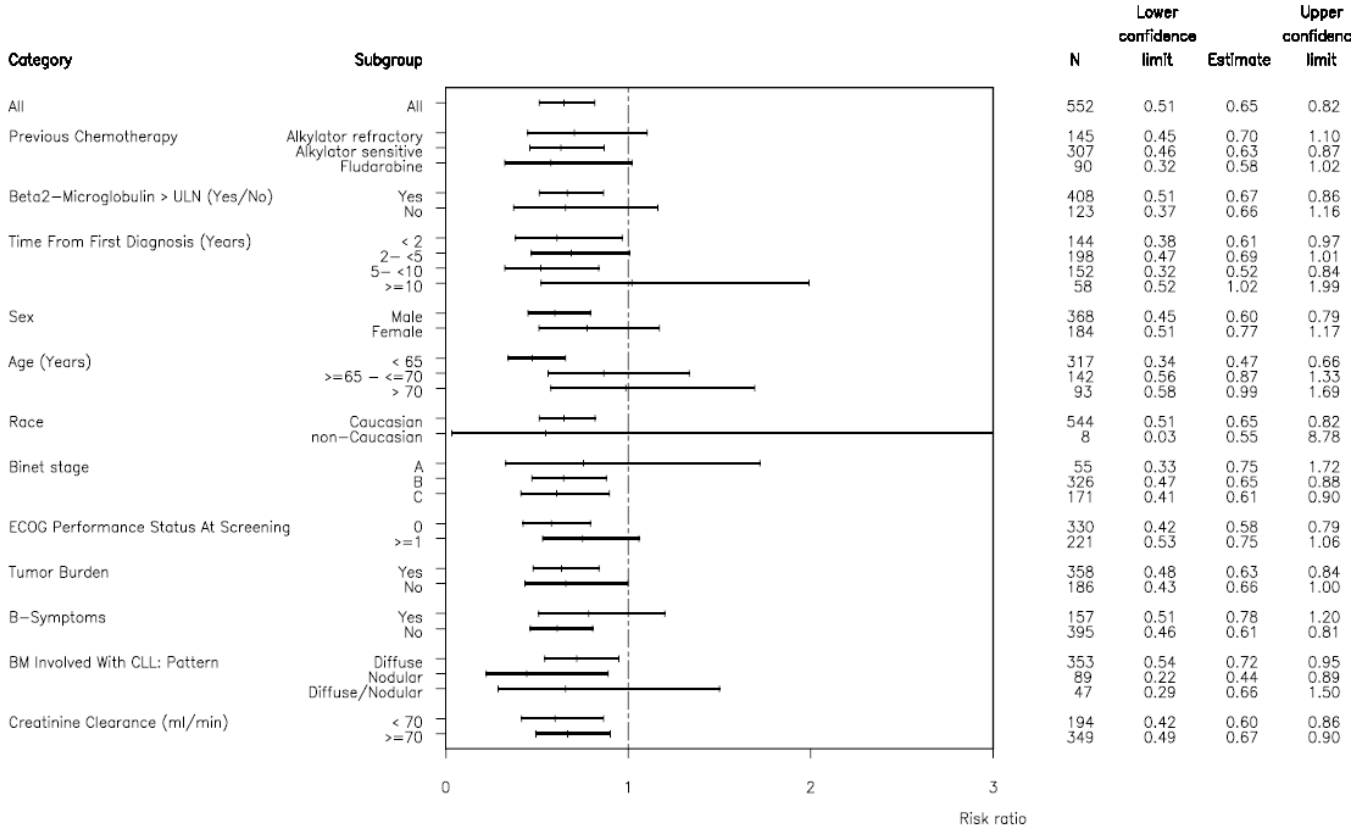
Protocol(s): ML17102 (I17102G)
Analysis Population: Intent-To-Treat Population (N=810)
Snapshot Date: 08FEB2008 Cutoff Date: 04JUL2007



Cox regression not adjusted for covariates (i.e. only treatment in the model).

参照： 5.3.5.1-1　Figure 7。

図 2.7.3.3.3-1　　CLL8 試験の PFS ハザード比の患者背景に基づくサブグループ解析

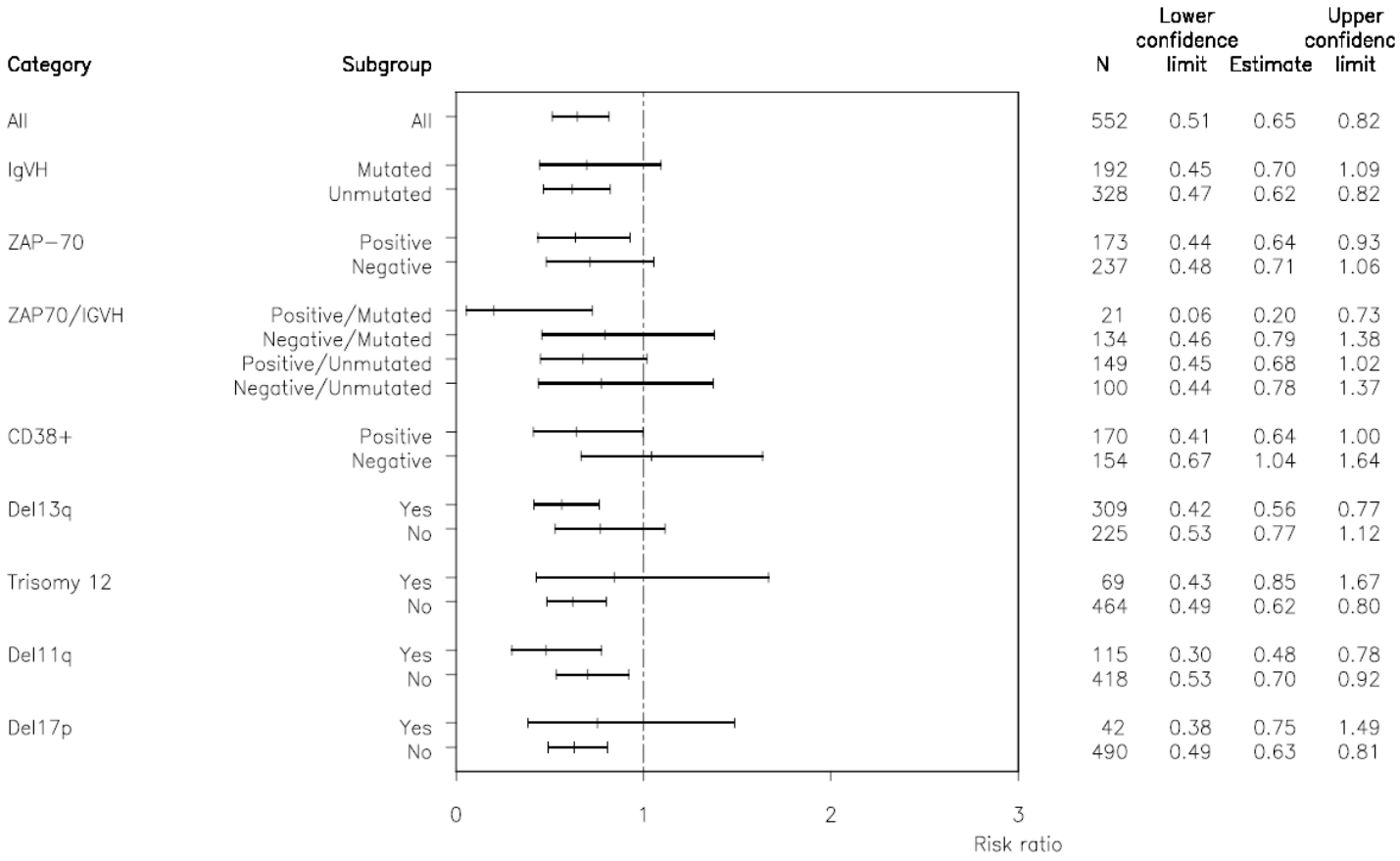


PFS - day of randomization until 1st documented disease progression, relapse after response or death from any cause - investigator assessment.
Censoring occurs at last response assessment

参照： 5.3.5.1-5　Figure 6。

図 2.7.3.3.3-2　　REACH 試験の PFS ハザード比の患者背景に基づくサブグループ解析

Protocol(s): BO17072 (I17072U)
Analysis Population: ITT (N=552)
Snapshot Date: 16SEP2008　Cutoff Date: 23JUL2008



PFS - day of randomization until 1st documented disease progression, relapse after response or death from any cause - investigator assessment.
Censoring occurs at last response assessment

参照： 5.3.5.1-5　Figure 7。

図 2.7.3.3.3-3　　REACH 試験の PFS ハザード比の予後不良因子に基づくサブグループ解析

2.7.3.3.3.1　　Binet 分類による部分集団解析

CLL8 試験における増悪又は死亡のハザード比は、登録時の Binet 分類 A の集団（ハザード比 0.13, 95%信頼区間[0.03; 0.61]; p=0.0093）、及び Binet 分類 B の集団（ハザード比 0.46, 95%信頼区間[0.32; 0.63]; p<0.0001）では、FC 療法に本薬を追加することにより有意に減少したが、Binet 分類 C の集団では、有意差は認められなかった（ハザード比 0.88, 95%信頼区間[0.58; 1.33]; p=0.5406）。

一方、REACH 試験における増悪又は死亡のハザード比は、登録時の Binet 分類 A の集団（ハザード比 0.75, 95%信頼区間[0.33; 1.72]）では有意差は認められなかったものの、Binet 分類 B の集団（ハザード比 0.65, 95%信頼区間[0.47; 0.88]）及び Binet 分類 C の集団（ハザード比 0.61, 95%信頼区間[0.41; 0.90]）では、FC 療法に本薬を追加することにより有意に減少した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験ともに、本薬の用法・用量は、第 1 サイクルは 375 mg/m^2/回、第 2 サイクルから第 6 サイクルは 500 mg/m^2/回を 28 日間隔で投与する方法が選択された。各試験において、用法・用量を設定した経緯は以下のとおりである。

海外で実施された CLL8 試験及び REACH 試験では、O'Brien らの探索的用量漸増試験[10)]の結果から、用量が決定された。

O'Brien らの試験では、CLL 患者（40 例）及びその他の B 細胞性白血病患者（10 例）を対象として、本薬の単独投与を 4 サイクル実施した。投与量は第 1 サイクルを全例 375 mg/m^2 とし、第 2 サイクル以降の投与量は症例毎に 500 mg/m^2 から 2250 mg/m^2 の固定投与量とした。毒性については、第 1 サイクルにおいて、全症例の 94%に grade 1 又は grade 2 の有害事象が発現し、6 例（12%）で重篤な毒性を発現したが、第 2 サイクル以降は、最高投与量の 2250 mg/m^2 の症例においても毒性は限定的であり、grade 2 の有害事象が 12 例中 8 例（67%）に発現したのみで、grade 3 以上の有害事象は認められなかった。第 1 サイクルで重篤な有害事象を発現した 6 例のうち、CLL の症例は 1 例のみであった。有効性については、CLL 症例の全奏効率は 36%であり、投与量に比例し、奏効率は高くなった（500～825 mg/m^2 で 22%、1000～1500 mg/m^2 で 43%、2250 mg/m^2 で 75%、p=0.007）。

CLL8 試験及び REACH 試験では、O'Brien らの試験結果から、本薬を化学療法と併用するにあたり、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療で通常用いられている用量（375 mg/m^2）よりも多い投与量（500 mg/m^2）が第 2 サイクルから第 6 サイクルで選択された。なお、第 1 サイクルにおいては、CLL の特徴として、血中腫瘍細胞数が多く、重篤な infusion reaction のリスクが高いことが予測されたことから、500 mg/m^2 よりも少ない 375 mg/m^2 と設定された。

また、国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験では、CLL8 試験の結果との比較を目的としていたため、CLL8 試験と同様の用法・用量が設定された。

REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験では、本薬の血中濃度の推移を確認しており、いずれの試験においても、本薬の投与を重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇し、第 6 サイクルの本薬投与後以降減少する傾向にあり、本薬の血中濃度の推移に国内外で大きな差異は認めなかった（2.7.2.2.2、2.7.2.3.2 参照）。

本薬の有効性については、CLL8 試験及び REACH 試験で、FC 群と比較して、FCR 群で PFS の有意な延長が認められ、増悪又は死亡のリスクの低下が認められた。また、IDEC-C2B8-CL1 試験においては、奏効率は CLL8 試験の奏効率を下回ったが、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 年無増悪生存率及び 1 年全生存率は 100%であることから、日本人においても、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、欧米のガイドラインで推奨されている本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する文献報告 20 報のうち、11 報（55%）[11), 12), 13), 14), 15), 16), 17), 18), 19), 20), 21)]で、CLL8 試験、REACH 試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験と同様に、第 1 サイクルに 375 mg/m^2、第 2 サイクルから第 6 サイクルに 500 mg/m^2 が投与されていた。その他の 9 報のうち、2 報[22), 23)]は 1 回あたりの投与量を 375 mg/m^2 として 6 サイクル投与したため、総投与量が少なくなっており、その他の 7 報は投与回数が多いため総投与量が多くなっている報告が 6 報[24), 25), 26), 27), 28), 29)]、投与回数に加えて、1 回当たりの投与量も多いため総投与量が多くなっている報告が 1 報[3)]であった。本薬の投与量に差はあるものの、約半数の報告では CLL8 試験、REACH

試験、及び IDEC-C2B8-CL1 試験と同様の用法・用量で本薬を併用しており、いずれの報告においても、一定の有効性が認められていた（付録 2.7.3.6-2）。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

CLL8 試験及び REACH 試験にて、奏効例を対象とした奏効期間が検討された（表 2.7.3.3.2.4-1）。

未治療例を対象とした CLL8 試験では、平均追跡期間 66.4 ヵ月の長期観察の結果、FC 群の奏効例 296 例の奏効期間中央値は 1102 日、FCR 群の奏効例 350 例の奏効期間中央値は 1718 日であった。

既治療例を対象とした REACH 試験では、平均追跡期間 72.0 ヵ月の長期観察の結果、FC 群の奏効例 160 例の奏効期間中央値は 869 日、FCR 群の奏効例 194 例の奏効期間中央値は 1333 日であった。

また、IDEC-C2B8-CL1 試験では、本薬の血中濃度及び末梢血中 B 細胞数の推移が検討された（2.7.2 臨床薬理の概要 参照）。

本薬の作用機序は、B 細胞表面の CD20 抗原に特異的に結合し B 細胞を傷害することであり、末梢血中からの本薬消失に伴い B 細胞が回復し、増悪のリスクも考えられるが、IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間の最終観察時点（投与開始から 1 年後）では、本薬血中濃度の平均値は 4950 ng/mL とわずかに残存しており、末梢血中 B 細胞については、枯渇が認められた 6 例のうち 4 例が試験終了時においても、枯渇状態が継続していた。枯渇が認められた 6 例の末梢血中 B 細胞の枯渇期間中央値は 35.43 週であった。

2.7.3.5.2　耐薬性

本薬について、経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

付録 2.7.3.6-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧
付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Faderl S[24]（2010）	米国	-	既治療 CLL 患者 40 例	alemtuzumab 本薬	中央値 59 歳（範囲 42-78 歳）	男性 30 例（75%）女性 10 例（25%）	中央値 3 回（範囲 1-8 回）うち、本薬を含む治療歴有り 40 例（100%）	III/IV 18 例（45%）	－	－
Fischer K[11]（2011）	ドイツ	2006/3-2007/6	既治療 CLL 患者 78 例	bendamustine 本薬	中央値 66.5 歳（範囲 42-86 歳）	男性 51 例（65.4%）女性 27 例（34.6%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回）	－	A 14 例（18.7%）B 25 例（32.1%）C 36 例（48.0%）	中央値 24 ヵ月
Fischer K[12]（2012）	ドイツ	2007/3-2008/9	未治療 CLL 患者 117 例	bendamustine 本薬	中央値 64.0 歳（範囲 34.0-78.0 歳）	男性 83 例（70.9%）女性 34 例（29.1%）	－	－	A 12 例（10.3%）B 51 例（43.6%）C 54 例（46.2%）	中央値 27 ヵ月
Eichhorst B[13]（2016）	ドイツ、オーストリア、スイス、デンマーク、チェコ	2008/10-2011/7	未治療 CLL 患者 564 例	bendamustine 本薬（BR 群、279 例）	中央値 61.0 歳（IQR 54.0-69.0 歳）	男性 207 例（74%）女性 72 例（26%）	－	0 期 11 例（5%）I 期 32 例（14%）II 期 84 例（37%）III 期 34 例（15%）IV 期 65 例（29%）	A 62 例（22%）B 107 例（38%）C 110 例（39%）	中央値 36.0 ヵ月（IQR 30.6-44.7 ヵ月）
				Fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、282 例）	中央値 62.1 歳（IQR 55.0-67.0 歳）	男性 201 例（71%）女性 81 例（29%）	－	0 期 7 例（3%）I 期 29 例（13%）II 期 86 例（39%）III 期 44 例（20%）IV 期 55 例（25%）	A 63 例（22%）B 105 例（37%）C 114 例（41%）	中央値 37.4 ヵ月（IQR 31.7-46.4 ヵ月）
Michallet AS[14]（2018）	欧州数ヵ国	2010/2-2014/3	未治療 CLL 患者 241 例	bendamustine 本薬（R-B 群、121 例）	中央値 72 歳（範囲 41-86 歳）	男性 70 例（58%）女性 51 例（42%）	－	－	A 6 例（5%）B 73 例（60%）C 37 例（31%）	中央値 23.5 ヵ月
				chlorambucil 本薬（R-Clb 群、120 例）	中央値 72 歳（範囲 38-91 歳）	男性 80 例（67%）女性 40 例（33%）	－	－	A 8 例（7%）B 66 例（55%）C 43 例（36%）	中央値 23.3 ヵ月

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Goede V[15]（2014）	26 ヵ国（GCLLSG）	2010/4-2012/7	未治療 CLL 患者 781 例	chlorambucil（Clb 群、118 例）	中央値 72 歳（範囲 43-87 歳）	男性 75 例（64%） 女性 43 例（36%）	－	－	A 24 例（20%） B 50 例（42%） C 44 例（37%）	－
				chlorambucil 本薬（R-Clb 群、330 例）	中央値 73 歳（範囲 40-90 歳）	男性 204 例（62%） 女性 126 例（38%）	－	－	A 74 例（22%） B 135 例（41%） C 121 例（37%）	－
				chlorambucil obinutuzumab（G-Clb 群、333 例）	中央値 74 歳（範囲 39-89 歳）	男性 203 例（61%） 女性 130 例（39%）	－	－	A 74 例（22%） B 142 例（43%） C 117 例（35%）	－
Foà R[16]（2014）	イタリア	2008/10-2013/1	未治療 CLL 患者 85 例	chlorambucil 本薬	中央値 70 歳（範囲 61-84 歳）	女性 27 例（31.8%） 男性 58 例（68.2%）	－	－	A 22 例（25.9%） B 49 例（57.6%） C 14 例（16.5%）	34.2 ヵ月（範囲 3.0-43.5 ヵ月）
Hillmen P[17]（2014）	英国	2007/11-2009/10	未治療 CLL 患者 100 例	chlorambucil 本薬	中央値 70 歳（範囲 43-86 歳）	男性 66% 女性 34%	－	－	B 44% C 56%	中央値 30 ヵ月
Byrd JC[25]（2003）	米国	1998/1-2000/1	未治療 CLL 患者 104 例	fludarabine（sequential 群、53 例）	中央値 63 歳（範囲 36-79 歳）	女性 19%	－	intermediate risk（I/II）31 例（58%） high risk（III/IV）22 例（42%）	－	中央値 23 ヵ月
				fludarabine 本薬（concurrent 群、51 例）	中央値 63 歳（範囲 36-86 歳）	女性 27%	－	intermediate risk（I/II）31 例（61%） high risk（III/IV）20 例（39%）	－	
Bowen DA[26]（2007）	米国	－	CLL 患者 37 例	HDMP 本薬	中央値 67.3 歳（IQR 62.0-78.6 歳）	男性 32 例（86.5%）	中央値 2 回（範囲 0-8 回）	0 期 5 例（15.6%） I 期 6 例（18.8%） II 期 2 例（6.3%） III 期 6 例（18.8%） IV 期 13 例（40.6%）	－	－

付録 2.7.3.6-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Castro JE[3]（2009）	米国	－	未治療 CLL 患者 28 例	HDMP 本薬	中央値 65 歳	男性 18 例（64%）女性 10 例（36%）	－	0-II 期 15 例（54%）III-IV 期 13 例（46%）	－	中央値 36.3 ヵ月
Chanan-Khan A[18]（2016）	21 ヵ国	2012/9-2014/1	既治療 CLL/SLL 患者 578 例	ibrutinib bendamusutine 本薬（IBR 群、289 例）	中央値 64 歳（範囲 31-86 歳）	男性 193 例（67%）女性 96 例（33%）	平均値 2 回（範囲 1-11 回）うち、抗 CD20 抗体治療歴有り 203 例（70%）	0-II 期 157 例（61%）III-IV 期 99 例（39%）	A 26 例（10%）B 132 例（52%）C 98 例（38%）	中央値 17 ヵ月（IQR 13.7-20.7 ヵ月）
				プラセボ bendamusutine 本薬（BR 群、289 例）	中央値 63 歳（範囲 36-83 歳）	男性 189 例（65%）女性 100 例（35%）	平均値 2 回（範囲 1-9 回）うち、抗 CD20 抗体治療歴有り 200 例（69%）	0-II 期 139 例（54%）III-IV 期 119 例(46%)	A 23 例（9%）B 119 例（46%）C 116 例（45%）	
Furman RR[27]（2014）	欧米	2012/5-2013/8	既治療 CLL 患者 220 例	idelalisib 本薬（イデラリシブ群、110 例）	中央値 71 歳（範囲 48-90 歳）	男性 76 例女性 34 例	中央値 3 回（範囲 1-12 回）	0 期 0% 1-2 期 31% 3-4 期 64% 不明 5%	－	－
				プラセボ本薬（プラセボ群、110 例）	中央値 71 歳（範囲 47-92 歳）	男性 68 例女性 42 例	中央値 3 回（範囲 1-9 回）	0 期 1% 1-2 期 26% 3-4 期 65% 不明 7%	－	－
Zelenetz AD[19]（2017）	19 ヵ国	2012/6-2014/8	既治療 CLL 患者 416 例	idelalisib bendamusutine 本薬（IBR 群、207 例）	中央値 62 歳（IQR 56-69 歳）	男性 160 例（77%）女性 47 例（23%）	中央値 2 回（IQR 1-4 回）うち、FCR 治療歴有り 140 例（68%）	0 期 1 例（1%）I 期 40 例（19%）II 期 61 例（29%）III 期 20 例（10%）IV 期 82 例（40%）不明 3 例（1%）	－	中央値 14 ヵ月（IQR 7-18 ヵ月）

付録 2.7.3.6-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Zelenetz AD[19]（2017）（続き）				プラセボ bendamusutine 本薬 （BR 群、209 例）	中央値 64 歳 （IQR 56-70 歳）	男性 156 例 （75%） 女性 53 例 （25%）	中央値 2 回 （IQR 1-4 回） うち、FCR 治療歴有り 138 例（66%）	0 期 5 例（2%） I 期 41 例（20%） II 期 71 例（34%） III 期 16 例（8%） IV 期 69 例（33%） 不明 7 例（3%）	－	
Badoux XC[28]（2013）	米国	2008/9-2009/9	既治療 CLL 患者 59 例	lenaridomide 本薬	中央値 62 歳 （範囲 42-82 歳）	女性 13 例 （22%） 男性 46 例 （78%）	中央値 2 回 （範囲 1-9 回） うち、本薬の前治療有り 58 例（98%）	0 期 7 例（12%） I-II 期 24 例（41%） III-IV 期 28 例（47%）	－	中央値 32.8 ヵ月 （範囲 21.0-36.8 ヵ月）
Ujjani C[22]（2018）	米国	2014/5-2017/1	既治療 CLL 患者 12 例	lenaridomide ibrutinib 本薬	中央値 64 歳 （範囲 50-75 歳）	男性 10 例 （83%） 女性 2 例 （17%）	中央値 1 回 （範囲 1-7 回）	I/II 期 6 例（50%） III/IV 期 6 例（50%）	－	中央値 8.9 ヵ月
Lamanna N[23]（2006）	米国	2001/5-2004/10	既治療の CLL 又は B 細胞性腫瘍の患者 46 例 うち、CLL 患者 32 例	pentostatin cyclophosphamide 本薬	中央値 62 歳 （範囲 30-80 歳）	男性 30 例 （65%） 女性 16 例 （35%）	CLL 症例 中央値 2 回 （範囲 1-7 回） うち、本薬治療歴有り 7 例（22%）	CLL 症例 intermediate risk 7 例（22%） high risk 25 例（78%）	－	－
Kay NE[29]（2007）	米国	2002/3-2005/7	未治療 CLL 患者 64 例	pentostatin cyclophosphamide 本薬	中央値 63 歳 （範囲 38-80 歳）	男性 49 例 女性 15 例	－	0 期 3 例 1 期 11 例 2 期 16 例 3 期 17 例 4 期 17 例	－	中央値 26 ヵ月 （範囲 4-48 ヵ月）

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Seymour JF[20]（2017）	米国、オーストラリア	2012/8-2014/5	既治療 CLL/SLL 患者 49 例 うち、CLL 患者 48 例	venetoclax 本薬	中央値 68 歳（範囲 50-88 歳）	女性 19 例（39%） 男性 30 例（61%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回） うち、本薬を含む治療歴有り 45 例（90%）	III-IV 期 25 例（51%）	－	中央値 28 ヵ月（範囲<1-42 ヵ月）
Seymour JF[21]（2018）	20 ヵ国	2014/3-2015/9	既治療 CLL 患者 389 例	venetoclax 本薬（V-R 群、194 例）	中央値 64.5 歳（範囲 28-83 歳）	男性 136 例（70.1%） 女性 58 例（29.9%）	1 回 111 例（57.2%） 2 回 57 例（29.4%） 3 回 22 例（11.3%） 4 回以上 4 例（2.1%）	0-II 期 88 例（67.7%） III-IV 期 30 例（23.1%）	－	中央値 23.8 ヵ月（範囲 0.0-37.4 ヵ月）
				bendamustine 本薬（B-R 群、195 例）	中央値 66.0 歳（範囲 22-85 歳）	男性 136 例（70.1%） 女性 58 例（29.9%）	1 回 117 例（60.0%） 2 回 43 例（22.1%） 3 回 34 例（17.4%） 4 回以上 1 例（0.5%）	0-II 期 103 例（73.6%） III-IV 期 18 例（12.9%）	－	

略語： CLL, 慢性リンパ性白血病; GCLLSG, ドイツ CLL 研究グループ; HDMP, 高用量メチルプレドニゾロン; IQR, 四分位範囲; SLL, 小リンパ球性リンパ腫。

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Robak T[30]（2004）	ポーランド	－	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 26 例 うち、B-CLL 患者 15 例	cladribine 本薬	中央値 54.5 歳（範囲 33-80 歳）	男性 15 例（57.7%） 女性 11 例（42.3%）	前治療レジメン数中央値 2 種類（範囲 1-5 種類） 前治療コース数中央値 7.5 回（範囲 5-22 回）	I 期 0 例 II 期 2 例 III 期 6 例 IV 期 7 例	－	中央値 9 ヵ月（範囲 3-28 ヵ月）

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Robak T[31]（2006）	ポーランド	2001/3-2005/11	既治療の低悪性度NHL又はB 細胞性 CLL 患者 54 例 うち、B-CLL 患者 33 例	cladribine cyclophosphamide 本薬	中央値 55 歳（範囲 33-80 歳）	男性 27 例（50%） 女性 27 例（50%）	前治療レジメン数中央値 2 種類（範囲 1-5 種類） 前治療コース数中央値 8 回（範囲 5-22 回）	II 期 8 例 III 期 10 例 IV 期 15 例	－	中央値 17.5 ヵ月（範囲 3-46 ヵ月）
Robak T[32]（2007）	ポーランド	2001/3-2006/12	既治療の CLL 患者 46 例	cladribine cyclophosphamide 本薬（RCC 群、28 例）	中央値 59 歳（範囲 45-76 歳）	男性 16 例 女性 12 例	前治療コース数中央値 7 回（範囲 2-16 回）	II 期 8 例 III 期 7 例 IV 期 13 例	－	中央値 16 ヵ月（範囲 4-54 ヵ月）
				cladribine 本薬（RC 群、18 例）	中央値 57 歳（範囲 40-80 歳）	男性 11 例 女性 7 例	前治療コース数中央値 7.5 回（範囲 5-20 回）	II 期 4 例 III 期 6 例 IV 期 8 例	－	
Bertazzoni P[33]（2010）	イタリア	2003/11-2008/1	未治療又は既治療の CLL 又は SLL 患者 42 例 うち、CLL 患者 28 例	cladribine 本薬	中央値 57 歳（範囲 31-76 歳）	男性 20 例（48%） 女性 22 例（51%）	未治療例 26 例 既治療例 16 例の前治療回数中央値 1 回（範囲 1-6 回）	－	A 17 例（61%） B/C 11 例（39%）	中央値 23.8 ヵ月
Robak T[34]（2018）	ポーランド、ベラルーシ	2009/7-2011/12	未治療 CLL 患者 97 例	cladribine cyclophosphamide 本薬	中央値 58.1 歳（範囲 31.2-74.7 歳）	男性 66 例（68.0%） 女性 31 例（32.0%）	－	I 期 15 例（15.5%） II 期 56 例（57.7%） III 期 8 例（8.2%） IV 期 18 例（18.6%）	－	－
Howard DR[35]（2017）	英国	2009/12-2012/9	未治療 CLL 患者 200 例	mitoxantrone fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCM-miniR 群、100 例）	中央値 63 歳（範囲 36-80 歳）	男性 67 例（67.0%） 女性 33 例（33.0%）	－	－	A 14 例（14.0%） B 54 例（54.0%） C 32 例（32.0%）	中央値 4 年

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Howard DR[35]（2017）（続き）				fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、100 例）	中央値 63 歳（範囲 41-77 歳）	男性 68 例（68.0%）女性 32 例（32.0%）	－	－	A 20 例（20.0%）B 41 例（41.0%）C 39 例（39.0%）	
Munir T[36]（2017）	英国	2009/7-2012/4	未治療 CLL 患者 215 例	mitoxantrone fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCM-R 群、108 例）	中央値 63 歳（範囲 33-77 歳）	男性 81 例（75.0%）女性 27 例（25.0%）	－	－	A 14 例（13.0%）B 52 例（48.1%）C 42 例（38.9%）	中央値 5 年
				fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、107 例）	中央値 61 歳（範囲 38-76 歳）	男性 82 例（76.6%）女性 25 例（23.4%）	－	－	A 13 例（12.1%）B 59 例（55.1%）C 35 例（32.7%）	
Tsimberidou AM[37]（2008）	米国	2004/11-2006/8	リヒター症候群又はフルダラビン抵抗性 CLL 患者 50 例 うち、既治療 CLL 患者 30 例	oxaliplatin fludarabine cytarabine 本薬	CLL 中央値 59 歳（範囲 34-77 歳）	CLL 男性 25 例 女性 5 例	CLL 治療コース数中央値 4 回（範囲 1-11 回）	CLL III-IV 期 18 例（60%）	－	中央値 9 ヵ月
Tsimberidou AM[38]（2013）	米国	2007/6-2010/6	リヒター症候群、前リンパ球性白血病、又は再発・難治性 CLL 患者 102 例 うち、CLL 患者 67 例	oxaliplatin cytarabine fludarabine 本薬	中央値 63 歳（範囲 40-81 歳）	－	CLL 前治療回数中央値 3 回（範囲 1-6 回）	CLL III-IV 期 48 例（72%）	－	中央値 26 ヵ月

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Woyach JA[39]（2009）	米国	2002/11-2006/6	既治療 CLL/SLL 患者 36 例	etanercept 本薬	中央値 59.5 歳（範囲 30-79 歳）	女性 11 例（31%） 男性 25 例（69%）	中央値 2 回（範囲 1-8 回） うち、本薬治療歴有り 26 例（72%）	I-II 期 17 例（47%） III-IV 期 19 例（53%）	－	－
Byrd JC[4]（2010）	米国	2004/6-2005/12	既治療 CLL 患者 31 例	lumiliximab fludarabine cyclophosphamide 本薬	中央値 58.0 歳	女性 11 例（35%）	中央値 2 回（範囲 1-10 回） うち、本薬治療歴有り 25 例（81%）	I/II 期 22 例（71%） II/IV 期 9 例（29%）	－	中央値 17.1 ヵ月（範囲 1.5-47.7 ヵ月）
Awan FT[40]（2014）	欧米 22 ヵ国	－	既治療 CLL 患者 627 例	lumiliximab fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR+L 群、316 例）	中央値 61.00 歳（範囲 34.0-82.0 歳）	男性 218 例（69%）	中央値 1 回（範囲 1-6 回） うち、本薬治療歴無し 248 例（78%）	I 期 79 例（25%） II 期 120 例（38%） III 期 42 例（13%） IV 期 75 例（24%）	－	－
				fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR 群、311 例）	中央値 61.00 歳（範囲 34.0-82.0 歳）	男性 218 例（70%）	中央値 1 回（範囲 1-6 回） うち、本薬治療歴無し 256 例（82%）	I 期 74 例（24%） II 期 129 例（41%） III 期 38 例（12%） IV 期 70 例（23%）	－	－
Lanasa MC[41]（2012）	米国	2008/2-2009/12	未治療又は既治療の CLL 患者 20 例	cenersen fludarabine cyclophosphamide 本薬	中央値 62 歳（範囲 45-77 歳）	男性 17 例（85%）	中央値 4 回 うち、19 例が前治療しており、そのうち 15 例で本薬の投与歴有り。	I 期 4 例（20%） III 期 1 例（5%） IV 期 15 例（75%）	－	－
Jain P[42]（2014）	米国	2007/5-2010/2	既治療 CLL 患者 62 例	bevacizumab fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR-B 群、62 例）	中央値 60 歳（範囲 31-84 歳）	男性 49 例（79%） 女性 13 例（21%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回） うち、FCR 療法の治療歴有り 5 例	0-II 期 26 例（42%） III-IV 期 36 例（58%）	－	中央値 40 ヵ月

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Jain P[42]（2014）（続き）				fludarabine cyclophosphamide 本薬（ヒストリカルコントロールの FCR 群、205 例）	－	男性 148 例（72%）女性 57 例（28%）	－	0-II 期 113 例（55%）III-IV 期 92 例（45%）	－	中央値 120 ヵ月
Kay NE[43]（2016）	米国	2009/1-2013/1	未治療 CLL 患者 65 例	bevacizumab pentostatin cyclophosphamide 本薬（PCR-B 群、33 例）	中央値 65 歳（範囲 43-81 歳）	男性 20 例（60.6%）	－	0 期 0 例（0%）I-II 期 21 例（63.6%）III-IV 期 12 例（36.4%）	－	中央値 46 ヵ月（範囲 2-66 ヵ月）
				pentostatin cyclophosphamide 本薬（PCR 群、32 例）	中央値 62.5 歳（範囲 50.0-78.0 歳）	男性 23 例（71.9%）	－	0 期 3 例（9.4%）I-II 期 17 例（53.1%）III-IV 期 12 例（37.5%）	－	
Fabre C[44]（2014）	フランス	－	既治療 CLL/SLL 患者 5 例	dinaciclib 本薬	中央値 74 歳（範囲 63-80 歳）	女性 2 例（40%）男性 3 例（60%）	中央値 2 回（範囲 1-6 回）	0 期 1 例（20%）II 期 2 例（40%）III 期 1 例（20%）IV 期 1 例（20%）	－	－
Zent CS[45]（2015）	米国	2011/2-2013/5	未治療 CLL 患者 20 例	PGG beta-glucan alemtuzumab 本薬	中央値 61 歳（範囲 47-77 歳）	男性 14 例（70%）	－	0 期 7 例（35%）I 期 10 例（50%）II 期 3 例（15%）	－	中央値 24.4 ヵ月（範囲 9.5-37 ヵ月）
Roberts AW[46]（2015）	米国、オーストラリア	2009/7-2010/11	CD20 陽性リンパ球増殖性疾患患者 29 例 うち、CLL/SLL 患者 5 例	navitoclax 本薬	中央値 60 歳（範囲 35-92 歳）	男性 17 例（59%）女性 12 例（41%）	中央値 3 回（範囲 1-8 回） うち、本薬投与歴有り 23 例。	－	－	中央値 170 日（範囲 1-1826 日）

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Kipps TJ[5]（2015）	9 ヵ国	2010/8-2012/6	未治療 CLL 患者 118 例	本薬（Arm A、40 例）	中央値 65 歳（範囲 48-94 歳）	男性 23 例（58%）女性 17 例（42%）	－	－	A 22 例（55%）B 15 例（38%）C 3 例（8%）	中央値 34 週
				本薬 navitoclax（Arm B、38 例）	中央値 62 歳（範囲 41-82 歳）	男性 24 例（63%）女性 14 例（37%）	－	－	A 16 例（42%）B 16 例（42%）C 6 例（16%）	
				本薬 navitoclax（Arm C、40 例）	中央値 63 歳（範囲 38-80 歳）	男性 27 例（68%）女性 13 例（32%）	－	－	A 15 例（38%）B 21 例（53%）C 4 例（10%）	
Brown JR[47]（2015）	米国	2008/1-2009/11	既治療 CLL/SLL 患者 13 例	obatoclax fludarabine 本薬	中央値 59 歳（範囲 35-79 歳）	男性 7 例（54%）女性 6 例（46%）	中央値 2 回（範囲 1-4 回）	III-IV 期 5 例（38%）	－	中央値 49 ヵ月
Awan FT[48]（2016）	米国	2011/12-2014/5	既治療 iNHL、MCL、又は CLL 患者 37 例 うち、CLL 患者 23 例	voxtalisib 本薬（Arm A、16 例）	中央値 67.0 歳（範囲 52-87 歳）	男性 8 例（50.0%）	中央値 3.0 回（範囲 1-8 回） うち、本薬投与歴有り 14 例（87.5%）	－	－	－
				voxtalisib bendamustine 本薬（Arm B、21 例）	中央値 61.0 歳（範囲 45-75 歳）	男性 16 例（76.2%）	中央値 3.0 回（範囲 1-6 回） うち、本薬投与歴有り 19 例（90.5%）	－	－	－
Larsen JT[49]（2017）	米国	2011/11-2013/12	既治療 CLL 患者 13 例	Akt inhibitor MK-2206 bendamustine 本薬	中央値 68 歳（範囲 44-75 歳）	男性 11 例（85%）女性 2 例（15%）	中央値 1 回（範囲 1-2 回） うち、本薬投与歴有り 10 例（77%）	I-II 期 5 例（38%）III-IV 期 8 例（61%）	－	中央値 28.7 ヵ月（範囲 19.1-37.1 ヵ月）

略語：CLL, 慢性リンパ性白血病; NHL, 非ホジキンリンパ腫; SLL, 小リンパ球性リンパ腫。

付録 2.7.3.6-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(3)　日本国内における本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	観察開始時期	対象症例	治療薬	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
足立陽子[50]（2005）	日本	2003/11-2004/3	未治療 CLL 患者 2 例	cladribine 本薬	症例 1：50 歳 症例 2：73 歳	症例 1：男性 症例 2：女性	－	症例 1：II 期 症例 2：III 期	症例 1：C 症例 2：C	－
頼晋也[51]（2010）	日本	2009/3	未治療 CLL 患者 1 例	CHOP 療法 本薬	32 歳	女性	－	－	－	－

略語：CHOP, シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）; CLL, 慢性リンパ性白血病。

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Faderl S[24]（2010）	米国	既治療CLL患者40例	第1コースのday 1は375 mg/m^2、その後は1週間間隔（day 8, 15, 22）で500 mg/m^{2}投与する。第2、3コースは1週間間隔（day 1, 8, 15, 22）で500 mg/m^{2}投与する。	アレムツズマブ 第1コースは30 mg/dayを、1週目はday 2-7の6日間持続静注する。2-4週目はday 3, 5の2日間皮下注投与する。第2、3コースは30 mg/dayを各週day 3, 5の2日間皮下注投与する。	40例中CR7例（18%）、nPR4例（10%）、PR10例（25%）であり、全奏効率は53%であった。Treatment failureまでの期間の中央値は6ヵ月間（1-34ヵ月）であった。
Fischer K[11]（2011）	ドイツ	既治療CLL患者78例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は500 mg/m^2（day 1）投与する。	ベンダムスチン 70 mg/m^{2}を各サイクルのday 1, 2に投与する。	CR7例（9.0%）、nPR2例（2.6%）、PR37例（47.4%）、SD20例（25.6%）、PD5例（6.4%）であり、全奏効率は59.0%であった。 EFS中央値は14.7ヵ月（95%CI, 14.1-20.1ヵ月） PFS中央値は15.2ヵ月（95%CI, 12.5-17.9ヵ月） OS中央値は33.9ヵ月（95%CI, 25.5-42.1ヵ月） 奏効した46例の奏効期間中央値は15.2ヵ月（95%CI, 12.1-18.3ヵ月）
Fischer K[12]（2012）	ドイツ	未治療CLL患者117例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は500 mg/m^2（day 1）投与する。	ベンダムスチン 90 mg/m^{2}を各サイクルのday 1, 2に投与する。	CR27例（23.1%）、nPR2例（1.7%）、PR74例（63.2%）、SD11例（9.4%）であり、全奏効率は88.0%（95%CI 80.7-100.0%）であった。 EFS中央値は33.9ヵ月（95%CI, 31.9-35.9ヵ月） OSについて、106例（90.5%）が生存していた。 奏効した103例の奏効期間中央値は31.4ヵ月（95%CI, 29.0-33.8ヵ月）
Eichhorst B[13]（2016）	ドイツ、オーストリア、スイス、デンマーク、チェコ	未治療CLL患者564例 （FCR群282例、BR群279例）	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は500 mg/m^2（day 1）投与する。	BR群 ベンダムスチン 90 mg/m^{2}を各サイクルday 1, 2に投与する。 FCR群 フルダラビン 25 mg/m^{2}を各サイクルday 1-3に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^{2}を各サイクルday 1-3に投与する。	治療サイクルが6サイクル未満だった症例は、BR群の54/279例（19%）と比較して、FCR群で83/282例（29%）で多かった（p=0.005）。 PFS中央値はFCR群の55.2ヵ月に対して、BR群で41.7ヵ月と有意に短かった（ハザード比1.643[90.4%CI 1.308-2.064]、p=0.0003） 全奏効率は両群で差がなかった（FCR群269/282例（95%）、BR群267/279例（96%））が、完全奏効率はFCR群112/282例（40%）、BR群86/279例（31%）でFCR群が有意に高かった（p=0.034）。 3年時点の全生存率は両群で差がなかった（FCR群91%、BR群92%）。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Michallet AS[14]（2018）	欧州数ヵ国	未治療CLL患者241例 （R-B群121例、R-Clb群120例）	1サイクルを4週間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2、第2サイクル以降は500 mg/m^{2}をday 1に投与する。	R-B群 ベンダムスチン 未治療例は90 mg/m^2、既治療例は70 mg/m^{2}を各サイクルのday 1、2に投与する。 R-Clb群 クロラムブシル 10 mg/m^{2}を各サイクルのday 1-7に投与する。 6サイクル終了後にCRに至らない症例は、クロラムブシル単剤投与をCRに達するまで、最高6サイクル追加投与する。	未治療例において、第6サイクル終了後のCR率はR-B群24%、R-Clb群9%でR-B群が有意に高かった（p=0.002）。 全奏効率はR-B群91%、R-Clb群86%で同等であった。 両群のSD（R-B群3%、R-Clb群6%）及びPD（R-B群3%、R-Clb群2%）の割合も同等であった。 PFS中央値は、R-Clb群と比較してR-B群で10ヵ月延長していた（R-B群39.6ヵ月、R-Clb群29.9ヵ月、ハザード比0.523、p=0.003）。 OS中央値に差はなかった（R-B群43.8ヵ月、R-Clb群未達）。
Goede V[15]（2014）	26ヵ国（GCLLSG）	未治療CLL患者781例 （Clb群118例、 R-Clb群330例、 G-Clb群333例）	R-Clb群のみ 1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2（day 1）、第2サイクル以降は500 mg/m^2（day 1）投与する。	全群 クロラムブシル 0.5 mg/kgを各サイクルday 1, 15に投与する。 G-Clb群のみ オビヌツズマブ 1000 mgを第1サイクルはday 1、8、15、第2サイクル以降はday 1のみ投与する。	Clb群と比較して、R-Clb群及びG-Clb群は治療終了から3ヵ月後の全奏効率が高かった。 PFS中央値は、Clb群と比較して、G-Clb群（G-Clb群26.7ヵ月 vs. Clb群11.1ヵ月、ハザード比0.18、p<0.001）、R-Clb群（R-Clb群16.3ヵ月 vs. Clb群11.1ヵ月、ハザード比0.44、p<0.001）で改善した。 R-Clb群とG-Clb群を比較すると、全奏効率、完全奏効率ともに、G-Clb群が高かった。PFS中央値についても、G-Clb群で有意に延長した（G-Clb群26.7ヵ月 vs. R-Clb群15.2ヵ月、ハザード比0.39、P<0.001）。 OSについては、Clb群と比較して、G-Clb群では有意に改善していた（ハザード比0.41、P=0.002、死亡率9% vs. 20%）が、R-Clb群では有意差は認められなかった（ハザード比0.66、P=0.11、死亡率15% vs. 20%）。R-Clb群とG-Clb群の間には、有意差は認められなかった。（ハザード比0.66、P=0.08、死亡率8% vs. 12%）

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Foà R[16]（2014）	イタリア	未治療CLL患者85例 寛解導入療法で奏効した66例はR維持療法群（34例）と無治療観察群（32例）にランダム割付された。	寛解導入療法 1サイクルを28日間とする。 第3サイクルは375 mg/m^2（day 1）、第4サイクルから第8サイクルは500 mg/m^2（day 1）投与する。 維持療法 寛解導入療法で奏効し、R維持療法群に割り付けられた症例は、8週間毎に375 mg/m^{2}を12回投与する。	クロラムブシル 1サイクルを28日間とし、8サイクル投与する。 各サイクルのday 1-7に8 mg/m^2/dayを投与する。	寛解導入療法 全奏効率は82.4%（70/85例）であり、CR率16.5%（14例）、CRi率2.4%（2例）、PR率60.0%（51例）、nPR率3.5%（3例）であった。 3年PFS率は42.7%であり、PFS中央値は34.7ヵ月であった。 3年EFS率は38.2%であり、EFS中央値は34.5ヵ月であった。 維持療法 維持療法終了後の全奏効率はR維持療法群55.9%、無治療観察群34.4%で有意差はなかった。寛解導入療法後にPR/nPRだった50例に限定すると、R維持療法群の方が無治療観察群よりも奏効率が有意に高かった（R維持療法群17/30、56.7%、無治療観察群5/20、25%、P=0.027） 3年PFS及びPFS中央値は、R維持療法群で48.6%、38.2ヵ月、無治療観察群で31.8%、34.7ヵ月であり、R維持療法群でPFSが延長する傾向が認められた（P=0.07）。
Hillmen P[17]（2014）	英国	未治療CLL患者100例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2（day 1）、第2サイクル以降は500 mg/m^2（day 1）投与する。	クロラムブシル 1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 各サイクルのday 1-7に10 mg/m^2/dayを投与する。 6サイクル終了後にCRに達していない場合は、さらにCRに達するまで、最大6サイクル追加で投与できる。	全奏効率は84%（CR率10%、PR率74%）であった。 奏効期間中央値は21.2ヵ月、PFS中央値は23.5ヵ月であった。 OS中央値は未到達であり、84例は観察終了時点で生存していた。15例が死亡し、1例が追跡不能となった。 6サイクルのR-Clb療法後にCRに至らなかった症例の内、17例がクロラムブシル単剤治療を継続し、全例がCR又はPRに達した。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Byrd JC[25]（2003）	米国	未治療CLL患者104例 （Concurrent群51例、Sequential群53例）	Sequential群 フルダラビン治療後、SD以上の効果が得られた症例に対して、375 mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する（地固め療法）。 Concurrent群 1サイクルを28日間として、第1サイクルはday 1、4に375 mg/m^2（最後の7例はday 1に50 mg/m^2、day 3に325 mg/m^2、day 5に375 mg/m^2）、第2-6サイクルはday 1に375 mg/m^{2}を投与する。治療後、SD以上の効果が得られた症例に対して、375 mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する（地固め療法）。	Sequential群、Concurrent群 フルダラビン 1サイクルを28日間として、25 mg/m^{2}を各サイクルのday 1-5に投与する。	寛解導入療法終了時の奏効率は、Concurrent群のCR率33%、OR率90%に対して、Sequential群のCR率15%、OR率77%であった。地固め療法によりPRからCRに変わった症例はConcurrent群で10%、Sequential群で22%であり、地固め療法終了後の奏効率はConcurrent群でCR率47%、OR率90%に対して、Sequential群でCR率28%、OR率77%であった。 観察期間中央値23ヵ月の時点で、Concurrent群の18例（35%）、Sequential群の15例（28%）が再発しており、2年PFS率は両群ともに70%であった。 CLLに関連の無い死亡は認められず、死亡例は全104例中8例（Concurrent群6例、Sequential群2例）のみであった。
Bowen DA[26]（2007）	米国	CLL患者37例	1サイクルを4週間として、375 mg/m^{2}をday 1, 8, 15, 22に投与する。	メチルプレドニゾロン 1 g/m^{2}をday 1-5に投与する。	37例中29例（78%）に奏効が認められた。CR/CCRは8例（22%）、PRは21例（57%）であった。 PFS中央値は約1年であった。1年、2年、3年時点の生存率は59.3%、51.9%、41.3%であった。
Castro JE[3]（2009）	米国	未治療CLL患者28例	1サイクルを4週間として、3サイクル投与する。第1サイクルは2日間分割投与とする。 グループ1（16例）は375 mg/m^{2}を1週間間隔で合計12回投与する。 グループ2（12例）は750 mg/m^{2}を9回投与する。グループ2Aは各サイクルの最初の3日間投与し、グループ2Bは第1サイクルでは1週間毎に3回投与し、第2、3サイクルは3日間投与する。	メチルプレドニゾロン 各サイクルのday 1-3に1 g/m^{2}ずつ投与する。	全奏効率は96%（27例）であった。9例（32%）はCRであり、うち2例（8%）はMRD陰性であった。 OSは96%であった。PFS中央値は30.5ヵ月であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Chanan-Khan A[18]（2016）	21 ヵ国	既治療 CLL/SLL 患者 578 例 （IBR 群 289 例、BR 群 289 例）	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 1）、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	イブルチニブ IBR 群のみ、第 1 サイクルの開始時から、420 mg/day を増悪又は有害事象により投与できなくなるまで最高 6 サイクル投与する。 BR 群にはプラセボを投与する。 ベンダムスチン 第 1 サイクルの day 2-3、及び第 2 サイクル以降の day 1-2 に 70 mg/m^2 を投与する。	PFS は IBR 群で有意に延長した（中央値：IBR 群未到達 vs. BR 群 13.3 ヵ月、ハザード比 0.203、p<0.0001） 18 ヵ月時点の PFS 率は IBR 群 79%、BR 群 24%であった。 OS 中央値は両群ともに未到達であり、有意差は認められなかった（ハザード比 0.628、p=0.0598） 全奏効率は IBR 群が有意に高かった（IBR 群 83% vs. BR 群 68%、リスク比 1.22、p<0.0001）
Furman RR[27]（2014）	欧米	既治療 CLL 患者 220 例 （イデラリシブ群 110 例、プラセボ群 110 例）	375 mg/m^2 を投与し、その後は 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で 4 回投与し、さらにその後 4 週間間隔で 3 回投与する。	イデラリシブ イデラリシブ群のみ、150 mg を 1 日 2 回投与する。 プラセボ群にはプラセボを投与する。	24 週時点の PFS 率はイデラリシブ群 93%、プラセボ群 46%であり、ハザード比 0.15、p<0.001 であった。 PFS 中央値はイデラリシブ群未到達、プラセボ群 5.5 ヵ月であった。 12 ヵ月時点の OS 率はイデラリシブ群 92%、プラセボ群 80%で、ハザード比 0.28、p=0.02 であった。OS 中央値は両群で未到達であった。 全奏効率はイデラリシブ群 81%、プラセボ群 13%（p<0.001）であり、奏効した全例は PR であった。
Zelenetz AD[19]（2017）	19 ヵ国	既治療 CLL 患者 416 例 （IBR 群 207 例、BR 群 209 例）	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル繰り返す。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 1）、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	イデラリシブ IBR 群のみ、150 mg を 1 日 2 回経口投与する。増悪、死亡、毒性等が発生するまで継続する。 BR 群にはプラセボを投与する。 ベンダムスチン 各サイクルの day 1-2 に 70 mg/m^2 を投与する。最高 6 サイクル繰り返す。	主要評価項目である増悪又は死亡した症例数は、IBR 群で 42 例（20%）、16 例（8%）、BR 群で 107 例（51%）、13 例（6%）であった。 PFS 中央値は IBR 群 20.8 ヵ月 vs. BR 群 11.1 ヵ月（ハザード比 0.33、p<0.0001）であった。 全奏効率は IBR 群 70% vs. BR 群 45%（p<0.0001）であった。
Badoux XC[28]（2013）	米国	既治療 CLL 患者 59 例	1 サイクルを 28 日間とする。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を day 1、8、15、22 に投与し、その後は 3～12 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を投与する。	レナリドマイド 第 1 サイクルの day 9 から 10 mg/day を開始する。 12 サイクルまでの投与を予定するが、効果が認められ、投与継続可能な場合はその後も継続する。	全奏効率は 66%であり、CR7 例（12%）、nPR7 例（12%）、PR25 例（42%）であった。 TTF 中央値は 17.4 ヵ月、奏効例の増悪までの期間中央値は 27.6 ヵ月であり、奏効した 39 例のうち 4 例（10%）が死亡した。 17 例が死亡し、OS 中央値は未到達であった。36 ヵ月時点の OS 率は 71%であった。

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Ujjani C[22]（2018）	米国	既治療CLL患者12例	1サイクルを28日間とする。 第1サイクルから第6サイクルのday 1に375 mg/m^{2}投与する。	レナリドマイド 3+3漸増デザイン コホート毎の用量（5、10、15mg）を第1サイクルから第12サイクルのday 1からday 21まで投与する。 イブルチニブ day 1から420 mg/dayを増悪または忍容性がなくなるまで投与する。	全12例の全奏効率は66.7%であった。 第II相試験推奨用量となったレナリドマイド10 mg投与コホート6例の全奏効率は100%であった。 全12例の12ヵ月時点のPFSは77.9%であった。 第II相試験推奨用量となったレナリドマイド10 mg投与コホート6例の12ヵ月時点のPFSは83.3%であった。
Lamanna N[23]（2006）	米国	既治療のCLL又はB細胞性腫瘍の患者46例 うち、CLL患者32例	1サイクルを3週間とし、第3サイクル終了後にPRに達していない場合は治験中止とし、PR以上に達していた場合は第6サイクルまで治療を継続する。 各サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	ペントスタチン 各サイクルのday 1に4 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}を投与する。	CLL症例32例の内、全奏効した症例は24例（75%）であった。そのうちCRは8例（25%）であった。また、奏効期間中央値は25ヵ月であり、治療失敗までの期間中央値は40ヵ月であった。生存期間中央値は44ヵ月であった。
Kay NE[29]（2007）	米国	未治療CLL患者64例	1サイクルを21日間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルは、day 1に100 mg/m^2、day 3, 5に375 mg/m^{2}投与する。第2サイクル以降は、各サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	ペントスタチン 各サイクルのday 1に2 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}を投与する。	64例中40例（63%）が臨床的CR（CCR）に達した。NCI-WGの基準による評価では、CR26例（41%）、nPR14例（22%）、PR18例（28%）であり、全奏効率は91%であった。 奏効を認めた58例の奏効までの期間の中央値は33日間（範囲24-110日間）であった。また、奏効期間中央値は34ヵ月であった。 64例のPFS中央値は32.6ヵ月であった。
Seymour JF[20]（2017）	米国、オーストラリア	既治療CLL/SLL患者49例 うち、CLL患者48例	ベネトクラクスが目標用量に達してから1週間後から、1ヵ月間隔で6回投与する。 1ヵ月目は375 mg/m^2、2-6ヵ月目は500 mg/m^{2}を投与する。	ベネトクラクス 1週間毎に用量を段階的に上げるスケジュールで毎日投与する。 コホート1-2は50 mgから、その後のコホートは20 mgからスタートする。最高用量は200 mgから600 mgでデザインされた。	42例（86%）が奏効し、うち25例（51%）がCRであった。 2年無増悪生存率は82%と見積もられた。

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Seymour JF[21]（2018）	20 ヵ国	既治療CLL 患者 389 例 （V-R 群 194 例、B-R 群 195 例）	1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは 375 mg/m^2、第 2-6 サイクルは 500 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に投与する。投与サイクルは 6 回とする。V-R 群はベネトクラクスが目標用量に達した後に第 1 サイクルを開始する。	ベネトクラクス（V-R 群のみ） 5 週間のスケジュールで、20 mg/day から 400 mg/day まで、用量を漸増する。400 mg/day まで増量した後は、400 mg/day を 2 年間投与継続する。 ベンダムスチン（B-R 群のみ） 各サイクルの day 1, 2 に 70 mg/m^2 を投与する。投与サイクルは 6 回とする。	PFS 中央値は V-R 群で未到達に対して B-R 群は 17 ヵ月であり、V-R 群で有意に長かった。2 年 PFS 率は V-R 群 84.9%に対して、B-R 群は 36.3%であった（p<0.001）。 CR/CRi 率は V-R 群で 8.2%、B-R 群で 3.6%であり、有意差はなかった（p=0.08）。 全奏効率は V-R 群 92.3%、B-R 群 72.3%であった。 24 ヵ月時点の OS 率は V-R 群 91.9%、B-R 群 86.6%であり、ハザード比は 0.48（95%CI, 0.25-0.90）であった。

略語： CI, 信頼区間; CLL, 慢性リンパ性白血病; CR, 完全奏効; Cri, 骨髄回復が不完全な完全奏効; GCLLSG, ドイツ CLL 研究グループ; EFS, 無イベント生存期間;MRD, 微小残存病変; NCI-WG, 米国国立がん研究所後援のワーキンググループ; NHL, 非ホジキンリンパ腫; nPR, 結節性部分奏効; OS, 全生存期間; PFS, 無増悪生存期間; PR, 部分奏効; SD, 不変; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; TTF, 治療成功期間。

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[30]（2004）	ポーランド	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 26 例 うち、B-CLL 患者 15 例	375 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に投与する。	クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-6 に投与する。	B-CLL の症例の奏効率は 73.3%（CR 率 6.7%）であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[31]（2006）	ポーランド	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 54 例 うち、B-CLL 患者 33 例	1 サイクルを 4 週間とする。 375 mg/m^{2}を各サイクルの day 1 に投与する。	RC レジメン クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-6 に投与する。 RCC レジメン クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。	B-CLL の症例の奏効率は 79%（CR 率 7%）であった。
Robak T[32]（2007）	ポーランド	既治療の CLL 患者 46 例 （RC 群 18 例、RCC 群 28 例）	1 サイクルを 28 日間とする。 RCC 群、RC 群ともに、375 mg/m^{2}を各サイクルの day 1 に投与する。	RCC 群（28 例） クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 RC 群（18 例） クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-6 に投与する。	全奏効率は 74%、CR 率は 6.5%であった。 RC 群では全奏効率 67%、RCC 群では全奏効率 78%であった。 奏効例の PFS 中央値は 12 ヵ月（範囲 4-46 ヵ月）であった。
Bertazzoni P[33]（2010）	イタリア	未治療又は既治療の CLL 又は SLL 患者 42 例 うち、CLL 患者 28 例	1 サイクルを 4 週間とし、4 サイクル投与する。 375 mg/m^{2}を各サイクルの day 1 に投与する。	クラドリビン（皮下注） 0.1 mg/kg を各サイクルの day 2-6 に投与する。	全奏効率は 88%であり、CR は 21 例（50%）、PR は 16 例（38%）であった。 未治療例のうち 14 例（54%）、既治療例の 7 例（44%）が CR であった。 TTF 中央値は 37.9 ヵ月であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2) 欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[34)]（2018）	ポーランド、ベラルーシ	未治療CLL患者97例 寛解導入療法後にPR又はCRが認められた66例が無治療観察群（33例）と維持療法群（33例）に割り付けられた。	4週間を1サイクルとし､6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2、第2サイクル以降は500 mg/m^{2}をday 1に投与する。 寛解導入療法後にPR又はCRを認め、維持療法群に割り付けられた症例は、最終寛解導入療法投与日から12週間後から､12週間毎に8回375 mg/m^{2}を投与した。	クラドリビン 0.12 mg/kg/dayを各サイクルのday 2-4に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2/dayを各サイクルのday 2-4に投与する。	全例のPFS中央値は3.1年であった。 寛解導入療法終了後8週間時点のCR率は22.7%、全奏効率は73.2%であった。 PFS 中央値は、無治療観察群と比較して維持療法群で有意に延長していた（ハザード比0.418、p=0.033）。 1年時点のPFS率は維持療法群93.44%、無治療観察群86.38%、2年時点のPFS率は維持療法群85.76%、無治療観察群52.58%であった。
Howard DR[35)]（2017）	英国	未治療CLL患者200例 （FCM-mini R群100例､FCR群100例）	1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 FCM-miniR群 100 mgを各サイクルのday 1に投与する。 FCR群 第1サイクルは375 mg/m^2、第2サイクル以降は500 mg/m^{2}をday 1に投与する。	ミトキサントロン FCM-miniR 群のみ、6 mg/m^{2}を各サイクルのday 1に投与する。 フルダラビン（経口） 24 mg/m^2/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。 シクロホスファミド（経口） 150 mg/m^2/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。	中間解析により、FCM-miniR群に割り付けられた症例のうち21例がFCR療法にクロスオーバーした（FCM-miniR/FCR群）。 CRに達した症例はFCR群68例（68%）、FCM-miniR群39例（49.4%）、FCM-miniR/FCR群17例（81.0%）であった。 PR以上に達した症例はFCR群94例（94%）、FCM-miniR群69例（87.3%）、FCM-miniR/FCR群21例（100%）であった。 36ヵ月時点のPFS率はFCR群75.3%、FCM-miniR群71.3%、OS率はFCR群89.1%、FCM-miniR群84.3%であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Munir T[36]（2017）	英国	未治療CLL患者215例 （FCM-R 群108 例、FCR 群107 例）	1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m^2、第2サイクル以降は500 mg/m^{2}をday 1に投与する。 リンパ球数が25×10^9/Lを超える場合は、day 1に100 mg、day 2に残りを投与した。	ミトキサントロン FCM-R 群のみ、6 mg/m^{2}を各サイクルのday 1に投与する。 フルダラビン（経口） 24 mg/m^2/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。 シクロホスファミド（経口） 150 mg/m^2/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。	CRに達した症例はFCR 群60 例（56.1%）、FCM-R 群65 例（60.2%）であった。 PR 以上に達した症例はFCR 群93 例（86.9%）、FCM-R 群98 例（90.7%）であった。 PFS 平均値はFCR 群で51.7 ヵ月、FCM-R 群で52.3 ヵ月であった。
Tsimberidou AM[37]（2008）	米国	リヒター症候群又はフルダラビン抵抗性CLL 患者50 例 うち、既治療CLL 患者30 例	1コースを4週間とし、最大6コース投与する。 第1コースのday 3及び以降のコースのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	OFAR 療法 オキサリプラチン I 相試験では、3つの用量コホートで、それぞれ17.5, 20, 25 mg/m^2/dayを、II 相試験では25 mg/m^2/dayを、各コースのday 1-4に投与する。 フルダラビン 各コースのday 2-3に30 mg/m^{2}を投与する。 シタラビン 各コースのday 2-3に1 g/m^{2}を投与する。 ペグフィルグラスチム 6 mgをday 6に投与する。	全奏効率はリヒター症候群が50%、CLL が33%であった。II 相試験の投与量のみでは、リヒター症候群46%、CLL38%であった。 CR 率はリヒター症候群が20%、CLL が6%であった。 6 ヵ月時点の生存率はリヒター症候群59%に対して、CLL は89%であった。 6 ヵ月時点のFFS 率はリヒター症候群47%、CLL48%であった。

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Tsimberidou AM[38]（2013）	米国	リヒター症候群、前リンパ球性白血病、又は再発・難治性CLL 患者 102 例 うち、CLL 患者 67 例	1 サイクルを 4 週間とし、最大 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルの day 3 及び以降のサイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を投与する。	OFAR 療法 オキサリプラチン 30 mg/m^2 を、各サイクルの day 1-4 に投与する。 フルダラビン 30 mg/m^2/day を投与する。 シタラビン 0.5 g/m^2/day を投与する。 フルダラビン及びシタラビンの投与日数は、第 I 相試験で day 2 から 2 日間～4 日間にコホート分けされ、第 II 相試験では、3 日間（各サイクルの day 2-4）が選択された。 ペグフィルグラスチム 6 mg を day 6 に投与する。	全奏効率はリヒター症候群が 42.9%、CLL が 50.7%であった。第 II 相試験の投与スケジュールの症例では、全奏効率は RS が 38.7%、CLL が 50.8%であった。 第 II 相試験の投与スケジュールの症例 96 例のうち、59 例が死亡し、全生存期間中央値は 13.4 ヵ月であった。疾患別では、リヒター症候群が 6.6 ヵ月、CLL が 20.6 ヵ月であった。2 年時点で、リヒター症候群の 19.7%、CLL の 41.9%が生存していた。 全 102 例の全生存期間中央値は 12.6 ヵ月であった。 第 II 相試験の投与スケジュールの症例 96 例のうち、82 例が治療失敗を経験し、FFS 中央値は 4.1 ヵ月であった。疾患別では、リヒター症候群が 3.0 ヵ月、CLL が 4.4 ヵ月であった。1 年時点で、リヒター症候群の 17%、CLL の 19%が再発していなかった。 全 102 例の FFS 中央値は 4.1 ヵ月であった。
Woyach JA[39]（2009）	米国	既治療 CLL/SLL 患者 36 例	week 2-5 に、1 週間間隔で 3 回、375 mg/m^2 を投与する。初回の投与は 100 mg とする。	エタネルセプト 25 mg を 1 週間に 2 回、week 1-5 に皮下注投与する。3 回目の投与は、本薬の初回投与の 1 時間前に投与する。	36 例中 34 例が評価可能であり、10 例（29%）が奏効した。うち 9 例が PR、1 例が CR であった。 本薬投与歴のなかった 10 例中 2 例（20%）、及び本薬投与歴のあった 24 例中 8 例（33%）が奏効した。 奏効した 10 例の PFS 中央値は 9.0 ヵ月であり、TTNT 中央値は 14.5 ヵ月（範囲 4-56 ヵ月）であった。一方、非奏効例の TTNT 中央値は 3 ヵ月であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Byrd JC[4)]（2010）	米国	既治療CLL患者31例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 コホート1、コホート2ともに、第1サイクルのday 1に50 mg/m^2、day 3に325 mg/m^{2}を投与する。第2-6サイクルはday 1に500 mg/m^{2}を投与する。	ルミリキシマブ コホート1 第1サイクルのday 2に50 mg/m^2、day 4に325 mg/m^{2}を投与する。第2-6サイクルはday 1に375 mg/m^{2}を投与する。 コホート2 第1サイクルのday 2に50 mg/m^2、day 4に450 mg/m^{2}を投与する。第2-6サイクルはday 1に500 mg/m^{2}を投与する。 フルダラビン 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に25 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に250 mg/m^{2}を投与する。	31例中20例（65%）が奏効した。 31例中16例（52%）がCRであった。 PFS中央値は19.3ヵ月（範囲1.5-47.7ヵ月）であった。
Awan FT[40)]（2014）	欧米22ヵ国	既治療CLL患者627例 （FCR+L群316例、FCR群311例）	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルはday 1に50 mg/m^2、day 3に450 mg/m^{2}を投与し、第2-6サイクルはday 1に500 mg/m^{2}を投与する。	ルミリキシマブ FCR+L群のみ、投与する。 第1サイクルはday 2に50 mg/m^2、day 4に450 mg/m^{2}投与し、第2-6サイクルはday 1に500 mg/m^{2}投与する。 フルダラビン 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に25 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に250 mg/m^{2}を投与する。	CR率はFCR+L群33例（16%）、FCR群28例（15%）で差がなかった。 奏効期間中央値はFCR+L群27ヵ月、FCR群24.5ヵ月であった。 PFS中央値はFCR+L群24.6ヵ月、FCR群23.9ヵ月であった。 OS中央値は両群ともに未到達であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Lanasa MC[41]（2012）	米国	未治療又は既治療のCLL患者20例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 Day 2 に 375 mg/m^2 を投与する。	セネルセン day 1-4 に 2.4 mg/kg/day を継続投与する。 フルダラビン day 2-4 に 25 mg/m^2 を投与する。 シクロホスファミド day 2-4 に 250 mg/m^2 を投与する。	評価した17例中CRは3例（18%）、PRは6例（35%）であり、全奏効率は53%であった。 19例が増悪又は死亡し、PFS中央値は5.3ヵ月であった。 16例が死亡し、OS中央値は10.6ヵ月であった。
Jain P[42]（2014）	米国	既治療CLL患者62例 （ヒストリカルコントロールとして、FCR療法を行った205例と比較している。）	第1サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を、第2-6サイクルのday 1に500 mg/m^{2}を投与する。	ベバシズマブ 第1サイクルのday 3、第2-6サイクルのday 2に10 mg/kg投与する。 フルダラビン 第1サイクルのday 2-4、第2-6サイクルのday 1-3に25 mg/m^{2}投与する。 シクロホスファミド 第1サイクルのday 2-4、第2-6サイクルのday 1-3に250 mg/m^{2}投与する。	62例中57例で有効性が評価された。 CR率は23%（13/57例）、nPR率は13%（8/14）、PR率は43%（24/43例）であり、全奏効率は79%（45/57例）であった。 2例が第2サイクル後に死亡した。 奏効率は、ヒストリカルコントロールと同等であった。 PFS中央値は13.5ヵ月であった。 ヒストリカルコントロール（21 ヵ月）と比較すると有意（p=0.05）に短くなっており、その原因となる予後因子として、治療が 3 サイクル以下、アルキル化剤及びフルダラビンの耐性、11q欠損であった。 OS中央値は45ヵ月であった。
Kay NE[43]（2016）	米国	未治療CLL患者65例 （PCR-B群33例、PCR群32例）	1サイクルを21日間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルのday 1に100 mgを、day 2に375 mg/m^{2}を投与する。 第2-6サイクルはday 1に375 mg/m^{2}投与する。	ベバシズマブ PCR-B群のみ、投与する。 各サイクルの day 1 及び第 6 サイクルの day 22、43 に 15 mg/kg を投与する。 ペントスタチン 各サイクルのday 1に2 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}を投与する。	PCR-B群の33例全例（100%）で奏効が認められ、CR/CRiは18例（54.5%）で認められた。一方PCR群は31例（96.9%）で奏効が認められ、CR/CRiは10例（31.3%）で認められた。 PFS中央値はPCR-B群では未到達、PCR群では34ヵ月であった。 観察期間中に13例（PCR-B群5例、PCR群8例）が死亡したが、OS中央値は両群ともに未到達であった。

付録 2.7.3.6-2　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Fabre C[44]（2014）	フランス	既治療 CLL/SLL 患者 5 例	1 サイクルを 28 日間とする。 第 1 サイクルの day 1, 8, 15, 22、及び第3-13サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	dinaciclib 第 2-13 サイクルの day 1, 8, 15 に投与する。 Level 1 第 2 サイクルの day 1 は 7 mg/m^2、その後は 10 mg/m^{2}を投与する。 Level 2 第 2 サイクルの day 1 は 7 mg/m^2、day 8 は 10 mg/m^2、day 15 は 14 mg/m^{2}を投与する。	1 例（20%）が CR となったが、第 3 サイクルの時点で 4 例が SD であり、そのうち 2 例は第 6 サイクルでも SD のまま、残りの 2 例は PD となった。
Zent CS[45]（2015）	米国	未治療CLL患者20例 （dose level 0 3 例、dose level 1　3 例、dose level 2　14 例）	Day 10 から、1 週間間隔で 4 回、375 mg/m^{2}を投与する。	PGG beta glucan day 1, 5, 10, 17, 24, 31 に投与する。 dose level 0：1 mg/kg dose level 1：2 mg/kg dose level 2：4 mg/kg アレムツズマブ day 3-5 に 3-10-30 mg/day に用量漸増投与し、その後は day 8 から 4 週間、週に 3 回 30 mg 投与する。	19 例が奏効し、全奏効率は 95%であった。CR は 13 例（65%）、nPR は 2 例（10%）で認められた。 全例が生存していた。 11 例が増悪し、増悪までの期間（TTP）中央値は 17.6 ヵ月であった。 8 例が再治療し、再治療までの期間中央値は 35.3 ヵ月であった。再治療の内容は、FCR 療法が 4 例、PCR 療法が 2 例、シクロホスファミドが 1 例、HDMP+本薬が 1 例であった。
Roberts AW[46]（2015）	米国、オーストラリア	CD20 陽性リンパ球増殖性疾患患者29例 うち、CLL/SLL 患者 5 例	第 1 週の day 1 より、1 週間間隔で 375 mg/m^{2}を 4 回投与する。	ナビトクラクス week 0 に 1 週間、導入コースとして 150 mg/day を投与し、その後 week 1 の day 2 より、コホート毎に 200，250，325 mg を投与する。	CLL/SLL の 5 例は、全例が PR であった。 本薬に抵抗性の CLL/SLL も含まれていたが、奏効した。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Kipps TJ[5)]（2015）	9ヵ国	未治療CLL患者118例 （Arm A（本薬単剤）40例 Arm B（本薬+ナビトクラクス12週間）38例 Arm C（本薬+ナビトクラクス PD まで）40例）	Arm A、B、C ともに、1週目に375 mg/m^2、2-8週目に500 mg/m^{2}を投与する。	ナビトクラクス Arm A 投与しない Arm B 100 mg/day を1週間投与後、250 mg/day を12週間投与する。 Arm C 100 mg/day を1週間投与後、250 mg/day を増悪又は毒性発現まで投与する。	Arm C の全奏効率は70%であり、Arm B の55%よりも高い傾向があり、Arm A の35%よりも有意に高かった。 CR は Arm C の2例（5%）のみに認められた。 PFS は Arm B、Arm A と比較して、Arm C で有意に延長していた。
Brown JR[47)]（2015）	米国	既治療CLL/SLL患者13例	1サイクルを4週間とし､6サイクル投与する。 第1サイクルは day 1 に50 mg/m^2、day 3 に325 mg/m^{2}を投与し、第2サイクル以降は day 1 に375 mg/m^{2}を投与する。	オバトクラクス day 1、3 に各コホート毎に、10、14、20 mg/m^{2}を投与する。 フルダラビン 各サイクルの day 1-5 に20 mg/m^{2}を投与する。	治療終了時の全奏効率は85%であり、CR 率は15%であった。 13例中10例が増悪し、PFS 中央値は20ヵ月であった。 4例が死亡したが、OS 中央値は未到達であった。
Awan FT[48)]（2016）	米国	既治療 iNHL、MCL、又はCLL患者37例 うち、CLL患者23例 （Arm A 16例、Arm B 21例）	Arm A 1サイクルを28日間として、2サイクル投与する。375 mg/m^{2}を day 1, 8, 15, 22 に投与する。 Arm B1 （NHL及びMCLのみのため省略） Arm B2 （全例CLL患者12例） 1サイクルを28日間として、第1サイクルは375 mg/m^2、第2-6サイクルは500 mg/m^{2}を day 1 に投与する。	ボクスタリシブ Arm A、B ともに、30 mg 又は50 mg を1日2回投与する。 ベンダムスチン Arm B のみ投与する。 Arm B1 （NHL及びMCLのみのため省略） Arm B2 各サイクルの day 1, 2 に70 mg/m^{2}を投与する。	Arm B2 のうち、本薬の治療歴のあった2例が CR となった。 全奏効率は Arm B2 で58.3%であった。 PFS 中央値は、Arm B2 で26.1週間であった。

付録 2.7.3.6-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び有効性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
Larsen JT[49]（2017）	米国	既治療CLL患者13例	第1サイクルは375 mg/m^2、第2サイクル以降は 500 mg/m^2 を投与する。最高6サイクル繰り返す。	MK-2206 コホート毎に、90, 135, 200 mg を1週間間隔で投与する。 ベンダムスチン 70 mg/m^{2}を各サイクル day 1, 2 に投与する。	全奏効率は92%であり、CR/CRiは5例（38%）であった。 PFS中央値は16ヵ月、無治療生存期間中央値は24.5ヵ月であった。 2例が死亡し、OS中央値は未到達であった。

略語：B-CLL, B細胞性慢性リンパ性白血病; CI, 信頼区間; CLL, 慢性リンパ性白血病; CR, 完全奏効; CRi, 骨髄回復が不完全な完全奏効; GCLLSG, ドイツCLL研究グループ; EFS, 無イベント生存期間; FFS, 治療成功生存期間; HDMP, 高用量メチルプレドニゾロン; MRD, 微小残存病変; NCI-WG, 米国国立がん研究所後援のワーキンググループ; NHL, 非ホジキンリンパ腫; nPR, 結節性部分奏効; OS, 全生存期間; PFS, 無増悪生存期間; PR, 部分奏効; SD, 不変; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; TTF, 治療成功期間; TTNT, 次治療開始までの期間; TTP, 増悪までの期間。

(3)　日本国内における本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		有効性
			本薬	併用薬剤	
足立陽子[50]（2005）	日本	未治療CLL患者2例	375 mg/m^2 をクラドリビン投与開始から1週間後に投与、4週間毎に繰り返した。 症例1：6コース 症例2：3コース	クラドリビン 0.12 mg/kg/日を3～5回投与を1コースとして、4週毎に繰り返した。 シクロホスファミド 症例1のみ、1コース目のみ、600 mg/m^{2}を投与した。 プレドニゾロン 症例1のみ、50 mg/m^{2}を各コース投与した。	2例ともPRであった。
頼晋也[51]（2010）	日本	未治療CLL患者1例	R-CHOP療法6コース	CHOP療法 詳細不明	リンパ節病変は消失したが、骨髄にて慢性リンパ性白血病細胞の残存を認めたため、HLA適合血縁者間移植を施行し、経過良好。

略語：CHOP, シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）; CLL, 慢性リンパ性白血病。

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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
AE	adverse event	有害事象
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
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
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）
CD8	cluster of differentiation 8	
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CD38	cluster of differentiation 38	
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale	（定性的な併存疾患の重症度を定量的スコアで評価する指標）
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
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
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
IgVH	immunoglobulin variable region heavy chain	免疫グロブリン重鎖の可変領域
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ

略語	英名	和名及び定義
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
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P.S.	performance status	全身状態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	safety analysis population	安全性解析集団
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に使用した試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.2　有害事象 31
2.7.4.2.1有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 31
2.7.4.2.1.2 死亡 41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 68
2.7.4.2.2個別有害事象の文章による説明 82
2.7.4.3　臨床検査値の評価 83
2.7.4.3.1血液学的及び生化学的検査 83
2.7.4.3.2免疫グロブリン 88
2.7.4.4　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 93
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 95
2.7.4.5.1内因性要因 95
2.7.4.5.1.1 年齢毎の有害事象発現について 95
2.7.4.5.2外因性要因 97
2.7.4.5.3薬物相互作用 97
2.7.4.5.4妊娠及び授乳時の使用 98
2.7.4.5.5過量投与 98
2.7.4.5.6薬物乱用 99
2.7.4.5.7離脱症状及び反跳現象 99
2.7.4.5.8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 99
2.7.4.6　市販後データ 100
2.7.4.6.1再審査期間中の安全性情報 101
2.7.4.6.1.1 再審査期間中の安全性情報概要 101
2.7.4.6.2再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置 104
2.7.4.6.3定期的安全性最新報告書 105
2.7.4.6.3.1 定期的安全性最新報告書の概要 105

2.7.4.6.4市販後データの結論 106
2.7.4.7　付録 107

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験

本薬の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）に対する安全性評価は、海外で実施された未治療 CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（治験実施計画書番号:ML17102、以下、CLL8 試験）、既治療 CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（治験実施計画書番号:BO17072、以下、REACH 試験）、及び国内で実施された未治療 CLL 患者を対象とした臨床第 II 相試験（治験実施計画書番号:IDEC-C2B8-CL1、以下、IDEC-C2B8-CL1 試験）の結果を用いた。3 つの試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。また、これら 3 つの試験で、安全性に関連すると考えられる選択・除外基準を表 2.7.4.1.1.1-2 に示す。IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8 試験の選択・除外基準はほぼ同等であり、REACH 試験の選択・除外基準についても、身体機能の維持という観点では、他の 2 つの試験と類似していると考えられた。

また、CLL 患者に対して本薬を投与した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 [1),2)]で推奨されている FCR 療法以外の本薬を含む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。抽出した 45 報の公表文献のうち、安全性について記載のある 42 報について、患者背景、治療方法、安全性の概要の一覧を付録 2.7.4.7-1 及び付録 2.7.4.7-2 に添付する。

表 2.7.4.1.1.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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）

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準

	CLL8 試験（海外）	REACH 試験（海外）	IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
対象患者	未治療 CLL 患者	既治療 CLL 患者	未治療 CLL 患者
選択基準	18 歳以上の患者	18 歳以上の患者	20 歳以上の患者
	NCI Working Group criteria により B 細胞性 CLL と診断された患者	NCI Working Group criteria により B 細胞性 CLL と診断された患者	末梢血 B リンパ球に CD20 陽性が確認され 2008 年版 NCI Working Group ガイドラインの基準で CLL と診断された患者
	化学療法、放射線療法、又は免疫療法による CLL の治療を受けていない患者	CD20 陽性 B 細胞性 CLL であり、以下の治療のうち一つを過去に受けたことがある患者 ・クロラムブシル単剤+/-プレドニゾン又はプレドニゾロン ・フルダラビン単剤（又は他のヌクレオシドアナログ） ・アルキル化剤を含む併用療法	CLL に対する先行治療（化学療法、放射線療法、免疫療法）を実施していない患者
	臨床病期が Binet 分類の stage C の患者、もしくは stage B で、かつ条件を満たす患者	－	臨床病期が Binet 分類の stage C の患者、もしくは stage B で、かつ条件を満たす患者
	6 ヵ月間を超える生存が見込まれる患者	6 ヵ月間を超える生存が見込まれる患者	6 ヵ月間以上の生存が見込まれる患者
	ECOG による全身状態が 0 又は 1 の患者	ECOG による全身状態が 0 又は 1 の患者	ECOG による全身状態が 0 又は 1 の患者
	－	好中球数絶対数≥ 1×10^9/L	－
	－	血小板数≥ 50×10^9/L	－
	－	クレアチニンクリアランス≥ 60 mL/min	－
	－	総ビリルビン≤ 2 × ULN	－
	ALP ≤ 2 × ULN	ALP ≤ 2 × ULN	ALP ≤ 2 × ULN
	AST ≤ 2 × ULN	AST ≤ 2 × ULN	AST ≤ 2 × ULN
	ALT ≤ 2 × ULN	ALT ≤ 2 × ULN	ALT ≤ 2 × ULN
	閉経前、又は閉経後 2 年以内の女性の場合、血清妊娠検査が陰性の患者	閉経前、又は閉経後 2 年以内の女性の場合、血清妊娠検査が陰性の患者	妊娠検査が陰性又は閉経後 2 年を超えている女性患者
	本試験への参加に対して文書で同意している患者	本試験への参加に対して文書で同意している患者	本治験について十分な説明を受け、本治験への参加に対して文書で同意した患者
	試験期間及び試験終了後 2 ヵ月間、避妊に同意できる男性及び女性患者	－	治験期間及び治験終了後 2 ヵ月間、避妊に同意できる男性及び女性患者
除外基準	臨床病期が Binet 分類 stage A の患者	－	臨床病期が Binet 分類 stage A の患者
	CIRS スコア> 6 の患者	－	CIRS スコア> 6 の患者
	総ビリルビン> 2 × ULN の患者	－	総ビリルビン> 2.0 × ULN の患者
	クレアチニンクリアランス< 70 mL/min の患者	－	クレアチニンクリアランス< 70 mL/min の患者

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準（続き）

	CLL8 試験（海外）	REACH 試験（海外）	IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
除外基準（続き）	－	フルダラビンとシクロホスファミドの併用療法（FC 療法）を受けたことがある患者	－
	－	フルダラビン（又は他のヌクレオシドアナログ）に抵抗性の患者	－
	－	インターフェロン、リツキシマブ、又は他のモノクローナル抗体による治療を受けたことがある患者	－
	－	同種骨髄移植、自家骨髄移植、又は末梢血幹細胞移植を受けたことがある、又は担当医によりその対象と考えられた患者	－
	妊産授乳婦	適切な避妊に同意できない男性及び女性患者	妊産授乳婦
	－	過去のフルダラビン（又は他のヌクレオシドアナログ）治療で、重篤な grade 3 又は 4 の非血液毒性、又は 2 週間以上継続する grade 3 又は 4 の血球減少が認められた患者	－
	担当医により臨床的に重要と判断された自己免疫性血球減少、又はクームス試験陽性の溶血性貧血を有する患者	担当医により、フルダラビンに起因する、又は臨床的に重要と判断される自己免疫性の血球減少の既往のある患者	自己免疫性の血球減少、クームス試験陽性の溶血性貧血を有する患者
	治療が必要な活動性の二次性悪性腫瘍を認めた患者	過去 2 年以内に他の悪性腫瘍の既往歴のある患者	登録前 2 年以内に CLL 以外の悪性腫瘍を認めた患者
	グルココルチコイドを 1 ヵ月以上投与しなければならない併存疾患を有する患者	試験治療中にコルチコステロイド 1 ヵ月以上全身投与しなければならない併存疾患を有する患者	グルココルチコイドを、1 ヵ月を超えて投与しなければならない疾患を有する患者
	活動性の細菌、ウイルス又は真菌感染症を有する患者	全身治療が必要な、活動性の細菌、ウイルス又は真菌感染症を有する患者	活動性の細菌、ウイルス又は真菌感染症を有する患者
	試験治療の実施が困難な中枢神経異常を有する患者	－	試験治療の実施が困難な中枢神経異常を有する患者
	－	重篤な心疾患を有する患者	－
	－	抗痙攣療法の必要な発作性疾患を有する患者	－
	－	低酸素症を伴う重篤な慢性閉塞性肺疾患を有する患者	－
	－	制御不能な糖尿病を有する患者	－
	－	制御不能な高血圧を有する患者	－
	中等度・高悪性度 B 細胞性リンパ腫に形質転換した患者	中等度・高悪性度 B 細胞性リンパ腫に形質転換した患者	中等度・高悪性度 B 細胞性リンパ腫に形質転換した患者

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準（続き）

	CLL8 試験（海外）	REACH 試験（海外）	IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）
除外基準（続き）	－	HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が不明な患者	HIV 抗体を有することが判明している患者 本治験登録前 4 週以内の検査において、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体及び HCV 抗体の 1 つ以上で陽性が確認された患者
	過去 30 日以内に他の試験薬を投与されている、又は他の臨床試験に参加している患者	過去 30 日以内に他の試験薬を投与されている、又は他の臨床試験に参加している患者	本治験登録前 30 日以内に他の治験薬を投与されている、又は他の臨床試験に参加している患者
	ヒト化モノクローナル抗体又は他の試験薬に対する過敏症又はアナフィラキシー性反応を示す患者	マウス抗体又はマウスタンパク質に対する過敏症又はアナフィラキシー性反応を示す患者	キメラ型抗体又はヒト化抗体に対する過敏反応又はアナフィラキシー反応を示す患者
	試験の実施を困難にさせるような疾患、身体の状態、又は精神状態を有する患者	試験の実施を困難にさせるような疾患、身体の状態、又は精神状態を有する患者	治験の実施を困難にさせるような疾患、身体の状態、又は精神状態を有する患者
	－	－	過去にラスブリカーゼ（遺伝子組換え）の投与歴がある患者

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

海外で実施された CLL8 試験、REACH 試験、及び国内で実施された IDEC-C2B8-CL1 試験の安全性の評価方法を以下に示した。

1. 評価対象

3 つの試験の安全性評価対象を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した。評価対象は、試験薬が 1 回以上投与され、安全性評価が 1 回以上実施された症例であり、3 つの試験で相違はなかった。

表 2.7.4.1.1.2-1　安全性評価対象

CLL8 試験（海外）	試験の中止に係わらず、試験治療を 1 回以上実施され、安全性評価を 1 回以上実施された全症例（793 例）が安全性解析集団（safety analysis population、以下、SAP）に含められた。 FCR 群に割り付けられた 2 例は、本薬を投与されず、FC 療法が実施されたため、安全性の解析では FC 群に含め、FC 群 396 例、FCR 群 397 例を SAP とした。
REACH 試験（海外）	試験の中止に係わらず、試験治療を 1 回以上実施され、安全性評価を 1 回以上実施された全症例（546 例）が SAP に含められた。 FC 群に割り付けられた 4 例、及び FCR 群に割り付けられた 2 例は、試験薬を投与されず、SAP から除外された。割り付けられた治療法と異なる治療を実施した症例はなかったが、FC 群の 3 例は、自己免疫疾患の治療として、FC 療法開始後に試験治療とは別に本薬を投与した。これら 3 例は、FC 群として安全性解析集団に含められた。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	治験の中止に係わらず、本薬を 1 回以上投与された全被験者（7 例）が安全性評価対象集団に含められた（投与の際に、適宜、安全性の評価を実施）。

参照：5.3.5.1-1　3.1.3、5.3.5.1-5　3.1.3、5.3.5.2-1　12.1 より作成。

2.　データカットオフ

3 つの試験のデータカットオフを表 2.7.4.1.1.2-2 に示した。安全性の評価には、CLL8 試験は 2007 年 7 月 4 日、REACH 試験は 2008 年 7 月 23 日、IDEC-C2B8-CL1 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの追跡データを使用した。

表 2.7.4.1.1.2-2　各試験のデータカットオフ

CLL8 試験 （海外）	主な安全性解析（5.3.5.1-1）：2007 年 7 月 4 日（観察期間中央値 20.9 ヵ月） 1 回目データ更新（5.3.5.1-2）：2009 年 6 月 22 日（観察期間中央値 37.8 ヵ月） 2 回目データ更新（5.3.5.1-3）：2010 年 7 月 6 日（観察期間中央値 48.1 ヵ月） 最終追跡データ（5.3.5.1-4）：2011 年 10 月 31 日（最後の被験者の最終観察日） （観察期間中央値 66.4 ヵ月）
REACH 試験 （海外）	主な安全性解析（5.3.5.1-5）：2008 年 7 月 23 日（観察期間中央値 25.6 ヵ月） 1 回目データ更新（5.3.5.1-7）：2010 年 9 月 23 日（観察期間中央値 43.4 ヵ月） 最終追跡データ（5.3.5.1-8）：2012 年 6 月 6 日（最後の被験者の最終観察日） （観察期間中央値 59.1 ヵ月）
IDEC-C2B8-CL1 試験 （国内）	主な安全性解析（5.3.5.2-1）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日） （観察期間中央値 324.0 日）

3.　収集された安全性情報の概要

3 つの試験において収集された安全性情報の概要を表 2.7.4.1.1.2-3 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要

CLL8 試験 （海外）	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。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。 臨床検査値異常は、臨床症状を伴い、試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。 有害事象の種類毎に重症度、発現時期、重篤性、試験薬との関連性、本薬の処置、転帰時期、転帰、及び支持療法を記録した。
REACH 試験 （海外）	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。 有害事象の種類毎に重症度、発現時期、重篤性、試験薬との関連性、本薬の処置、転帰時期、転帰、及び支持療法を記録した。
IDEC-C2B8-CL1 試験 （国内）	第 1 サイクルの本薬投与日から治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、以下の項目に該当すると判断された場合のみ収集した。 ・ 当該臨床検査値異常が、治験実施計画書に規定した「重篤な有害事象の定義」に該当する場合。 ・ 当該臨床検査値異常が、grade 3 又は grade 4 に該当する場合。 ・ 当該臨床検査値異常により、FCR 療法の処置（減量、休薬、中止）が必要な場合。

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要（続き）

IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）（続き）	・ 当該臨床検査値異常により、治療のための薬剤の使用、内科的、又は外科的処置が必要な場合。 ・ 当該臨床検査値異常が上記の項目に準じて医学的に重要と治験責任医師、又は治験分担医師が判断した場合。 有害事象、臨床検査値異常の種類毎に、事象名、infusion reaction の判断、発現時期、最大重症度、重篤性、本薬との関連性、支持療法、本薬の処置、転帰時期、及び転帰を記録した。

参照：5.3.5.1-1　2.5.7 及び Blank Case Report Form、5.3.5.1-5　2.7.9 及び Blank Case Report Form、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

4.　有害事象

3 つの試験における有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-4 に示した。また、臨床検査値異常の定義、薬物有害反応の定義、有害事象名の読み替え方法、及び infusion reaction の定義をそれぞれ表 2.7.4.1.1.2-5、表 2.7.4.1.1.2-6、及び表 2.7.4.1.1.2-7 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-4　有害事象の定義

CLL8 試験（海外）	有害事象は、あらゆる好ましくない、又は意図しない兆候、症状、又は疾患のことであり、本薬との関連性は問わない。試験中に悪化した併存疾患は有害事象とする。また、明らかに CLL の増悪を示す兆候、症状、身体的所見は有害事象としない。
REACH 試験（海外）	有害事象は、あらゆる好ましくない、又は意図しない兆候、症状、又は疾患のことであり、本薬との関連性は問わない。試験中に悪化した併存疾患は有害事象とする。また、CLL の増悪を示す兆候、症状、身体的所見は有害事象としない。ただし、所見が確実に CLL の増悪に関連していると判断できない場合は、有害事象として扱う。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	有害事象は、本治験の第 1 サイクルの本薬投与後から治験終了時、又は中止時までに認められた、あらゆる好ましくない、又は意図しない兆候、症状、又は疾患のことであり、本薬との関連性は問わない。治験中に悪化した併存疾患は有害事象とする。また、CLL の増悪を示す兆候、症状、身体的所見は有害事象としない。ただし、所見が確実に CLL の増悪に関連していると判断できない場合は、有害事象として扱う。

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.1、5.3.5.1-5　2.8.3.1、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-5　臨床検査値異常の定義

CLL8 試験（海外）	臨床検査値異常は、以下の条件を 1 つ以上満たす事象のみ、有害事象として扱った。 ・臨床症状を伴う事象。 ・試験薬の変更を要する事象。 ・併用療法の変更を要する事象。 リンパ球減少症は期待される治療効果であるため、有害事象とはしなかった。
REACH 試験（海外）	臨床検査値異常は、以下の条件を 1 つ以上満たす事象のみ、有害事象として扱った。 ・臨床症状を伴う事象。 ・併用療法の変更を要する事象。 ・重篤な有害事象と考えられる事象。 ・治療を中止する事象。 なお、grade 3/4 の血球減少症は、CLL 患者ではよく見られる事象であるため、重篤と判断することを必須としなかった。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	臨床検査値異常は、本治験の第 1 サイクルの本薬投与後から治験終了時、又は中止時までに認められた施設基準値から逸脱した臨床検査値とし、本薬との関連性は問わない。 また、以下の項目については、臨床検査値異常とはしない。

表 2.7.4.1.1.2-5　臨床検査値異常の定義（続き）

IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）（続き）	① 第 1 サイクルの本薬投与前より施設基準値からの逸脱が継続しており、一度も grade の悪化が認められない場合。なお、grade が一度改善した後、再度 grade の悪化が認められた場合、又は同一 grade 内の変動であっても治験責任医師、又は治験分担医師が異常と判断した場合は、臨床検査値異常とする。 ② 白血球百分率の異常。 ③ 本薬の主作用としての B 細胞（CD19 陽性細胞数、CD20 陽性細胞数）の減少。

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.2、5.3.5.1-5　2.8.3.4、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-6　有害事象名の読み替え

CLL8 試験（海外）	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（以下、MedDRA）, version 10.1。
REACH 試験（海外）	MedDRA, version 11.0。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）、version 19.1。

参照：5.3.5.1-1　2.7、5.3.5.1-5　2.9、5.3.5.2-1　12.2.1 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-7　Infusion reaction の定義

CLL8 試験（海外）	本薬投与中又は投与直後（24 時間以内）に発現した有害事象。
REACH 試験（海外）	本薬投与中又は投与直後（24 時間以内）に発現した有害事象。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	本薬投与開始から投与終了日の翌日までに発現した有害事象のうち、過敏症様症状、アレルギー様症状（アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害を含む）で、本薬投与との関連性が否定できない事象を infusion reaction とする。

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.4、5.3.5.1-5　2.8.3.2、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

5.　重篤な有害事象

3 つの試験における重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-8 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-8　重篤な有害事象の定義

CLL8 試験（海外）	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 致死的な事象 ② 生命を脅かす事象 ③ 障害 ④ 入院又は入院期間の延長を要する事象 ⑤ 先天異常（出生異常） ⑥ 医学的に重大又は上記要件の転帰を予防するために介入を必要とする事象
REACH 試験（海外）	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 致死的な事象 ② 生命を脅かす事象 ③ 永続的又は重大な障害／機能不能 ④ 入院又は入院期間の延長を要する事象 ⑤ 先天異常（出生異常） ⑥ 医学的に重大又は上記要件の転帰を予防するために介入を必要とする事象

表 2.7.4.1.1.2-8　重篤な有害事象の定義（続き）

IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある事象 ③ 治療のために病院、又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされる場合 ・ 入院は、計画されていない 1 泊以上の入院を指す。 ・ 検査を行うための入院、及び副作用が治癒、又は軽快しているものの経過観察をするための入院は含まない。 ・ 治験前より予定していた治療、又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等を含む）は含まない。 ・ プロトコル治療のための入院は含まない。 ④ 障害 ⑤ 障害につながるおそれのある事象 ⑥ 上記の①～⑤までに掲げる事象に準じて重篤であると医師が認めた事象 ⑦ 後世代における先天性の疾病、又は異常

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.3、5.3.5.1-5　2.8.3.3、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

6. 重症度

3 つの試験における重症度の定義を表 2.7.4.1.1.2-9 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-9　重症度の定義

CLL8 試験（海外）	National Cancer Institute（以下、NCI）Common Toxicity Criteria（以下、CTC）version 2.0 を用いて、4 つの選択肢（grade 1～4、又は mild、moderate、severe、life-threatening）から選択した。
REACH 試験（海外）	NCI-CTC version 2.0 を用いて判定し、規定がない場合には 4 つの選択肢（mild、moderate、severe、life-threatening）から選択した。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	重症度は、「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。

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.1、5.3.5.1-5　2.8.3.1、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

7. 関連性

3 つの試験における関連性の定義を表 2.7.4.1.1.2-10 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-10 関連性の定義

CLL8 試験（海外）	関連あり（probable）、たぶん関連あり（possible）、ほとんど関連なし（remote）、関連なし（unrelated）により判定された。
REACH 試験（海外）	関連あり（probable）、たぶん関連あり（possible）、ほとんど関連なし（remote）、関連なし（unrelated）により判定された。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	当該事象の発現が、本薬との因果関係を否定できない場合、又は本薬以外に説明できる原因が明確に特定できない場合、「本薬と関連性あり」と判定された。

参照：5.3.5.1-1　2.6.2.1、5.3.5.1-5　2.8.3.1、5.3.5.1-1　Blank Case Report Form、5.3.5.1-5　Blank Case Report Form、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

8. 安全性情報の報告期間

3 つの試験における安全性情報の報告期間を表 2.7.4.1.1.2-11 に示した。

3 つの試験における安全性情報の報告期間を表 2.7.4.1.1.2-11 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-11 安全性情報の報告期間

CLL8 試験（海外）	試験治療開始時から、試験治療終了の少なくとも 28 日後までの有害事象を報告した。試験治療と因果関係のある有害事象は、回復、又は不可逆的で安定していると考えられるまで、又は試験終了まで追跡した。試験治療と因果関係のない有害事象は、回復、又は不可逆的で安定していると考えられるまで、又は 1 年間追跡した。
REACH 試験（海外）	試験治療開始時から、試験治療終了の少なくとも 28 日後までの有害事象を報告した。重篤な有害事象は、試験治療開始時から試験治療終了の 1 年後まで、又は新たな CLL 治療の開始まで報告した。試験治療と因果関係のある重篤な有害事象は、回復、安定、又は試験の終了まで追跡した。試験治療と因果関係のない重篤な有害事象は、回復、安定、又は発生から 1 年間追跡した。
IDEC-C2B8-CL1 試験（国内）	当該被験者の第 1 サイクル本薬投与日から治験終了日までに発生した有害事象、薬物有害反応*、臨床検査値異常を報告した。 本薬との関連性が否定できない「重篤な有害事象の定義（表 2.7.4.1.1.2-8）」に該当する薬物有害反応について、当該被験者の治験終了時、又は治験中止時に継続している場合は、当該事象が回復した時点、治験責任医師、又は治験分担医師が追跡の必要なしと判断した時点、永続的と判断した時点、又は当該被験者の死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。その他の事象については、当該事象が回復した時点、当該被験者の治験終了時、又は治験中止時、あるいは当該被験者の死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。

* IDEC-C2B8-CL1 試験において、薬物有害反応は、有害事象、及び臨床検査値異常のうち、本薬との因果関係が否定できない事象と定義した。
参照：5.3.5.1-1　2.6.2.1、5.3.5.1-5　2.7.9、5.3.5.2-1　9.5.1.1.3 より作成。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

試験毎の全般的な本薬の曝露状況は以下のとおりである。

1. CLL8 試験

793 例（FC 群 396 例、FCR 群 397 例）が少なくとも 1 回の試験治療を受け、安全性解析集団（SAP）に含められた。

2007 年 7 月 4 日のデータカットオフ時点において、FC 群の 273 例（68.9%）、FCR 群の 299 例（75.3%）が全 6 サイクルの治療を完了していた。FC 群で 6 サイクルの治療完了症例の割合が低かった理由は、主に効果不十分、又は管理上の理由（同意撤回）により試験治療を中止した症例が多かったためであった。治療サイクル数毎の各群の症例数を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.2-1　　CLL8 試験の治療サイクル数毎の症例数

	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)	ALL N=793 No.(%)
Patients Receiving At Least x Cycles*			
1	396 (100.0%)	397 (100.0%)	793 (100.0%)
2	366 (92.4%)	384 (96.7%)	750 (94.6%)
3	342 (86.4%)	364 (91.7%)	706 (89.0%)
4	313 (79.0%)	342 (86.1%)	655 (82.6%)
5	289 (73.0%)	317 (79.8%)	606 (76.4%)
6	273 (68.9%)	299 (75.3%)	572 (72.1%)

* 投与されたサイクル数を示す。
参照：5.3.5.1-1　Table 40。

各サイクルにおける本薬の投与量を表 2.7.4.1.2-2 に示す。また、フルダラビンの投与量を表 2.7.4.1.2-3 に、シクロホスファミドの投与量を表 2.7.4.1.2-4 に示す。FCR 群にランダム化された症例の多く（第 1 サイクル 95%、第 2 サイクル 82%、第 3 サイクル 88%、第 4 サイクル 89%、第 5 サイクル 90%、第 6 サイクル 90%）は、計画された本薬の投与量の 90%以上を投与可能であった。

また、各サイクルの本薬の投与状況を表 2.7.4.1.2-5 に示す。第 1 サイクルの本薬投与時は、66 例（17%）が分割投与を実施し、86 例（22%）が投与の中断、又は投与速度の減速を行ったが、投与を完了できなかった症例は 4 例（1%）のみであった。分割投与、投与の中断、又は投与速度の減速を実施した症例は、第 2 サイクル以降は減少し、第 6 サイクルには 1%にまで減少した。

表 2.7.4.1.2-2　CLL8 試験の各サイクルの本薬投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	0 (.%)	2 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	1 (0%)
	80% - <90%	0 (.%)	16 (4%)
	>=90%	0 (.%)	367 (95%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	386 (97%)
Cycle 2	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	57 (15%)
	80% - <90%	0 (.%)	13 (3%)
	>=90%	0 (.%)	313 (82%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	30 (8%)
	80% - <90%	0 (.%)	12 (3%)
	>=90%	0 (.%)	320 (88%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	363 (91%)
Cycle 4	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	22 (6%)
	80% - <90%	0 (.%)	14 (4%)
	>=90%	0 (.%)	304 (89%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	341 (86%)
Cycle 5	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	16 (5%)
	80% - <90%	0 (.%)	14 (4%)
	>=90%	0 (.%)	283 (90%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	314 (79%)
Cycle 6	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	17 (6%)
	80% - <90%	0 (.%)	13 (4%)
	>=90%	0 (.%)	268 (90%)
	Missing	0 (.%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	298 (75%)

*　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.1-1　Table 41。

表 2.7.4.1.2-3　CLL8 試験の各治療サイクルにおけるフルダラビンの投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	6 (2%)	5 (1%)
	80% - <90%	23 (6%)	15 (4%)
	>=90%	365 (92%)	377 (95%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	396 (100%)	397 (100%)
Cycle 2	<60%	5 (1%)	4 (1%)
	60% - <80%	29 (8%)	28 (7%)
	80% - <90%	19 (5%)	20 (5%)
	>=90%	312 (85%)	331 (86%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	366 (92%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	14 (4%)	10 (3%)
	60% - <80%	35 (10%)	35 (10%)
	80% - <90%	25 (7%)	22 (6%)
	>=90%	267 (78%)	296 (82%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	342 (86%)	363 (91%)
Cycle 4	<60%	13 (4%)	22 (6%)
	60% - <80%	34 (11%)	37 (11%)
	80% - <90%	24 (8%)	20 (6%)
	>=90%	242 (77%)	262 (77%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	313 (79%)	341 (86%)
Cycle 5	<60%	19 (7%)	22 (7%)
	60% - <80%	32 (11%)	48 (15%)
	80% - <90%	22 (8%)	18 (6%)
	>=90%	216 (75%)	226 (72%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	289 (73%)	314 (79%)
Cycle 6	<60%	25 (9%)	24 (8%)
	60% - <80%	33 (12%)	52 (18%)
	80% - <90%	21 (8%)	17 (6%)
	>=90%	194 (71%)	203 (69%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	273 (69%)	296 (75%)

*　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.1-1　Table 42。

表 2.7.4.1.2-4　　CLL8 試験の各治療サイクルにおけるシクロホスファミドの投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	3 (1%)	5 (1%)
	80% - <90%	26 (7%)	17 (4%)
	>=90%	365 (92%)	374 (94%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	396 (100%)	396 (100%)
Cycle 2	<60%	7 (2%)	4 (1%)
	60% - <80%	27 (7%)	33 (9%)
	80% - <90%	17 (5%)	17 (4%)
	>=90%	314 (86%)	329 (86%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	366 (92%)	383 (96%)
Cycle 3	<60%	14 (4%)	11 (3%)
	60% - <80%	34 (10%)	38 (10%)
	80% - <90%	21 (6%)	19 (5%)
	>=90%	271 (79%)	294 (81%)
	Missing	1 (0%)	0 (0%)
	n	341 (86%)	362 (91%)
Cycle 4	<60%	13 (4%)	24 (7%)
	60% - <80%	36 (12%)	38 (11%)
	80% - <90%	19 (6%)	19 (6%)
	>=90%	245 (78%)	259 (76%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	313 (79%)	340 (86%)
Cycle 5	<60%	18 (6%)	22 (7%)
	60% - <80%	33 (11%)	50 (16%)
	80% - <90%	17 (6%)	15 (5%)
	>=90%	221 (76%)	226 (72%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	289 (73%)	313 (79%)
Cycle 6	<60%	22 (8%)	25 (8%)
	60% - <80%	35 (13%)	51 (17%)
	80% - <90%	15 (6%)	17 (6%)
	>=90%	200 (74%)	202 (68%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	272 (69%)	295 (74%)

*　　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.1-1　Table 43。

表 2.7.4.1.2-5　CLL8 試験の各サイクルの本薬投与状況

		FC N=396 No.(%)	FCR N=397 No.(%)
CYCLE 1	Dose Split	0 (0%)	66 (17%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	78 (20%)
	Rate Decreased	0 (0%)	8 (2%)
	Not Completed	0 (0%)	4 (1%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	0 (0%)
	n	0 (0%)	394 (99%)
CYCLE 2	Dose Split	0 (0%)	10 (3%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	11 (3%)
	Rate Decreased	0 (0%)	9 (2%)
	Not Completed	0 (0%)	3 (1%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	71 (18%)
	n	0 (0%)	386 (97%)
CYCLE 3	Dose Split	0 (0%)	3 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	3 (1%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	64 (16%)
	n	0 (0%)	363 (91%)
CYCLE 4	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	0 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	68 (17%)
	n	0 (0%)	341 (86%)
CYCLE 5	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	2 (1%)
	Rate Decreased	0 (0%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	51 (13%)
	n	0 (0%)	314 (79%)
CYCLE 6	Dose Split	0 (0%)	2 (1%)
	Infusion Interrupted	0 (0%)	0 (0%)
	Rate Decreased	0 (0%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (0%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (0%)	57 (14%)
	n	0 (0%)	298 (75%)

参照：5.3.5.1-1　Table 44。

2.　REACH 試験

546 例（FC 群 272 例、FCR 群 274 例）が少なくとも 1 回の試験治療を受け、安全性解析集団（SAP）に含められた。

治療サイクル数毎の各群の症例数を表 2.7.4.1.2-6 に示す。2008 年 7 月 23 日のデータカットオフ時点において、FC 群の 167 例（61.4%）、FCR 群の 185 例（67.5%）が全 6 サイクルの治療を完了していた。FC 群で 6 サイクルの治療完了症例の割合が低かった理由は、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多かったためであった。

表 2.7.4.1.2-6　REACH 試験の治療サイクル数毎の症例数

Number Of Cycles Received	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
1	272 (100.0%)	274 (100.0%)
2	251 (92.3%)	262 (95.6%)
3	236 (86.8%)	250 (91.2%)
4	209 (76.8%)	228 (83.2%)
5	197 (72.4%)	212 (77.4%)
6	167 (61.4%)	185 (67.5%)

参照：5.3.5.1-5　Table 49。

各サイクルにおける本薬の投与量を表 2.7.4.1.2-7 に示す。また、フルダラビンの投与量を表 2.7.4.1.2-8 に、シクロホスファミドの投与量を表 2.7.4.1.2-9 に示す。FCR 群にランダム化された症例の多く（第 1 サイクル 96%、第 2 サイクル 89%、第 3 サイクル 93%、第 4 サイクル 96%、第 5 サイクル 95%、第 6 サイクル 94%）は、計画された本薬の投与量の 90%以上を投与可能であった。

また、各サイクルの本薬の投与状況を表 2.7.4.1.2-10 に示す。第 1 サイクルの本薬投与時は、8 例（3%）が分割投与を実施し、85 例（31%）が投与の中断、又は投与速度の減速を行ったが、投与を完了できなかった症例は 4 例（1%）のみであった。分割投与、投与の中断、又は投与速度の減速を実施した症例は、第 2 サイクル以降は減少し、第 5 サイクル、及び第 6 サイクルには 1%にまで減少した。

表 2.7.4.1.2-7　　REACH 試験の各サイクルの本薬投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	0 (.%)	4 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	0 (0%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	262 (96%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	274 (100%)
Cycle 2	<60%	0 (.%)	1 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	22 (8%)
	80% - <90%	0 (.%)	4 (2%)
	>=90%	0 (.%)	232 (89%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	262 (96%)
Cycle 3	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	9 (4%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	233 (93%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (1%)
	80% - <90%	0 (.%)	4 (2%)
	>=90%	0 (.%)	218 (96%)
	Missing	0 (.%)	3 (1%)
	n	0 (0%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	0 (.%)	0 (0%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (1%)
	80% - <90%	0 (.%)	5 (2%)
	>=90%	0 (.%)	202 (95%)
	Missing	0 (.%)	2 (1%)
	n	0 (0%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	0 (.%)	1 (1%)
	60% - <80%	0 (.%)	3 (2%)
	80% - <90%	0 (.%)	6 (3%)
	>=90%	0 (.%)	173 (94%)
	Missing	0 (.%)	2 (1%)
	n	0 (0%)	185 (68%)

*　%は相対的な投与量から計算された。
参照：5.3.5.1-5　Table 51。

表 2.7.4.1.2-8　　REACH 試験の各治療サイクルにおけるフルダラビンの投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	13 (5%)	8 (3%)
	80% - <90%	3 (1%)	5 (2%)
	>=90%	250 (92%)	256 (94%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	272 (100%)	272 (99%)
Cycle 2	<60%	3 (1%)	3 (1%)
	60% - <80%	45 (18%)	43 (16%)
	80% - <90%	4 (2%)	4 (2%)
	>=90%	194 (77%)	208 (80%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	251 (92%)	261 (95%)
Cycle 3	<60%	11 (5%)	13 (5%)
	60% - <80%	49 (21%)	41 (16%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	167 (71%)	186 (74%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	236 (87%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	7 (3%)	19 (8%)
	60% - <80%	57 (27%)	43 (19%)
	80% - <90%	3 (1%)	7 (3%)
	>=90%	138 (66%)	156 (68%)
	Missing	4 (2%)	3 (1%)
	n	209 (77%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	15 (8%)	26 (12%)
	60% - <80%	56 (28%)	45 (21%)
	80% - <90%	3 (2%)	6 (3%)
	>=90%	120 (61%)	133 (63%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	197 (72%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	15 (9%)	20 (11%)
	60% - <80%	46 (28%)	47 (26%)
	80% - <90%	4 (2%)	6 (3%)
	>=90%	99 (59%)	109 (59%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	167 (61%)	184 (67%)

*　　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.2-5　Table 52。

表 2.7.4.1.2-9　REACH 試験の各治療サイクルにおけるシクロホスファミドの投与量

	Dose Received* (% Of Planned Dose)	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
Cycle 1	<60%	1 (0%)	0 (0%)
	60% - <80%	1 (0%)	1 (0%)
	80% - <90%	4 (1%)	4 (1%)
	>=90%	261 (96%)	264 (97%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	272 (100%)	272 (99%)
Cycle 2	<60%	2 (1%)	2 (1%)
	60% - <80%	32 (13%)	27 (10%)
	80% - <90%	5 (2%)	4 (2%)
	>=90%	207 (82%)	225 (86%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	251 (92%)	261 (95%)
Cycle 3	<60%	9 (4%)	10 (4%)
	60% - <80%	37 (16%)	29 (12%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	181 (77%)	201 (80%)
	Missing	5 (2%)	3 (1%)
	n	236 (87%)	250 (91%)
Cycle 4	<60%	5 (2%)	16 (7%)
	60% - <80%	46 (22%)	34 (15%)
	80% - <90%	3 (1%)	7 (3%)
	>=90%	151 (72%)	168 (74%)
	Missing	4 (2%)	3 (1%)
	n	209 (77%)	228 (83%)
Cycle 5	<60%	12 (6%)	21 (10%)
	60% - <80%	45 (23%)	41 (19%)
	80% - <90%	4 (2%)	7 (3%)
	>=90%	133 (68%)	141 (67%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	197 (72%)	212 (77%)
Cycle 6	<60%	12 (7%)	17 (9%)
	60% - <80%	40 (24%)	42 (23%)
	80% - <90%	4 (2%)	6 (3%)
	>=90%	108 (65%)	116 (63%)
	Missing	3 (2%)	2 (1%)
	n	167 (61%)	183 (67%)

*　%は相対的な投与量から計算された。

参照：5.3.5.2-5　Table 53。

表 2.7.4.1.2-10　REACH 試験の各サイクルの本薬投与状況

		FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)
CYCLE 1	Dose Split	0 (.%)	8 (3%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	78 (28%)
	Rate Decreased	0 (.%)	7 (2%)
	Not Completed	0 (.%)	4 (1%)
	n	0	274
CYCLE 2	Dose Split	0 (.%)	12 (4%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	19 (7%)
	Rate Decreased	0 (.%)	4 (1%)
	Not Completed	0 (.%)	2 (1%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	51 (19%)
	n	0	262
CYCLE 3	Dose Split	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	7 (3%)
	Rate Decreased	0 (.%)	2 (1%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	47 (19%)
	n	0	250
CYCLE 4	Dose Split	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	4 (2%)
	Rate Decreased	0 (.%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	1 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	52 (23%)
	n	0	228
CYCLE 5	Dose Split	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	0 (0%)
	Rate Decreased	0 (.%)	1 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	40 (19%)
	n	0	212
CYCLE 6	Dose Split	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Interrupted	0 (.%)	1 (1%)
	Rate Decreased	0 (.%)	0 (0%)
	Not Completed	0 (.%)	0 (0%)
	Infusion Delayed	0 (.%)	34 (18%)
	n	0	185

参照：5.3.5.1-5　Table 54。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、7 例全例が本薬を 1 回以上投与され、安全性解析集団に含められた。

各サイクルの本薬の投与状況及び本薬の投与日変更及び規定外投与の理由を表 2.7.4.1.2-11、表 2.7.4.1.2-12 に示す。

症例番号 02 は、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た。第 1 サイクルの FC 療法は本薬投与 13 日後に投与を完了したが、その後に試験治療の継続は困難と判断され、治験を中止した。症例番号 06 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治験を中止した。

本薬の投与日の変更は、治療サイクルが進行するとともに減少する傾向にあった。また、規定外投与の件数についても、治療サイクルが進行するとともに減少する傾向にあった。

表 2.7.4.1.2-11　IDEC-C2B8-CL1 試験の各サイクルの本薬投与状況

投与サイクル	投与例数(例)	投与日		開始速度(mg/時)	例数(例)	投与状況					
		規定通り(例)	投与日変更(例)			規定通り(例)[*1]	規定外投与(例)	速度維持(件)	減速(件)	中断(件)	中止(件)
1	7	7	0	50	7	4	3	2[*2]	0	3[*2, *3]	1[*3]
2	6	4	2	50	2	1	1	1[*4]	0	1[*4]	0
				100	4	4	0	-	-	-	-
3	6	4	2	50	1	0	1	1[*4]	0	1[*4]	0
				100	5	5	0	-	-	-	-
4	6	5	1	50	1	0	1	0	0	1	0
				100	5	5	0	-	-	-	-
5	5	4	1	50	1	1	0	-	-	-	-
				100	4	4	0	-	-	-	-
6	5	5	0	50	0	-	-	-	-	-	-
				100	5	5	0	-	-	-	-

*1 本薬の規定量を 2 日間に分割して投与した場合は、規定通りとした。
*2 同一サイクル中に速度維持 1 回と中断 1 回を行った症例が 2 例あった（症例番号 04 及び症例番号 05）
*3 同一サイクル中に中断 1 回後に中止した症例が 1 例あった（症例番号 02）
*4 同一サイクル中に速度維持 1 回と中断 1 回を行った症例が 1 例あった（症例番号 04）
参照：5.3.5.2-1　表 11.3-1。

表 2.7.4.1.2-12　IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬投与日変更及び規定外投与の理由

症例番号	サイクル	投与日変更、又は規定外投与	変更理由
01	第 5 サイクル	投与日変更	白血球数減少のため
02	第 1 サイクル	中断	有害事象「洞結節機能不全」のため
	第 1 サイクル	中止	有害事象「洞結節機能不全」のため
03	第 4 サイクル	投与日変更	好中球数減少のため
04	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 2 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 4 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
05	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
06	第 2 サイクル	投与日変更	発熱のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少症のため

参照：5.3.5.2-1　表 11.3-2。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験毎の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は以下のとおりである。

1. CLL8 試験

各群の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。FC 群と FCR 群の人口統計学的特性及びその他の特性はバランスが取れていた。

表 2.7.4.1.3-1　CLL8 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）

		FC 群 n = 407	FCR 群 n = 403	合計 n = 810
性別	症例数	407 例	403 例	810 例
	男	302 例（74%）	298 例（74%）	600 例（74%）
	女	105 例（26%）	105 例（26%）	210 例（26%）
年齢（歳）	症例数	407 例	403 例	810 例
	平均	59.3	59.6	59.5
	標準偏差	8.55	8.70	8.62
	中央値	61.0	61.0	61.0
	範囲	36 - 81	30 - 78	30 - 81
身長（cm）	症例数	393 例	399 例	792 例
	平均	173.1	173.0	173.1
	標準偏差	8.69	8.74	8.71
	中央値	174.0	173.0	173.5
	範囲	144 - 200	141 - 193	141 - 200
体重（kg）	症例数	393 例	399 例	792 例
	平均	80.2	78.0	79.1
	標準偏差	15.10	13.65	14.42
	中央値	78.0	77.0	78.0
	範囲	45 - 143	42 - 130	42 - 143
CIRS スコア	症例数	407 例	402 例	809 例
	< 4	341 例（84%）	353 例（88%）	694 例（86%）
	≥ 4	66 例（16%）	49 例（12%）	115 例（14%）
Binet 分類	症例数	405 例	402 例	807 例
	A	22 例（5%）	18 例（4%）	40 例（5%）
	B	257 例（63%）	259 例（64%）	516 例（64%）
	C	126 例（31%）	125 例（31%）	251 例（31%）
B 症状	症例数	405 例	402 例	807 例
	有り	196 例（48%）	165 例（41%）	361 例（45%）
	無し	208 例（51%）	237 例（59%）	445 例（55%）
	不明	1 例（< 1%）	—	1 例（< 1%）
ECOG P.S.	症例数	388 例	390 例	778 例
	0	225 例（58%）	221 例（57%）	446 例（57%）
	1	161 例（41%）	169 例（43%）	330 例（42%）
	2	2 例（< 1%）	—	2 例（< 1%）

表 2.7.4.1.3-1　CLL8 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）（続き）

		FC 群 n = 407	FCR 群 n = 403	合計 n = 810
肝腫大	症例数	405 例	400 例	805 例
	有り	137 例（34%）	124 例（31%）	261 例（32%）
	無し	268 例（66%）	276 例（69%）	544 例（68%）
脾腫	症例数	405 例	400 例	805 例
	有り	271 例（67%）	290 例（73%）	561 例（70%）
	無し	134 例（33%）	110 例（28%）	244 例（30%）
IgVH	症例数	266 例	257 例	523 例
	変異有り	97 例（36%）	87 例（34%）	184 例（35%）
	変異無し	169 例（64%）	170 例（66%）	339 例（65%）
ZAP-70	症例数	147 例	139 例	286 例
	陽性	56 例（38%）	60 例（43%）	116 例（41%）
	陰性	91 例（62%）	79 例（57%）	170 例（59%）
CD38 陽性細胞	症例数	347 例	346 例	693 例
	陽性	154 例（44%）	166 例（48%）	320 例（46%）
	陰性	193 例（56%）	180 例（52%）	373 例（54%）
Del 11q	症例数	300 例	303 例	603 例
	有り	68 例（23%）	80 例（26%）	148 例（25%）
	無し	232 例（77%）	223 例（74%）	455 例（75%）
Del 13q	症例数	298 例	300 例	598 例
	有り	177 例（59%）	165 例（55%）	342 例（57%）
	無し	121 例（41%）	135 例（45%）	256 例（43%）
Del 17p	症例数	298 例	302 例	600 例
	有り	27 例（9%）	19 例（6%）	46 例（8%）
	無し	271 例（91%）	283 例（94%）	554 例（92%）
12 トリソミー	症例数	301 例	301 例	602 例
	有り	42 例（14%）	28 例（9%）	70 例（12%）
	無し	259 例（86%）	273 例（91%）	532 例（88%）

参照：　5.3.5.1-1　Table 9, Table 10, Table 13, Table 14, dm11_d1_i, dm16_hs_i。

2.　REACH 試験

各群の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。FC 群と FCR 群の人口統計学的特性及びその他の特性はバランスが取れていた。

表 2.7.4.1.3-2　REACH 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）

		FC 群 n = 276	FCR 群 n = 276	合計 n = 552
性別	症例数	276 例	276 例	552 例
	男	181 例（66%）	187 例（68%）	368 例（67%）
	女	95 例（34%）	89 例（32%）	184 例（33%）
年齢（歳）	症例数	276 例	276 例	552 例
	平均	61.3	62.1	61.7
	標準偏差	9.11	9.17	9.14
	中央値	62.0	63.0	63.0
	範囲	35 - 81	35 - 83	35 - 83
身長（cm）	症例数	271 例	273 例	544 例
	平均	169.6	170.2	169.9
	標準偏差	8.81	9.67	9.25
	中央値	170.0	170.0	170.0
	範囲	149 - 191	145 - 197	145 - 197
体重（kg）	症例数	276 例	276 例	552 例
	平均	76.8	76.5	76.7
	標準偏差	14.43	15.01	14.71
	中央値	75.0	76.0	75.0
	範囲	47 - 126	46 - 127	46 - 127
Binet 分類	症例数	276 例	276 例	552 例
	A	31 例（11%）	24 例（9%）	55 例（10%）
	B	160 例（58%）	166 例（60%）	326 例（59%）
	C	85 例（31%）	86 例（31%）	171 例（31%）
B 症状	症例数	276 例	276 例	552 例
	有り	85 例（31%）	72 例（26%）	157 例（28%）
	無し	191 例（69%）	204 例（74%）	395 例（72%）
ECOG P.S.	症例数	275 例	276 例	551 例
	0	161 例（59%）	169 例（61%）	330 例（60%）
	1	114 例（41%）	107 例（39%）	221 例（40%）
肝腫大	症例数	274 例	275 例	549 例
	有り	83 例（30%）	66 例（24%）	149 例（27%）
	無し	191 例（70%）	209 例（76%）	400 例（73%）
脾腫	症例数	275 例	274 例	549 例
	有り	175 例（64%）	191 例（70%）	366 例（67%）
	無し	100 例（36%）	83 例（30%）	183 例（33%）
IgVH	症例数	262 例	258 例	520 例
	変異有り	92 例（35%）	100 例（39%）	192 例（37%）
	変異無し	170 例（65%）	158 例（61%）	328 例（63%）
ZAP-70	症例数	199 例	211 例	410 例
	陽性	84 例（42%）	89 例（42%）	173 例（42%）
	陰性	115 例（58%）	122 例（58%）	237 例（58%）

表 2.7.4.1.3-2　REACH 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）（続き）

		FC 群 n = 276	FCR 群 n = 276	合計 n = 552
CD38 陽性細胞	症例数	164 例	160 例	324 例
	陽性	79 例（48%）	91 例（57%）	170 例（52%）
	陰性	85 例（52%）	69 例（43%）	154 例（48%）
Del 11q	症例数	263 例	270 例	533 例
	有り	59 例（22%）	56 例（21%）	115 例（22%）
	無し	204 例（78%）	214 例（79%）	418 例（78%）
Del 13q	症例数	264 例	270 例	534 例
	有り	159 例（60%）	150 例（56%）	309 例（58%）
	無し	105 例（40%）	120 例（44%）	225 例（42%）
Del 17p	症例数	263 例	269 例	532 例
	有り	24 例（9%）	18 例（7%）	42 例（8%）
	無し	239 例（91%）	251 例（93%）	490 例（92%）
12 トリソミー	症例数	263 例	270 例	533 例
	有り	40 例（15%）	29 例（11%）	69 例（13%）
	無し	223 例（85%）	241 例（89%）	464 例（87%）

参照：　5.3.5.1-5　Table 14, Table 15, Table 17, Table 21, Table 22, Table 23。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験に登録された全 7 例の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-3 に示す。

表 2.7.4.1.3-3　IDEC-C2B8-CL1 試験の人口統計学的特性及びその他の特性

項目			全症例 (n = 7)
性別	女	例数 (割合)	2 (28.6%)
	男	例数 (割合)	5 (71.4%)
年齢(歳)		平均 ± 標準偏差	58.4 ± 9.0
		中央値 (最小値-最大値)	54.0 (48 - 72)
身長(cm)		平均 ± 標準偏差	165.3 ± 8.2
		中央値 (最小値-最大値)	165.0 (155 - 179)
体重(kg)		平均 ± 標準偏差	63.4 ± 17.1
		中央値 (最小値-最大値)	62.0 (47 - 97)
ECOG P.S.		0	4 (57.1%)
		1	3 (42.9%)
CIRS スコア合計		1	1 (14.3%)
		2	2 (28.6%)
		3	3 (42.9%)
		6	1 (14.3%)
		平均 ± 標準偏差	2.9 ± 1.6
		中央値 (最小値-最大値)	3 (1 - 6)
CLL 罹患期間（ヵ月）		平均 ± 標準偏差	31.1 ± 32.1
		中央値 (最小値-最大値)	18 (5 - 90)

表 2.7.4.1.3-3　IDEC-C2B8-CL1 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（続き）

項目		全症例 (n = 7)
肝腫大	無	7 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
脾腫	無	6 (85.7%)
	有	1 (14.3%)
脾腫の大きさ（cm）*1	平均 ± 標準偏差	18.0 ± .
	中央値 (最小値-最大値)	18 (18 - 18)
Binet 分類	B	2 (28.6%)
	C	5 (71.4%)
B 症状	無	5 (71.4%)
	有	2 (28.6%)
Del(11q)	無	7 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
Del(13q)	無	6 (85.7%)
	有	1 (14.3%)
Del(17p)	無	7 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
12 トリソミー	無	5 (71.4%)
	有	2 (28.6%)
IgH-bcl1 転座 t(11;14)	無	7 (100.0%)
	有	0 (0.0%)
ZAP-70	20%未満	6 (85.7%)
	20%以上	1 (14.3%)

*1 脾腫の大きさは「脾腫有り」と判断された症例の集計を行った。(n = 1)
参照：5.3.5.2-1　表 11.2.1-1、表 11.2.1-2 より作成。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

各試験で比較的よく見られた有害事象は以下のとおりである。

1. CLL8 試験

2007 年 7 月 4 日のデータカットオフ時点までに記録された有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-1　CLL8 試験の安全性概要（SAP）

	Number of Patients (% of pts)	
	FC N = 396	R-FC N = 397
Grade 3 or 4 AE	246 (62%)	304 (77%)
Serious AE	162 (41%)	182 (46%)
AE leading to treatment discontinuation	70 (18%)	71 (18%)
AE leading to dose modification/interruption	80 (20%)	133 (34%)
Treatment-related deaths	8 (2%)	6 (2%)

参照： 5.3.5.1-1　Table 45。

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。

いずれかの群で発現割合が 1%以上であった grade 3 又は grade 4 の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。また、FC 群と比較して、FCR 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

Grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合は、FCR 群（77%（304 例/397 例））の方が、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））の方が、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。

表 2.7.4.2.1.1-2　CLL8 試験で発現割合 1%以上の grade 3 又は grade 4 の有害事象（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
NEUTROPENIA	75 (19)	119 (30)
LEUKOPENIA	46 (12)	93 (23)
THROMBOCYTOPENIA	39 (10)	26 (7)
FEBRILE NEUTROPENIA	22 (6)	37 (9)
ANAEMIA	26 (7)	16 (4)
PANCYTOPENIA	5 (1)	13 (3)
LYMPHOPENIA	6 (2)	7 (2)
GRANULOCYTOPENIA	5 (1)	7 (2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
PNEUMONIA	19 (5)	14 (4)
HERPES ZOSTER	12 (3)	9 (2)
SEPSIS	8 (2)	5 (1)
BRONCHITIS	6 (2)	5 (1)
INFECTION	3 (<1)	6 (2)
SINUSITIS	3 (<1)	4 (1)
NEUTROPENIC INFECTION	-	4 (1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
PYREXIA	21 (5)	12 (3)
FATIGUE	1 (<1)	4 (1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
VOMITING	7 (2)	6 (2)
NAUSEA	4 (1)	4 (1)
DIARRHOEA	3 (<1)	4 (1)
INVESTIGATIONS		
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	4 (1)	4 (1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
SYNCOPE	3 (<1)	5 (1)
CARDIAC DISORDERS		
ANGINA PECTORIS	1 (<1)	6 (2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
HYPERSENSITIVITY	1 (<1)	6 (2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
DYSPNOEA	4 (1)	1 (<1)

参照： 5.3.5.1-1　Table 46。

表 2.7.4.2.1.1-3　CLL8 試験で発現割合が FCR 群で 2%以上高かった grade 3 又は grade 4 の有害事象（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N=396 No. (%)	R-FC N=397 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
NEUTROPENIA	75 (18.9)	119 (30.0)
LEUKOPENIA	46 (11.6)	93 (23.4)
FEBRILE NEUTROPENIA	22 (5.6)	37 (9.3)
PANCYTOPENIA	5 (1.3)	13 (3.3)

参照： 5.3.5.1-1　Table 47。

2.　REACH 試験

2008 年 7 月 23 日のデータカットオフ時点までに記録された有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-4　REACH 試験の安全性概要（SAP）

	FC N = 272 No. of patients (%)	R-FC N = 274 No. of patients (%)
Any AEs	260 (96%)	270 (99%)
Grade 3/4 AEs	200 (74%)	219 (80%)
SAEs	130 (48%)	137 (50%)
Fatal AEs	26 (10%)	36 (13%)
AE leading to treatment discontinuation	69 (25%)	72 (26%)
AE leading to dose modification/interruption	105 (39%)	141 (51%)
Total deaths	68 (25%)	62 (23%)
Treatment-related deaths	14 (5%)	19 (7%)

参照： 5.3.5.1-5　Table 55。

いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。また、いずれかの群で発現割合が 1%以上であった grade 3 又は grade 4 の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-6 に、FC 群と比較して FCR 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

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%（179 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（2%（6 例/274 例））のみで認められた。

表 2.7.4.2.1.1-5　REACH 試験で発現割合 2%以上の有害事象（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
NEUTROPENIA	114 (42)	122 (45)
ANAEMIA	56 (21)	56 (20)
FEBRILE NEUTROPENIA	34 (13)	43 (16)
THROMBOCYTOPENIA	36 (13)	38 (14)
GRANULOCYTOPENIA	12 (4)	18 (7)
LEUKOPENIA	10 (4)	12 (4)
PANCYTOPENIA	13 (5)	9 (3)
AGRANULOCYTOSIS	6 (2)	7 (3)
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	6 (2)	2 (<1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
NAUSEA	96 (35)	110 (40)
VOMITING	51 (19)	58 (21)
CONSTIPATION	30 (11)	40 (15)
DIARRHOEA	32 (12)	33 (12)
ABDOMINAL PAIN	10 (4)	10 (4)
ABDOMINAL PAIN UPPER	9 (3)	10 (4)
DYSPEPSIA	8 (3)	7 (3)
STOMATITIS	4 (1)	7 (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
PYREXIA	42 (15)	69 (25)
FATIGUE	45 (17)	45 (16)
ASTHENIA	30 (11)	28 (10)
CHILLS	6 (2)	42 (15)
OEDEMA PERIPHERAL	11 (4)	12 (4)
MUCOSAL INFLAMMATION	8 (3)	11 (4)
CHEST PAIN	4 (1)	9 (3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	18 (7)	23 (8)
PNEUMONIA	21 (8)	18 (7)
BRONCHITIS	17 (6)	17 (6)
HERPES ZOSTER	14 (5)	14 (5)
NASOPHARYNGITIS	15 (6)	12 (4)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	11 (4)	12 (4)
ORAL HERPES	7 (3)	6 (2)
INFECTION	6 (2)	4 (1)
PHARYNGITIS	7 (3)	3 (1)
HEPATITIS B	2 (<1)	7 (3)
ORAL CANDIDIASIS	2 (<1)	7 (3)
RHINITIS	3 (1)	6 (2)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	6 (2)	2 (<1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
RASH	19 (7)	23 (8)
PRURITUS	13 (5)	20 (7)
URTICARIA	3 (1)	15 (5)
HYPERHIDROSIS	8 (3)	8 (3)
ERYTHEMA	6 (2)	4 (1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
COUGH	24 (9)	34 (12)
DYSPNOEA	9 (3)	14 (5)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	11 (4)	11 (4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
BACK PAIN	16 (6)	15 (5)
ARTHRALGIA	12 (4)	9 (3)
MUSCLE SPASMS	7 (3)	10 (4)
BONE PAIN	3 (1)	8 (3)
MYALGIA	2 (<1)	9 (3)
MUSCULOSKELETAL PAIN	6 (2)	4 (1)

表 2.7.4.2.1.1-5　REACH 試験で発現割合 2%以上の有害事象（SAP）（続き）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
HEADACHE	30 (11)	25 (9)
DIZZINESS	10 (4)	9 (3)
VASCULAR DISORDERS		
HYPOTENSION	2 (<1)	22 (8)
HYPERTENSION	2 (<1)	8 (3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
ANOREXIA	10 (4)	16 (6)
PSYCHIATRIC DISORDERS		
INSOMNIA	9 (3)	13 (5)
RENAL AND URINARY DISORDERS		
DYSURIA	5 (2)	8 (3)
INVESTIGATIONS		
WEIGHT DECREASED	6 (2)	6 (2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
HYPERSENSITIVITY	3 (1)	6 (2)

参照： 5.3.5.1-5　Table 56。

表 2.7.4.2.1.1-6　REACH 試験で発現割合 1%以上の grade 3 又は grade 4 の有害事象（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
NEUTROPENIA	108 (40)	116 (42)
FEBRILE NEUTROPENIA	32 (12)	40 (15)
ANAEMIA	35 (13)	33 (12)
THROMBOCYTOPENIA	24 (9)	29 (11)
GRANULOCYTOPENIA	12 (4)	18 (7)
PANCYTOPENIA	13 (5)	9 (3)
LEUKOPENIA	7 (3)	10 (4)
AGRANULOCYTOSIS	6 (2)	7 (3)
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	5 (2)	2 (<1)
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	2 (<1)	3 (1)
HAEMOLYTIC ANAEMIA	4 (1)	1 (<1)
APLASIA PURE RED CELL	1 (<1)	3 (1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
PNEUMONIA	17 (6)	15 (5)
BRONCHITIS	3 (1)	5 (2)
SEPSIS	3 (1)	5 (2)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	4 (1)	3 (1)
SEPTIC SHOCK	2 (<1)	5 (2)
HEPATITIS B	-	6 (2)
HERPES ZOSTER	3 (1)	3 (1)
INFECTION	3 (1)	3 (1)
NEUTROPENIC SEPSIS	4 (1)	1 (<1)
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	3 (1)	1 (<1)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (1)	1 (<1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
PYREXIA	5 (2)	9 (3)
ASTHENIA	4 (1)	5 (2)
FATIGUE	3 (1)	2 (<1)
CHILLS	-	4 (1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
VOMITING	4 (1)	4 (1)
DIARRHOEA	1 (<1)	5 (2)
NAUSEA	2 (<1)	4 (1)
VASCULAR DISORDERS		
HYPOTENSION	-	5 (2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
ANOREXIA	-	3 (1)

参照： 5.3.5.1-5　Table 63。

表 2.7.4.2.1.1-7　REACH 試験で発現割合が FCR 群で 2%以上高かった grade 3 又は grade 4 の有害事象（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N=272 No. (%)	R-FC N=274 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
NEUTROPENIA	108 (39.7)	116 (42.3)
FEBRILE NEUTROPENIA	32 (11.8)	40 (14.6)
GRANULOCYTOPENIA	12 (4.4)	18 (6.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
HEPATITIS B	-	6 (2.2)

参照： 5.3.5.1-5　Table 64。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験の第 1 サイクル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 の有害事象は認められなかった。試験期間中に発現した有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2.1.1-8、発現件数を表 2.7.4.2.1.1-9 に示す。

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））が発現した。

発現件数別に見ると、4 件以上発現した有害事象は、悪心（18 件）、発熱（7 件）、鼻咽頭炎及び浮動性めまい（各 5 件）、便秘、嘔吐及び低酸素症（各 4 件）であった。Grade 3 の有害事象として、低酸素症が 2 件、発熱性好中球減少症及び貧血が各 1 件発現した。

試験期間別の有害事象は、投与期間中は 7 例全例に合計 91 件、観察期間中は 4 例に合計 8 件発現した。

投与期間中に 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。観察期間中に 50%以上の症例に発現した有害事象はなかった。IDEC-C2B8-CL1 試験において発現した全ての grade 3 以上の有害事象は投与期間中に発現しており、観察期間中には発現しなかった。

発現件数別に見ると、投与期間中に 4 件以上発現した有害事象は、悪心（18 件）、発熱（7 件）、便秘、嘔吐及び低酸素症（各 4 件）であった。観察期間中に 4 件以上発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1-8 IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した有害事象の発現例数及び発現割合

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	Grade[*1]				合計[*1]
		1	2	3	4	
全事象		2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
胃腸障害	全事象	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (85.7%)
	悪心	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (85.7%)
	便秘	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)
	嘔吐	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
	胃炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	出血性食道炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	下痢	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	口内炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	腹痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全事象	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
	発熱	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
	限局性浮腫	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	悪寒	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	胸痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	胸部不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	口渇	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
感染症および寄生虫症	全事象	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
	鼻咽頭炎	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
眼障害	全事象	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	眼瞼浮腫	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	結膜出血	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	末梢関節炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	全事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	発熱性好中球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血管障害	全事象	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
	高血圧	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	低血圧	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	ほてり	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)
	低酸素症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	くしゃみ	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	胸水	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	呼吸困難	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	口腔咽頭痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
耳および迷路障害	全事象	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	回転性めまい	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

表 2.7.4.2.1.1-8 IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した有害事象の発現例数及び発現割合（続き）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	Grade*1				合計*1
		1	2	3	4	
傷害、中毒および処置合併症	全事象	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	血管確保合併症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	節足動物刺傷	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	熱傷	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
心臓障害	全事象	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	洞結節機能不全	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
神経系障害	全事象	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	浮動性めまい	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
精神障害	全事象	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	不眠症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
代謝および栄養障害	全事象	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	高尿酸血症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	食欲減退	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	全事象	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)
	斑状丘疹状皮疹	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	そう痒症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	湿疹	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
臨床検査	全事象	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	体重減少	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	体重増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

*1 発現例数（発現割合）
参照：5.3.5.2-1　表 12.2.3.1-1。

表 2.7.4.2.1.1-9　IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した有害事象の発現件数

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	Grade				合計
		1	2	3	4	
全事象		69	26	4	0	99
胃腸障害	全事象	27	8	0	0	35
	悪心	14	4	0	0	18
	便秘	3	1	0	0	4
	嘔吐	3	1	0	0	4
	下痢	3	0	0	0	3
	胃炎	1	1	0	0	2
	腹痛	2	0	0	0	2
	出血性食道炎	0	1	0	0	1
	口内炎	1	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	全事象	10	3	0	0	13
	発熱	6	1	0	0	7
	限局性浮腫	0	2	0	0	2
	悪寒	1	0	0	0	1
	胸痛	1	0	0	0	1
	胸部不快感	1	0	0	0	1
	口渇	1	0	0	0	1
感染症および寄生虫症	全事象	5	1	0	0	6
	鼻咽頭炎	5	0	0	0	5
	咽頭炎	0	1	0	0	1
眼障害	全事象	3	0	0	0	3
	結膜出血	2	0	0	0	2
	眼瞼浮腫	1	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1	0	0	0	1
	末梢関節炎	1	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	全事象	0	0	2	0	2
	発熱性好中球減少症	0	0	1	0	1
	貧血	0	0	1	0	1
血管障害	全事象	2	5	0	0	7
	高血圧	0	3	0	0	3
	低血圧	0	2	0	0	2
	ほてり	2	0	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	5	3	2	0	10
	低酸素症	0	2	2	0	4
	口腔咽頭痛	2	0	0	0	2
	睡眠時無呼吸症候群	0	1	0	0	1
	くしゃみ	1	0	0	0	1
	胸水	1	0	0	0	1
	呼吸困難	1	0	0	0	1
耳および迷路障害	全事象	1	0	0	0	1
	回転性めまい	1	0	0	0	1

表 2.7.4.2.1.1-9　IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した有害事象の発現件数（続き）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	Grade				合計
		1	2	3	4	
傷害、中毒および処置合併症	全事象	2	1	0	0	3
	血管確保合併症	0	1	0	0	1
	節足動物刺傷	1	0	0	0	1
	熱傷	1	0	0	0	1
心臓障害	全事象	0	1	0	0	1
	洞結節機能不全	0	1	0	0	1
神経系障害	全事象	5	0	0	0	5
	浮動性めまい	5	0	0	0	5
精神障害	全事象	1	1	0	0	2
	不眠症	1	1	0	0	2
代謝および栄養障害	全事象	1	1	0	0	2
	高尿酸血症	0	1	0	0	1
	食欲減退	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	全事象	4	1	0	0	5
	斑状丘疹状皮疹	1	1	0	0	2
	そう痒症	2	0	0	0	2
	湿疹	1	0	0	0	1
臨床検査	全事象	2	1	0	0	3
	体重減少	1	1	0	0	2
	体重増加	1	0	0	0	1

参照：5.3.5.2-1　表 12.2.3.1-2。

2.7.4.2.1.2　死亡

各試験で認められた死亡例を以下に示す。

1. CLL8 試験

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、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））。SAP における死亡例の死亡理由一覧を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

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。試験治療に関連する死亡の死亡理由一覧を表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-1　CLL8 試験における死亡理由一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	47 (12)	33 (8)
Total Number of AEs	47	33
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	19 (5)	12 (3)
SEPSIS	10 (3)	5 (1)
PNEUMONIA	4 (1)	2 (<1)
PULMONARY SEPSIS	1 (<1)	2 (<1)
SEPTIC SHOCK	-	2 (<1)
BACTERIAL SEPSIS	1 (<1)	-
HEPATITIS B	-	1 (<1)
HERPES VIRUS INFECTION	1 (<1)	-
LUNG INFECTION	1 (<1)	-
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	1 (<1)	-
Total Number of AEs	19	12
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Total Pts With at Least one AE	14 (4)	10 (3)
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA	7 (2)	3 (<1)
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA TRANSFORMATION	1 (<1)	2 (<1)
HODGKIN'S DISEASE	1 (<1)	1 (<1)
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	-	1 (<1)
B-CELL SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA	-	1 (<1)
HISTIOCYTOSIS HAEMATOPHAGIC	-	1 (<1)
HYPOPHARYNGEAL CANCER	1 (<1)	-
LUNG CANCER METASTATIC	1 (<1)	-
METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM	1 (<1)	-
NEOPLASM	-	1 (<1)
NEOPLASM PROGRESSION	1 (<1)	-
PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC	1 (<1)	-
Total Number of AEs	14	10
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total Pts With at Least one AE	5 (1)	4 (1)
MULTI-ORGAN FAILURE	2 (<1)	3 (<1)
CARDIAC DEATH	1 (<1)	-
DEATH	1 (<1)	-
DISEASE PROGRESSION	1 (<1)	-
SUDDEN CARDIAC DEATH	-	1 (<1)
Total Number of AEs	5	4
CARDIAC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	5 (1)	3 (<1)
MYOCARDIAL INFARCTION	3 (<1)	2 (<1)
CARDIAC FAILURE	2 (<1)	-
CARDIOPULMONARY FAILURE	-	1 (<1)
Total Number of AEs	5	3

表 2.7.4.2.1.2-1　CLL8 試験における死亡理由一覧（SAP）（続き）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	2 (<1)
LUNG INFILTRATION	1 (<1)	-
PULMONARY EMBOLISM	-	1 (<1)
PULMONARY HAEMORRHAGE	-	1 (<1)
Total Number of AEs	1	2
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)	-
AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA	1 (<1)	-
BONE MARROW FAILURE	1 (<1)	-
Total Number of AEs	2	-
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
DIARRHOEA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	-
COMPLETED SUICIDE	1 (<1)	-
Total Number of AEs	1	-
VASCULAR DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
SHOCK	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1

参照：5.3.5.1-1　Table 67。

表 2.7.4.2.1.2-2　CLL8 試験における試験治療に関連する死亡の死亡理由一覧（SAP）

Cause of Death	FC N = 396 No. (%)	FCR N = 397 No. (%)
Total No. of Deaths	8 (2)	6 (2)
SEPSIS	2 (<1)	1 (<1)
AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA	1 (<1)	-
BONE MARROW FAILURE	1 (<1)	-
DEATH	1 (<1)	-
DIARRHOEA	-	1 (<1)
HEPATITIS B	-	1 (<1)
LUNG INFECTION	1 (<1)	-
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	1 (<1)	-
PULMONARY EMBOLISM	-	1 (<1)
PULMONARY SEPSIS	1 (<1)	-
SEPTIC SHOCK	-	1 (<1)
SUDDEN CARDIAC DEATH	-	1 (<1)

参照：5.3.5.1-1　Table 68。

2.　REACH 試験

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））。SAP における死亡例の死亡理由一覧を表 2.7.4.2.1.2-3 に示す。

「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。試験治療に関連する死亡の死亡理由一覧を表 2.7.4.2.1.2-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-3　REACH 試験における死亡理由一覧（SAP）

Cause of Death	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
Total No. of Deaths	68 (25)	62 (23)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total No. of Deaths	18 (7)	17 (6)
DISEASE PROGRESSION	15 (6)	10 (4)
MULTI-ORGAN FAILURE	2 (<1)	4 (1)
UNEVALUABLE EVENT*	1 (<1)	2 (<1)
PERFORMANCE STATUS DECREASED	-	1 (<1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total No. of Deaths	19 (7)	14 (5)
PNEUMONIA	6 (2)	2 (<1)
SEPTIC SHOCK	3 (1)	4 (1)
SEPSIS	2 (<1)	2 (<1)
ASPERGILLOSIS	1 (<1)	1 (<1)
INFECTION	1 (<1)	1 (<1)
BACTERIAL INFECTION	-	1 (<1)
BRAIN ABSCESS	-	1 (<1)
ENCEPHALITIS VIRAL	-	1 (<1)
ENDOCARDITIS	1 (<1)	-
LOBAR PNEUMONIA	1 (<1)	-
LUNG INFECTION	1 (<1)	-
MENINGITIS	1 (<1)	-
RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (<1)	-
STAPHYLOCOCCAL SEPSIS	1 (<1)	-
SYSTEMIC CANDIDA	-	1 (<1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Total No. of Deaths	8 (3)	11 (4)
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA	3 (1)	3 (1)
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA TRANSFORMATION	2 (<1)	1 (<1)
MULTIPLE MYELOMA	-	2 (<1)
B-CELL LYMPHOMA	1 (<1)	-
HODGKIN'S DISEASE	-	1 (<1)
METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM	-	1 (<1)
METASTATIC MALIGNANT MELANOMA	1 (<1)	-
METASTATIC NEOPLASM	-	1 (<1)
NEOPLASM MALIGNANT	-	1 (<1)
OSTEOSARCOMA METASTATIC	-	1 (<1)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	1 (<1)	-
CARDIAC DISORDERS		
Total No. of Deaths	6 (2)	8 (3)
CARDIAC ARREST	2 (<1)	4 (1)
MYOCARDIAL INFARCTION	3 (1)	1 (<1)
CARDIOPULMONARY FAILURE	-	2 (<1)
CARDIAC FAILURE	-	1 (<1)
CORONARY ARTERY INSUFFICIENCY	1 (<1)	-
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total No. of Deaths	4 (1)	4 (1)
PULMONARY EMBOLISM	-	2 (<1)
RESPIRATORY FAILURE	2 (<1)	-
ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	1 (<1)	-
PNEUMONITIS	-	1 (<1)
PULMONARY OEDEMA	1 (<1)	-
RESPIRATORY DISTRESS	-	1 (<1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Total No. of Deaths	5 (2)	1 (<1)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	3 (1)	-
CEREBRAL HAEMORRHAGE	1 (<1)	-
CEREBRAL ISCHAEMIA	-	1 (<1)
ISCHAEMIC STROKE	1 (<1)	-
RENAL AND URINARY DISORDERS		
Total No. of Deaths	2 (<1)	2 (<1)
RENAL FAILURE ACUTE	2 (<1)	1 (<1)
RENAL FAILURE	-	1 (<1)
VASCULAR DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	2 (<1)
SHOCK	1 (<1)	1 (<1)
EMBOLISM	-	1 (<1)

表 2.7.4.2.1.2-3　REACH 試験における死亡理由一覧（SAP）（続き）

Cause of Death	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Total No. of Deaths	2 (<1)	-
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	1 (<1)	-
THROMBOCYTOPENIA	1 (<1)	-
HEPATOBILIARY DISORDERS		
Total No. of Deaths	-	2 (<1)
HEPATIC FAILURE	-	1 (<1)
HEPATOTOXICITY	-	1 (<1)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
Total No. of Deaths	2 (<1)	-
GRAFT VERSUS HOST DISEASE	2 (<1)	-
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	-
PERITONITIS	1 (<1)	-
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Total No. of Deaths	-	1 (<1)
STEVENS-JOHNSON SYNDROME	-	1 (<1)

参照：5.3.5.1-5　Table 87。

表 2.7.4.2.1.2-4　REACH 試験における試験治療に関連する死亡の死亡理由一覧（SAP）

Cause of Death	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
Total No. of Deaths	14 (5)	19 (7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total No. of Deaths	7 (3)	9 (3)
PNEUMONIA	1 (<1)	2 (<1)
SEPSIS	2 (<1)	1 (<1)
SEPTIC SHOCK	-	3 (1)
ASPERGILLOSIS	1 (<1)	1 (<1)
BRAIN ABSCESS	-	1 (<1)
ENDOCARDITIS	1 (<1)	-
INFECTION	-	1 (<1)
LUNG INFECTION	1 (<1)	-
RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (<1)	-
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total No. of Deaths	-	3 (1)
MULTI-ORGAN FAILURE	-	3 (1)
RENAL AND URINARY DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	2 (<1)
RENAL FAILURE ACUTE	1 (<1)	1 (<1)
RENAL FAILURE	-	1 (<1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total No. of Deaths	2 (<1)	1 (<1)
ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	1 (<1)	-
PNEUMONITIS	-	1 (<1)
RESPIRATORY FAILURE	1 (<1)	-
CARDIAC DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	1 (<1)
CARDIAC ARREST	1 (<1)	-
CARDIOPULMONARY FAILURE	-	1 (<1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Total No. of Deaths	1 (<1)	1 (<1)
HODGKIN'S DISEASE	-	1 (<1)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	1 (<1)	-
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	-
THROMBOCYTOPENIA	1 (<1)	-
HEPATOBILIARY DISORDERS		
Total No. of Deaths	-	1 (<1)
HEPATOTOXICITY	-	1 (<1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Total No. of Deaths	1 (<1)	-
CEREBRAL HAEMORRHAGE	1 (<1)	-
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Total No. of Deaths	-	1 (<1)
STEVENS-JOHNSON SYNDROME	-	1 (<1)

参照：5.3.5.1-5　Table 88。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

各試験で認められたその他の重篤な有害事象を以下に示す。

1. CLL8 試験

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。いずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1.3-1　CLL8 試験でいずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
FEBRILE NEUTROPENIA	22 (6)	30 (8)
ANAEMIA	9 (2)	6 (2)
LEUKOPENIA	3 (<1)	9 (2)
NEUTROPENIA	3 (<1)	8 (2)
THROMBOCYTOPENIA	5 (1)	6 (2)
PANCYTOPENIA	3 (<1)	6 (2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
PNEUMONIA	20 (5)	18 (5)
HERPES ZOSTER	6 (2)	8 (2)
SEPSIS	8 (2)	5 (1)
BRONCHITIS	5 (1)	5 (1)
INFECTION	2 (<1)	5 (1)
SINUSITIS	1 (<1)	4 (1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
PYREXIA	20 (5)	18 (5)
CARDIAC DISORDERS		
ANGINA PECTORIS	2 (<1)	5 (1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
DIARRHOEA	2 (<1)	5 (1)

参照：5.3.5.1-1　Table 71。

2. REACH 試験

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。いずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1.3-2　REACH 試験でいずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
FEBRILE NEUTROPENIA	21 (8)	29 (11)
NEUTROPENIA	7 (3)	8 (3)
ANAEMIA	11 (4)	3 (1)
PANCYTOPENIA	5[a] (2)	5 (2)
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	5 (2)	2 (<1)
THROMBOCYTOPENIA	4 (1)	2 (<1)
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	2 (<1)	3 (1)
HAEMOLYTIC ANAEMIA	3 (1)	2 (<1)
LEUKOPENIA	1 (<1)	3 (1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
PNEUMONIA	18 (7)	15 (5)
BRONCHITIS	2 (<1)	6 (2)
SEPSIS	3 (1)	4 (1)
SEPTIC SHOCK	2 (<1)	5 (2)
NEUTROPENIC SEPSIS	4 (1)	2 (<1)
HEPATITIS B	-	5 (2)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (1)	2 (<1)
HERPES ZOSTER	3 (1)	1 (<1)
INFECTION	3 (1)	1 (<1)
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	3 (1)	1 (<1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
PYREXIA	9 (3)	14 (5)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	4[b] (1)	1 (<1)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	3 (1)	1 (<1)
BASAL CELL CARCINOMA	3 (1)	-
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
VOMITING	3 (1)	1 (<1)

a　FC 群の症例番号 61287/8901 の汎血球減少症は、治験責任医師により、試験治療前に認められていた事象と判断されている。

b　FC 群の症例番号 36913/2402 の皮膚有棘細胞癌は、試験開始前に発現していたが、試験中に悪化した。

参照：5.3.5.1-5　Table 96。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

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、治験を中止した。本事象は治療により軽快した。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

各試験で認められたその他の重要な有害事象を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.1　Infusion reaction

1.　CLL8 試験

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。

各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。サイクル別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を表 2.7.4.2.1.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 CLL8 試験のサイクル別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（SAP）

Cycle	FC N = 396		R-FC N = 397	
1	Patients	396	Patients	397
	Patients with event	6 (2%)	Patients with event	31 (8%)
2	Patients	366	Patients	384
	Patients with event	8 (2%)	Patients with event	11 (3%)
3	Patients	342	Patients	364
	Patients with event	10 (3%)	Patients with event	8 (2%)
4	Patients	313	Patients	342
	Patients with event	2 (<1%)	Patients with event	4 (1%)
5	Patients	289	Patients	317
	Patients with event	7 (2%)	Patients with event	11 (4%)
6	Patients	273	Patients	299
	Patients with event	3 (1%)	Patients with event	1 (< 1%)

参照：5.3.5.1-1　Table 53。

本薬投与開始から 24 時間以内に、51 例（13%）に 57 件の grade 3/4 の有害事象が発現した。また、本薬投与中には、28 例に 29 件の grade 3/4 の有害事象が発現した。

本薬投与開始から 24 時間以内に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.1-2 に、また、本薬投与中に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-2 CLL8 試験の本薬投与開始から 24 時間以内に発現した grade 3/4 の有害事象の一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	1 (<1)	51 (13)
Total Number of AEs	4	57
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	11 (3)
FEBRILE NEUTROPENIA	-	5 (1)
THROMBOCYTOPENIA	-	3 (<1)
ANAEMIA	-	1 (<1)
BONE MARROW FAILURE	-	1 (<1)
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	-	1 (<1)
NEUTROPENIA	-	1 (<1)
PANCYTOPENIA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	13
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	8 (2)
PYREXIA	-	3 (<1)
CHILLS	1 (<1)	1 (<1)
INFUSION RELATED REACTION	-	2 (<1)
ADVERSE DRUG REACTION	-	1 (<1)
CHEST DISCOMFORT	-	1 (<1)
Total Number of AEs	1	8
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	7 (2)
HYPERSENSITIVITY	-	5 (1)
ANAPHYLACTIC REACTION	-	1 (<1)
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	7
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	-	6 (2)
CENTRAL LINE INFECTION	-	1 (<1)
CEREBRAL TOXOPLASMOSIS	-	1 (<1)
EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION	-	1 (<1)
INFECTION	-	1 (<1)
PNEUMONIA	-	1 (<1)
VIRAL INFECTION	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	6
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	6 (2)
SYNCOPE	-	4 (1)
TREMOR	-	2 (<1)
Total Number of AEs	-	6
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	4 (1)
BRONCHOSPASM	-	2 (<1)
DYSPNOEA	1 (<1)	-
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	-	1 (<1)
LARYNGEAL STENOSIS	1 (<1)	-
RESPIRATION ABNORMAL	-	1 (<1)
Total Number of AEs	2	4
INVESTIGATIONS		
Total Pts With at Least one AE	-	3 (<1)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	-	1 (<1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	-	1 (<1)
BLOOD PRESSURE INCREASED	-	1 (<1)
BLOOD PRESSURE SYSTOLIC DECREASED	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	4
CARDIAC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	3 (<1)
ANGINA PECTORIS	-	1 (<1)
ARRHYTHMIA	-	1 (<1)
TACHYCARDIA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	3

表 2.7.4.2.1.4.1-2 CLL8 試験の本薬投与開始から 24 時間以内に発現した grade 3/4 の有害事象の一覧（SAP）（続き）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	3 (<1)
DERMATITIS ALLERGIC	-	1 (<1)
ERYTHEMA MULTIFORME	-	1 (<1)
RASH	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	3
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (<1)
NAUSEA	-	1 (<1)
VOMITING	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	2
VASCULAR DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	1 (<1)
HYPOTENSION	1 (<1)	1 (<1)
Total Number of AEs	1	1

参照：5.3.5.1-1　Table 54。

表 2.7.4.2.1.4.1-3 CLL8 試験の本薬投与中に発現した grade 3/4 の有害事象の一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	1 (<1)	28 (7)
Total Number of AEs	4	29
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	6 (2)
CHILLS	1 (<1)	1 (<1)
INFUSION RELATED REACTION	-	2 (<1)
PYREXIA	-	2 (<1)
CHEST DISCOMFORT	-	1 (<1)
Total Number of AEs	1	6
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	6 (2)
HYPERSENSITIVITY	-	4 (1)
ANAPHYLACTIC REACTION	-	1 (<1)
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	6
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	6 (2)
SYNCOPE	-	4 (1)
TREMOR	-	2 (<1)
Total Number of AEs	-	6
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	3 (<1)
BRONCHOSPASM	-	2 (<1)
DYSPNOEA	1 (<1)	-
LARYNGEAL STENOSIS	1 (<1)	-
RESPIRATION ABNORMAL	-	1 (<1)
Total Number of AEs	2	3
CARDIAC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (<1)
ANGINA PECTORIS	-	1 (<1)
ARRHYTHMIA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	2
INVESTIGATIONS		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (<1)
BLOOD PRESSURE INCREASED	-	1 (<1)
BLOOD PRESSURE SYSTOLIC DECREASED	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	2
VASCULAR DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	1 (<1)
HYPOTENSION	1 (<1)	1 (<1)
Total Number of AEs	1	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
NAUSEA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
CEREBRAL TOXOPLASMOSIS	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
RASH	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1

参照：5.3.5.1-1　Table 55。

2.　REACH 試験

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器官別大分類の発現例数及び件数の一覧を表 2.7.4.2.1.4.1-4 に示す。

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を表 2.7.4.2.1.4.1-5 に示す。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。

本薬の infusion reaction は、一般的に投与中又は投与直後に発現することから、REACH 試験では、FCR 群で発現した全ての有害事象について、事象の発現が投与中であったか、又は投与終了から 24 時間以内であったかの情報を収集した。本薬投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した grade 3/4 の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.1-6 に、本薬投与中に発現した grade 3/4 の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.1-7 に示す。

本薬投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象は FCR 群の 61%（166 例/274 例）に 419 件認められた。主な有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（30%、悪寒（15%）、発熱（13%）を含む）、「胃腸障害」（29%、悪心（23%）、嘔吐（9%）を含む）、「皮膚および皮下組織障害」（12%、そう痒症（3%）、発疹（3%）を含む）、「神経系障害」（10%、頭痛（5%）を含む）、及び「血管障害」（10%、低血圧（7%）を含む）であった。Grade 3/4 の有害事象は 11%（31 例/274 例）に 38 件認められた。

また、本薬投与中に発現した有害事象は FCR 群の 43%（118 例/274 例）に 221 件認められた。主な有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（19%、悪寒（13%）、発熱（8%）を含む）、「胃腸障害」（11%、悪心（7%）、嘔吐（4%）を含む）であった。Grade 3/4 の有害事象は 7%（18 例/274 例）に 22 件認められた。

表 2.7.4.2.1.4.1-4 REACH 試験の治療開始日又はその翌日に発現した有害事象の器官別大分類の発現例数及び件数の一覧（SAP）

Body System/	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	131 (48)	176 (64)
Total Number of AEs	266	455
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	77 (28)	84 (31)
Total Number of AEs	109	116
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Total Pts With at Least one AE	36 (13)	87 (32)
Total Number of AEs	41	120
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	15 (6)	37 (14)
Total Number of AEs	16	40
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	20 (7)	18 (7)
Total Number of AEs	25	19
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	9 (3)	27 (10)
Total Number of AEs	10	28
VASCULAR DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)	29 (11)
Total Number of AEs	2	30
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	8 (3)	19 (7)
Total Number of AEs	9	20
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	7 (3)	16 (6)
Total Number of AEs	7	17
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	7 (3)	11 (4)
Total Number of AEs	7	13
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	11 (4)	7 (3)
Total Number of AEs	12	7
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	7 (3)	7 (3)
Total Number of AEs	9	7
INVESTIGATIONS		
Total Pts With at Least one AE	7 (3)	6 (2)
Total Number of AEs	7	6
CARDIAC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	3 (1)	8 (3)
Total Number of AEs	4	10
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	7 (3)
Total Number of AEs	1	7
RENAL AND URINARY DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	3 (1)	5 (2)
Total Number of AEs	3	5
EYE DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)	5 (2)
Total Number of AEs	2	5

表 2.7.4.2.1.4.1-4 REACH 試験の治療開始日又はその翌日に発現した有害事象の器官別大分類の発現例数及び件数の一覧（SAP）（続き）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	2 (<1)
Total Number of AEs	1	2
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)	1 (<1)
Total Number of AEs	1	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (<1)
Total Number of AEs	-	1

参照：5.3.5.1-5　Table 71。

表 2.7.4.2.1.4.1-5 REACH 試験のサイクル別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（SAP）

Cycle	FC N = 272		R-FC N = 274	
	n	Patients with Events (%)	n	Patients with Events (%)
1	272	11 (4%)	274	17 (6%)
2	251	7 (3%)	262	11 (4%)
3	236	6 (3%)	250	6 (2%)
4	209	3 (1%)	228	2 (1%)
5	197	4 (2%)	212	0
6	167	2 (1%)	185	2 (1%)

参照：5.3.5.1-5　Table 72。

表 2.7.4.2.1.4.1-6 REACH 試験の本薬投与中または投与終了後 24 時間以内に発現した grade 3/4 の有害事象一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	R-FC N = 274 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	31 (11)
Total Number of AEs	38
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	8 (3)
THROMBOCYTOPENIA	3 (1)
FEBRILE NEUTROPENIA	2 (<1)
NEUTROPENIA	2 (<1)
ANAEMIA	1 (<1)
Total Number of AEs	8
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	
Total Pts With at Least one AE	5 (2)
CHILLS	4 (1)
PYREXIA	2 (<1)
Total Number of AEs	6
VASCULAR DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	5 (2)
HYPOTENSION	4 (1)
HYPERTENSION	1 (<1)
Total Number of AEs	5
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	3 (1)
DIZZINESS	1 (<1)
HEADACHE	1 (<1)
TREMOR	1 (<1)
Total Number of AEs	3
GASTROINTESTINAL DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
NAUSEA	2 (<1)
VOMITING	1 (<1)
Total Number of AEs	3
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	1 (<1)
HYPERSENSITIVITY	1 (<1)
Total Number of AEs	2
INVESTIGATIONS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
HEPATIC ENZYME INCREASED	1 (<1)
WHITE BLOOD CELL COUNT ABNORMAL	1 (<1)
Total Number of AEs	2
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
HYPERGLYCAEMIA	1 (<1)
HYPOGLYCAEMIA	1 (<1)
Total Number of AEs	2
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
BRONCHOSPASM	1 (<1)
DYSPNOEA	1 (<1)
Total Number of AEs	2
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
RASH	1 (<1)
URTICARIA	1 (<1)
Total Number of AEs	2
CARDIAC DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)
TACHYCARDIA	1 (<1)

表 2.7.4.2.1.4.1-6 REACH 試験の本薬投与中または投与終了後 24 時間以内に発現した grade 3/4 の有害事象一覧（SAP）（続き）

CARDIAC DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1	(<1)
TACHYCARDIA	1	(<1)
Total Number of AEs	1	
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	1	(<1)
SEPSIS	1	(<1)
Total Number of AEs	1	
RENAL AND URINARY DISORDERS		
Total Pts With at Least one AE	1	(<1)
DYSURIA	1	(<1)
Total Number of AEs	1	

参照：5.3.5.1-5　Table 74。

表 2.7.4.2.1.4.1-7 REACH 試験の本薬投与中に発現した grade 3/4 の有害事象一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	R-FC N = 274 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	18 (7)
Total Number of AEs	22
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	
Total Pts With at Least one AE	5 (2)
CHILLS	4 (1)
PYREXIA	2 (<1)
Total Number of AEs	6
VASCULAR DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	5 (2)
HYPOTENSION	4 (1)
HYPERTENSION	1 (<1)
Total Number of AEs	5
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	3 (1)
NEUTROPENIA	2 (<1)
ANAEMIA	1 (<1)
Total Number of AEs	3
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	1 (<1)
HYPERSENSITIVITY	1 (<1)
Total Number of AEs	2
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
DIZZINESS	1 (<1)
TREMOR	1 (<1)
Total Number of AEs	2
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	2 (<1)
BRONCHOSPASM	1 (<1)
DYSPNOEA	1 (<1)
Total Number of AEs	2
CARDIAC DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)
TACHYCARDIA	1 (<1)
Total Number of AEs	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	
Total Pts With at Least one AE	1 (<1)
HYPOGLYCAEMIA	1 (<1)
Total Number of AEs	1

参照：5.3.5.1-5　Table 75。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

Infusion reaction は、各サイクルの本薬投与開始から本薬投与終了日の翌日までに発現した有害事象のうち、過敏症様症状、アレルギー様症状（アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害を含む）で、本薬投与との関連性が否定できない事象と定義した。

Infusion reaction は 3 例に合計 27 件発現した。IDEC-C2B8-CL1 試験で発現した infusion reaction の発現例数及び発現件数を、それぞれ表 2.7.4.2.1.4.1-8 及び表 2.7.4.2.1.4.1-9 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1.4.1-8 IDEC-C2B8-CL1 試験で発現した infusion reaction の発現例数

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	全期間（n = 7）				
		Grade*1				合計*1
		1	2	3	4	
全事象		0 (0.0%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
胃腸障害	全事象	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	悪心	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	下痢	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	腹痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	嘔吐	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全事象	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	発熱	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	限局性浮腫	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	悪寒	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	胸部不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
眼障害	全事象	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	眼瞼浮腫	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血管障害	全事象	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	低血圧	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	高血圧	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	ほてり	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	低酸素症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	くしゃみ	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
心臓障害	全事象	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	洞結節機能不全	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	全事象	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	斑状丘疹状皮疹	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	そう痒症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

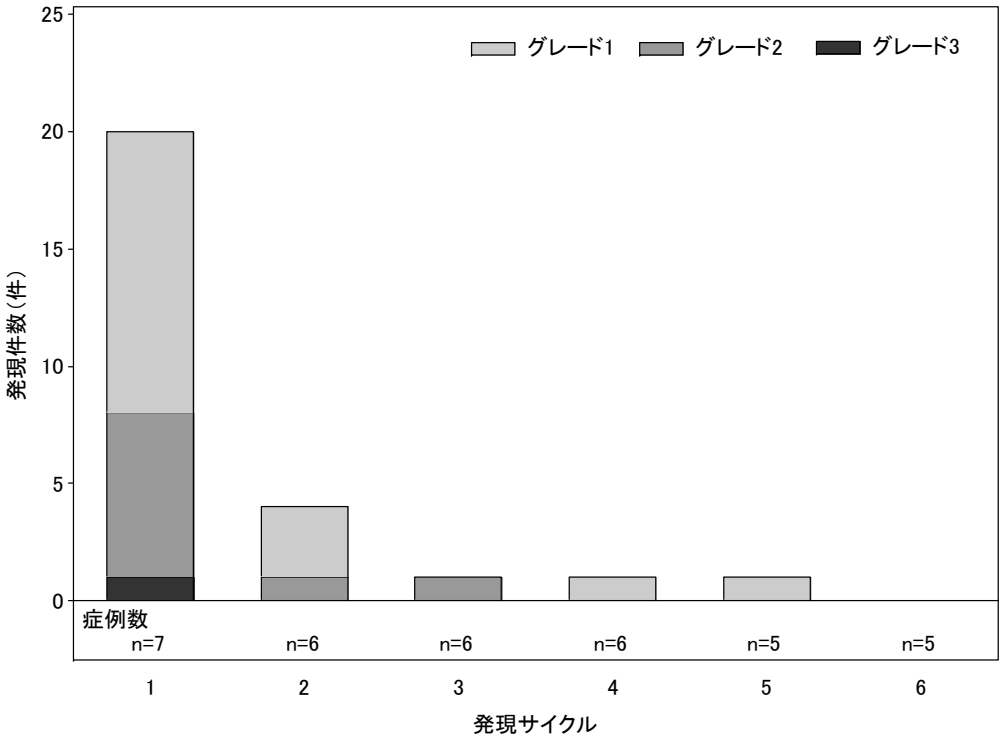
*1 発現例数（発現割合）
参照：5.3.5.2-1　表 12.3.2.1-1。

表 2.7.4.2.1.4.1-9 IDEC-C2B8-CL1 試験で発現した infusion reaction の発現件数

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.1）	基本語（MedDRA/J ver. 19.1）	全期間（n = 7）				
		Grade				合計
		1	2	3	4	
全事象		17	9	1	0	27
胃腸障害	全事象	5	0	0	0	5
	腹痛	2	0	0	0	2
	悪心	1	0	0	0	1
	下痢	1	0	0	0	1
	嘔吐	1	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	全事象	6	2	0	0	8
	発熱	4	0	0	0	4
	限局性浮腫	0	2	0	0	2
	悪寒	1	0	0	0	1
	胸部不快感	1	0	0	0	1
眼障害	全事象	1	0	0	0	1
	眼瞼浮腫	1	0	0	0	1
血管障害	全事象	2	3	0	0	5
	低血圧	0	2	0	0	2
	ほてり	2	0	0	0	2
	高血圧	0	1	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	1	2	1	0	4
	低酸素症	0	2	1	0	3
	くしゃみ	1	0	0	0	1
心臓障害	全事象	0	1	0	0	1
	洞結節機能不全	0	1	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	全事象	2	1	0	0	3
	斑状丘疹状皮疹	1	1	0	0	2
	そう痒症	1	0	0	0	1

参照：5.3.5.2-1　表 12.3.2.1-2。

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（図 2.7.4.2.1.4.1-1）。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なかった。



参照：5.3.5.2-1　図 12.3.2.1-1。

図 2.7.4.2.1.4.1-1 IDEC-C2B8-CL1 試験の各サイクルに発現した infusion reaction の件数

2.7.4.2.1.4.2　治療中止の原因となった有害事象

各試験で認められた治療中止の原因となった有害事象を以下に示す。

1. CLL8 試験

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。治療中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.2-1 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 CLL8 試験の治療中止の原因となった有害事象一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	FCR N = 397 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	70 (18)	71 (18)
Total Number of AEs	72	74
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	41 (10)	46 (12)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (2)	7 (2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (1)	4 (1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	4 (1)	3 (<1)
INVESTIGATIONS	2 (<1)	3 (<1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	3 (<1)	2 (<1)
CARDIAC DISORDERS	2 (<1)	2 (<1)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (<1)	2 (<1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (<1)	2 (<1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (<1)	1 (<1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (<1)	-
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (<1)	-
VASCULAR DISORDERS	1 (<1)	-

参照：5.3.5.1-1　Table 76。

2.　REACH 試験

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））。治療中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.2-2 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.4.2-2 REACH 試験の治療中止の原因となった有害事象一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	69 (25)	72 (26)
Total Number of AEs	76	73
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	52 (19)	47 (17)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	7 (3)	7 (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (1)	3 (1)
INVESTIGATIONS	1 (<1)	4 (1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (<1)	2 (<1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (<1)	3 (1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (<1)	1 (<1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (<1)	1 (<1)
CARDIAC DISORDERS	-	2 (<1)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (<1)	-
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	-	1 (<1)
RENAL AND URINARY DISORDERS	-	1 (<1)

参照：5.3.5.1-5　Table 102。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験

登録された 7 例のうち 2 例が、本治験を中止した。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。これらの治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。

2.7.4.2.1.4.3　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象

各試験で認められた試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象を以下に示す。

1. CLL8 試験

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

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。

投与中断又は変更の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.3-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 REACH 試験の投与中断又は変更の原因となった有害事象一覧（SAP）

Body System/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	105 (39)	141 (51)
Total Number of AEs	136	264
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	70 (26)	63 (23)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	27 (10)	27 (10)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	11 (4)	39 (14)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (1)	20 (7)
VASCULAR DISORDERS	-	17 (6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (<1)	15 (5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (1)	12 (4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (<1)	10 (4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (<1)	6 (2)
CARDIAC DISORDERS	-	7 (3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	-	7 (3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (1)	2 (<1)
INVESTIGATIONS	1 (<1)	3 (1)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (<1)	1 (<1)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	-	2 (<1)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	-	1 (<1)
EYE DISORDERS	-	1 (<1)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	-	1 (<1)

参照：5.3.5.1-5　Table 103。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

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。投与日の変更及び規定外投与の理由を表 2.7.4.2.1.4.3-2 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1.4.3-2 IDEC-C2B8-CL1 試験の本薬投与日変更及び規定外投与の理由

症例番号	サイクル	投与日変更、又は規定外投与	変更理由
01	第 5 サイクル	投与日変更	白血球数減少のため
02	第 1 サイクル	中断	有害事象「洞結節機能不全」のため
	第 1 サイクル	中止	有害事象「洞結節機能不全」のため
03	第 4 サイクル	投与日変更	好中球数減少のため
04	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 2 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少のため
		中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
	第 4 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
05	第 1 サイクル	中断	Infusion reaction の発現のため
		速度維持	Infusion reaction の発現のため
06	第 2 サイクル	投与日変更	発熱のため
	第 3 サイクル	投与日変更	血球減少症のため

参照：5.3.5.2-1　表 11.3-2。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

各試験で認められた器官別又は症候群別有害事象を以下に示す。また、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。

1. CLL8 試験

CLL8 試験で報告された grade 3/4 の有害事象について、器官別大分類毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-1　CLL8 試験の grade 3/4 の有害事象の器官別大分類毎の発現例数（SAP）

例数(%)

Body System	FC 群（n = 396）	FCR 群（n = 397）
ALL BODY SYSTEMS	246 (62)	304 (77)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	161 (41)	228 (57)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	67 (17)	73 (18)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	30 (8)	28 (7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	19 (5)	22 (6)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	17 (4)	18 (5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	14 (4)	14 (4)
CARDIAC DISORDERS	12 (3)	16 (4)
INVESTIGATIONS	10 (3)	15 (4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	10 (3)	14 (4)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	12 (3)	8 (2)
VASCULAR DISORDERS	9 (2)	9 (2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (<1)	12 (3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	5 (1)	8 (2)
HEPATOBILIARY DISORDERS	8 (2)	4 (1)
EYE DISORDERS	5 (1)	4 (1)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	3 (<1)	4 (1)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	6 (2)	1 (<1)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	4 (1)	3 (<1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (<1)	3 (<1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	5 (1)	-
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (<1)	-
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (<1)	1 (<1)

参照：5.3.5.1-1　ae11_v_s Summary Of Grade 3&4 Adverse Events By Body System 改変。

2.　REACH 試験

REACH 試験で報告された有害事象について、器官別大分類毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-2　REACH 試験の全 grade の有害事象の器官別大分類毎の発現例数（SAP）

例数(%)

Body System	FC 群（n = 272）	FCR 群（n = 274）
ALL BODY SYSTEMS	260 (96)	270 (99)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	181 (67)	193 (70)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	149 (55)	159 (58)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	139 (51)	135 (49)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	125 (46)	148 (54)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	68 (25)	84 (31)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	58 (21)	78 (28)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	51 (19)	55 (20)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	50 (18)	59 (22)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	24 (9)	42 (15)
CARDIAC DISORDERS	18 (7)	24 (9)
INVESTIGATIONS	18 (7)	23 (8)
PSYCHIATRIC DISORDERS	17 (6)	22 (8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	17 (6)	23 (8)
RENAL AND URINARY DISORDERS	15 (6)	22 (8)
VASCULAR DISORDERS	12 (4)	46 (17)
EYE DISORDERS	11 (4)	9 (3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	9 (3)	12 (4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	8 (3)	13 (5)
HEPATOBILIARY DISORDERS	7 (3)	8 (3)
ENDOCRINE DISORDERS	3 (1)	-
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	2 (<1)	1 (<1)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (<1)	8 (3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	2 (<1)	2 (<1)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	2 (<1)	2 (<1)

参照：5.3.5.1-5　ae17_s Summary Of Adverse Events By Body System And Intensity (SAP)改変。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験で報告された有害事象について、器官別大分類毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-3 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-3　IDEC-C2B8-CL1 試験の全 grade の有害事象の器官別大分類毎の発現例数

例数(%)

器官別大分類（MedDRA ver. 19.1）	Grade				合計
	1	2	3	4	
全事象	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
胃腸障害	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (85.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
眼障害	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血管障害	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)
耳および迷路障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

参照：5.3.5.2-1　表 12.2.3.1-1 改変。

2.7.4.2.1.5.1　　血液およびリンパ系障害

1.　CLL8 試験

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。Grade 3/4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合及び発現件数を表 2.7.4.2.1.5.1-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.1-1　CLL8 試験の grade 3/4 の血液およびリンパ系障害の発現割合及び発現件数（SAP）

	FC (N=396)		R-FC (N=397)	
	No. Of Patients	No. Of Episodes *	No. Of Patients	No. Of Episodes *
TOTAL	161 (40.7%)	326	228 (57.4%)	523
ANAEMIAS NONHAEMOLYTIC AND MARROW DEPRESSION	31 (7.8%)	38	32 (8.1%)	43
ANAEMIA	26 (6.6%)	32	16 (4.0%)	24
BONE MARROW FAILURE	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
BONE MARROW TOXICITY	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	0 (0.0%)	0	2 (0.5%)	2
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PANCYTOPENIA	5 (1.3%)	5	13 (3.3%)	14
HAEMATOLOGICAL DISORDERS NEC	0 (0.0%)	0	3 (0.8%)	4
HAEMATOTOXICITY	0 (0.0%)	0	3 (0.8%)	4
HAEMOLYSES AND RELATED CONDITIONS	5 (1.3%)	5	3 (0.8%)	3
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
EVANS SYNDROME	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
HAEMOLYSIS	3 (0.8%)	3	1 (0.3%)	1
HAEMOLYTIC ANAEMIA	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
PLATELET DISORDERS	39 (9.8%)	46	26 (6.5%)	36
THROMBOCYTOPENIA	39 (9.8%)	46	26 (6.5%)	36
SPLEEN, LYMPHATIC AND RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM DISORDERS	0 (0.0%)	0	2 (0.5%)	2
LYMPHADENITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
SPLENOMEGALY	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
WHITE BLOOD CELL DISORDERS	128 (32.3%)	237	212 (53.4%)	435
AGRANULOCYTOSIS	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
FEBRILE NEUTROPENIA	22 (5.6%)	25	37 (9.3%)	44
GRANULOCYTOPENIA	5 (1.3%)	5	7 (1.8%)	16
LEUKOCYTOSIS	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
LEUKOPENIA	46 (11.6%)	77	93 (23.4%)	166
LYMPHOPENIA	6 (1.5%)	9	7 (1.8%)	11
NEUTROPENIA	75 (18.9%)	119	119 (30.0%)	197

*　同一症例で同一種類の有害事象が複数件発現した場合は、複数件として集計した。
参照：5.3.5.1-1　Table 56。

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

「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「血液およびリンパ系障害」の発現例数及び発現件数を表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示す。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 群の方が発現割合が高かったが、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。

表 2.7.4.2.1.5.1-2 REACH 試験の grade 3/4 の血液およびリンパ系障害の発現例数及び発現件数（SAP）

	FC (N=272)		R-FC (N=274)	
	No. Of Patients	No. Of Episodes *	No. Of Patients	No. Of Episodes *
TOTAL	164 (60.3%)	436	179 (65.3%)	521
ANAEMIAS NONHAEMOLYTIC AND MARROW DEPRESSION	49 (18.0%)	69	47 (17.2%)	61
ANAEMIA	35 (12.9%)	48	33 (12.0%)	44
APLASIA PURE RED CELL	1 (0.4%)	1	3 (1.1%)	3
BICYTOPENIA	2 (0.7%)	3	0 (0.0%)	0
BONE MARROW FAILURE	1 (0.4%)	1	2 (0.7%)	2
FEBRILE BONE MARROW APLASIA	2 (0.7%)	3	3 (1.1%)	3
PANCYTOPENIA	13 (4.8%)	13	9 (3.3%)	9
HAEMATOLOGICAL DISORDERS NEC	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
HAEMATOTOXICITY	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
HAEMOLYSES AND RELATED CONDITIONS	10 (3.7%)	11	5 (1.8%)	8
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	5 (1.8%)	5	2 (0.7%)	2
EVANS SYNDROME	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
HAEMOLYSIS	0 (0.0%)	0	2 (0.7%)	4
HAEMOLYTIC ANAEMIA	4 (1.5%)	4	1 (0.4%)	2
JAUNDICE ACHOLURIC	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
PLATELET DISORDERS	24 (8.8%)	28	30 (10.9%)	36
AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
THROMBOCYTOPENIA	24 (8.8%)	28	29 (10.6%)	35
SPLEEN, LYMPHATIC AND RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM DISORDERS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
SPLENOMEGALY	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
WHITE BLOOD CELL DISORDERS	139 (51.1%)	326	155 (56.6%)	416
AGRANULOCYTOSIS	6 (2.2%)	10	7 (2.6%)	15
FEBRILE NEUTROPENIA	32 (11.8%)	37	40 (14.6%)	44
GRANULOCYTOPENIA	12 (4.4%)	34	18 (6.6%)	66
LEUKOPENIA	7 (2.6%)	10	10 (3.6%)	15
LYMPHOPENIA	1 (0.4%)	2	2 (0.7%)	5
NEUTROPENIA	108 (39.7%)	233	116 (42.3%)	271

*　同一症例で同一種類の有害事象が複数件発現した場合は、複数件として集計した。
参照：5.3.5.1-5　Table 76。

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

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。

2.7.4.2.1.5.2　感染症および寄生虫症

1.　CLL8 試験

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）。Grade 3/4 の「感染症および寄生虫症」の発現例数及び発現件数を表 2.7.4.2.1.5.2-1 に示す。

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%（49 例/396 例）、FCR 群 12%（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。死亡の原因となった感染症の一覧を表 2.7.4.2.1.5.2-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.2-1　CLL8 試験の grade 3/4 の感染症および寄生虫症の発現例数及び発現件数（SAP）

	FC (N=396)		R-FC (N=397)	
	No. Of Patients	No. Of Episodes *	No. Of Patients	No. Of Episodes *
TOTAL	67 (16.9%)	87	73 (18.4%)	105
BACTERIAL INFECTIOUS DISORDERS	2 (0.5%)	2	8 (2.0%)	11
CELLULITIS	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
ENTEROCOCCAL BACTERAEMIA	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
ERYSIPELAS	0 (0.0%)	0	2 (0.5%)	4
ERYTHEMA MIGRANS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
LUNG INFECTION PSEUDOMONAL	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PERIORBITAL CELLULITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PSEUDOMONAL SEPSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
STAPHYLOCOCCAL INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
FUNGAL INFECTIOUS DISORDERS	3 (0.8%)	3	7 (1.8%)	7
GASTROINTESTINAL CANDIDIASIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PNEUMOCYSTIS JIROVECI INFECTION	1 (0.3%)	1	2 (0.5%)	2
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	1 (0.3%)	1	2 (0.5%)	2
PNEUMONIA FUNGAL	1 (0.3%)	1	2 (0.5%)	2
INFECTIONS - PATHOGEN UNSPECIFIED	49 (12.4%)	61	49 (12.3%)	67
APPENDICITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
BRONCHITIS	6 (1.5%)	6	5 (1.3%)	5
BRONCHOPNEUMONIA	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
CENTRAL LINE INFECTION	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
CHRONIC SINUSITIS	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
DIVERTICULITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
FEBRILE INFECTION	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
FURUNCLE	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
GASTROENTERITIS	3 (0.8%)	3	2 (0.5%)	2
HEPATOBILIARY INFECTION	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
INFECTED SKIN ULCER	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
INFECTION	3 (0.8%)	3	6 (1.5%)	6
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
LUNG INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
NASOPHARYNGITIS	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
NEUTROPENIC INFECTION	0 (0.0%)	0	4 (1.0%)	4
NEUTROPENIC SEPSIS	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
ORCHITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
OSTEOMYELITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
OTITIS MEDIA	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PARONYCHIA	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
PNEUMONIA	19 (4.8%)	24	14 (3.5%)	24
PNEUMONIA PRIMARY ATYPICAL	0 (0.0%)	0	2 (0.5%)	2
PYOTHORAX	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
SEPSIS	8 (2.0%)	9	5 (1.3%)	5
SEPTIC SHOCK	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
SINUSITIS	3 (0.8%)	3	4 (1.0%)	4
SKIN INFECTION	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
SUBCUTANEOUS ABSCESS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
TONSILLITIS	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
URINARY TRACT INFECTION	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
MYCOBACTERIAL INFECTIOUS DISORDERS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
TUBERCULOSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
MYCOPLASMAL INFECTIOUS DISORDERS	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
MYCOPLASMA INFECTION	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
PROTOZOAL INFECTIOUS DISORDERS	1 (0.3%)	1	2 (0.5%)	2
CEREBRAL TOXOPLASMOSIS	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	1
GASTROENTERITIS CRYPTOSPORIDIAL	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
VIRAL INFECTIOUS DISORDERS	17 (4.3%)	19	17 (4.3%)	17
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
HEPATITIS B	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
HEPATITIS C	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
HERPES SIMPLEX	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
HERPES VIRUS INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.3%)	1
HERPES ZOSTER	12 (3.0%)	13	9 (2.3%)	9
HERPES ZOSTER OPHTHALMIC	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
INFLUENZA	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
ORAL HERPES	2 (0.5%)	2	0 (0.0%)	0
PNEUMONIA RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)	0
VIRAL INFECTION	0 (0.0%)	0	3 (0.8%)	3

*　同一症例で同一種類の有害事象が複数件発現した場合は、複数件として集計した。
参照：5.3.5.1-1　Table 59。

表 2.7.4.2.1.5.2-2 CLL8 試験の死亡の原因となった感染症の一覧

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Total Pts With at Least one AE	19 (5)	12 (3)
SEPSIS	10 (3)	5 (1)
PNEUMONIA	4 (1)	2 (<1)
PULMONARY SEPSIS	1 (<1)	2 (<1)
SEPTIC SHOCK	-	2 (<1)
BACTERIAL SEPSIS	1 (<1)	-
HEPATITIS B	-	1 (<1)
HERPES VIRUS INFECTION	1 (<1)	-
LUNG INFECTION	1 (<1)	-
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	1 (<1)	-
Total Number of AEs	19	12

参照：5.3.5.1-1　Table 60。

2. REACH 試験

「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%（139 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「感染症および寄生虫症」の発現例数及び発現件数を表 2.7.4.2.1.5.2-3 に示す。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 群の方が多かった（FC 群 0 例、FCR 群 5 例）。なお、表 2.7.4.2.1.5.2-3 では、grade 3/4 の B 型肝炎が 6 例となっているが、そのうち 1 例は治験責任医師より grade が判定されなかった症例である。Grade が判定されない場合、grade 3/4 の表中には機械的に含まれてしまうが、本症例は血液学的検査のみで判定された、無症候性の事象であり、明らかに grade 3/4 ではないことが示されている。

表 2.7.4.2.1.5.2-3　REACH 試験の grade 3/4 の感染症および寄生虫症の発現例数及び発現件数（SAP）

	FC (N=272)		R-FC (N=274)	
	No. Of Patients	No. Of Episodes *	No. Of Patients	No. Of Episodes *
TOTAL	51 (18.8%)	76	48 (17.5%)	75
BACTERIAL INFECTIOUS DISORDERS	4 (1.5%)	6	3 (1.1%)	3
BACTERIAL INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
ENDOCARDITIS BACTERIAL	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
KLEBSIELLA SEPSIS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
LISTERIA SEPSIS	2 (0.7%)	2	0 (0.0%)	0
PNEUMONIA PNEUMOCOCCAL	1 (0.4%)	2	0 (0.0%)	0
PSEUDOMONAL SEPSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
STAPHYLOCOCCAL SEPSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
FUNGAL INFECTIOUS DISORDERS	6 (2.2%)	6	4 (1.5%)	4
ASPERGILLOSIS	1 (0.4%)	1	2 (0.7%)	2
BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
MUCORMYCOSIS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
PNEUMOCYSTIS JIROVECI INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	3 (1.1%)	3	1 (0.4%)	1
INFECTIONS - PATHOGEN UNSPECIFIED	40 (14.7%)	52	37 (13.5%)	54
BRAIN ABSCESS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
BRONCHITIS	3 (1.1%)	3	5 (1.8%)	5
BRONCHOPNEUMONIA	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
CHEST WALL ABSCESS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
DIVERTICULITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	2
ENDOCARDITIS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
FUNGAL SEPSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
FURUNCLE	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
GASTROENTERITIS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
INFECTION	3 (1.1%)	3	3 (1.1%)	4
LOCALISED INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (0.7%)	2	0 (0.0%)	0
LUNG INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
NEUTROPENIC INFECTION	2 (0.7%)	3	1 (0.4%)	1
NEUTROPENIC SEPSIS	4 (1.5%)	5	1 (0.4%)	1
PNEUMONIA	17 (6.3%)	18	15 (5.5%)	17
PNEUMONIA PRIMARY ATYPICAL	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
RESPIRATORY TRACT INFECTION	4 (1.5%)	4	3 (1.1%)	3
SEPSIS	3 (1.1%)	3	5 (1.8%)	7
SEPTIC SHOCK	2 (0.7%)	2	5 (1.8%)	5
SINUSITIS	0 (0.0%)	0	2 (0.7%)	2
TONSILLITIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (1.1%)	3	1 (0.4%)	1
URINARY TRACT INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
MYCOBACTERIAL INFECTIOUS DISORDERS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
TUBERCULOSIS	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
VIRAL INFECTIOUS DISORDERS	9 (3.3%)	12	12 (4.4%)	13
BRONCHIOLITIS	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
CYTOMEGALOVIRUS GASTROINTESTINAL INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	2 (0.7%)	3	1 (0.4%)	1
HEPATITIS B	0 (0.0%)	0	6 (2.2%)	7
HERPES VIRUS INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
HERPES ZOSTER	3 (1.1%)	4	3 (1.1%)	3
PARAINFLUENZAE VIRUS INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
PNEUMONIA HERPES VIRAL	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (0.4%)	1	0 (0.0%)	0
WEST NILE VIRAL INFECTION	0 (0.0%)	0	1 (0.4%)	1

*　同一症例で同一種類の有害事象が複数件発現した場合は、複数件として集計した。
参照：5.3.5.1-5　Table 77。

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。日和見感染の一覧を表 2.7.4.2.1.5.2-4 に示す。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））。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））が主な日和見感染症であった。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。

表 2.7.4.2.1.5.2-4 REACH 試験の日和見感染の一覧

Medical Concept/ Adverse Event	FC N = 272 No. (%)	R-FC N = 274 No. (%)
OPPORTUNISTIC INFECTIONS		
Total Pts With at Least one AE	39 (14)	37 (14)
HERPES ZOSTER	14 (5)	14 (5)
ORAL HERPES	7 (3)	6 (2)
ORAL CANDIDIASIS	2 (<1)	7 (3)
ASPERGILLOSIS	2 (<1)	3 (1)
ORAL FUNGAL INFECTION	4 (1)	1 (<1)
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	3 (1)	1 (<1)
HERPES VIRUS INFECTION	3 (1)	1 (<1)
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	3 (1)	1 (<1)
VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	1 (<1)	1 (<1)
BALANITIS CANDIDA	-	1 (<1)
BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS	-	1 (<1)
CYTOMEGALOVIRUS GASTROINTESTINAL INFECTION	1 (<1)	-
CYTOMEGALOVIRUS VIRAEMIA	1 (<1)	-
FUNGAL OESOPHAGITIS	-	1 (<1)
FUNGAL SEPSIS	-	1 (<1)
GASTROINTESTINAL CANDIDIASIS	1 (<1)	-
MUCORMYCOSIS	1 (<1)	-
OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	-	1 (<1)
PNEUMOCYSTIS JIROVECI INFECTION	1 (<1)	-
PNEUMONIA HERPES VIRAL	-	1 (<1)
PNEUMONIA PRIMARY ATYPICAL	-	1 (<1)
WEST NILE VIRAL INFECTION	-	1 (<1)
Total Number of AEs	44	43

参照：5.3.5.1-5　Table 78。

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

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/7 例））、grade 1 の鼻咽頭炎（28.6%（2 例/7 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。

2.7.4.2.1.5.3　溶血性貧血

1. CLL8 試験

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）。発現した溶血性貧血の一覧を表 2.7.4.2.1.5.3-1 に示す。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（FCR 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。

表 2.7.4.2.1.5.3-1 CLL8 試験の溶血性貧血の一覧（SAP）

Medical Concept/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA		
Total Pts With at Least one AE	8 (2)	4 (1)
HAEMOLYSIS	5 (1)	1 (<1)
HAEMOLYTIC ANAEMIA	1 (<1)	1 (<1)
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	-	1 (<1)
COOMBS POSITIVE HAEMOLYTIC ANAEMIA	1 (<1)	-
EVANS SYNDROME	1 (<1)	-
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	8	4

参照：5.3.5.1-1　Table 63。

2. REACH 試験

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 群の方が多く発現していた（FC 群 11 例、FCR 群 5 例）。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験

IDEC-C2B8-CL1 試験では、溶血性貧血は認めなかった。

2.7.4.2.1.5.4　腫瘍崩壊症候群

1. CLL8 試験

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。TLS に関連した事象の一覧を表 2.7.4.2.1.5.4-1 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.5.4-1 CLL8 試験の TLS に関連した事象の一覧（SAP）

Medical Concept/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	R-FC N = 397 No. (%)
TUMOUR LYSIS SYNDROME		
Total Pts With at Least one AE	9 (2)	3 (<1)
HYPERURICAEMIA	3 (<1)	1 (<1)
RENAL FAILURE	2 (<1)	1 (<1)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	2 (<1)	1 (<1)
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	1 (<1)	-
RENAL FAILURE ACUTE	1 (<1)	-
Total Number of AEs	9	3

参照：5.3.5.1-1　Table 64。

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。

治療開始時の血中リンパ球数による TLS のサブグループ解析の結果を表 2.7.4.2.1.5.4-2 に示す。TLS に関連した有害事象の発現割合は、治療開始時の血中リンパ球数に影響されなかった。

表 2.7.4.2.1.5.4-2 CLL8 試験の治療開始時の血中リンパ球数毎の TLS 発現割合（SAP）

Lymphocyte Counts (10^9/L)	FC	R-FC
0-25		
N	100	103
Total pts with at least one SAE (%)	3 (3%)	1 (< 1%)
> 25-50		
N	70	54
Total pts with at least one SAE (%)	2 (3%)	-
> 50-100		
N	93	119
Total pts with at least one SAE (%)	3 (3%)	-
> 100		
N	123	106
Total pts with at least one SAE (%)	1 (< 1%)	2 (2%)

参照：5.3.5.1-1　Table 65。

2. REACH 試験

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

IDEC-C2B8-CL1 試験では、TLS と関連すると考えられる有害事象は認めなかった。

2.7.4.2.1.5.5　二次性悪性腫瘍

1. CLL8 試験

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 の有害事象を表 2.7.4.2.1.5.5-1 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.5.5-1 CLL8 試験の grade 3/4 の二次性悪性腫瘍

Body System/ Adverse Event	FC N = 396 No. (%)	FCR N = 397 No. (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Total Pts With at Least one AE	17 (4)	18 (5)
BASAL CELL CARCINOMA	2 (<1)	2 (<1)
MALIGNANT MELANOMA	2 (<1)	1 (<1)
PROSTATE CANCER	1 (<1)	2 (<1)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	1 (<1)	2 (<1)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	2 (<1)	1 (<1)
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	-	2 (<1)
LUNG SQUAMOUS CELL CARCINOMA STAGE UNSPECIFIED	2 (<1)	-
ADENOCARCINOMA	1 (<1)	-
BLADDER CANCER	-	1 (<1)
BREAST CANCER	-	1 (<1)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA	-	1 (<1)
HISTIOCYTOSIS HAEMATOPHAGIC	-	1 (<1)
HODGKIN'S DISEASE	-	1 (<1)
LUNG NEOPLASM MALIGNANT	1 (<1)	-
LYMPHOMA	1 (<1)	-
LYMPHOMA TRANSFORMATION	1 (<1)	-
NON-SMALL CELL LUNG CANCER	-	1 (<1)
PANCREATIC CARCINOMA	1 (<1)	-
PHARYNGEAL CANCER STAGE UNSPECIFIED	1 (<1)	-
RECTAL CANCER	-	1 (<1)
SKIN CANCER	1 (<1)	-
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	-	1 (<1)
TRANSITIONAL CELL CARCINOMA	-	1 (<1)
Total Number of AEs	17	19

参照：5.3.5.1-1　ae11_v_s。

2. REACH 試験

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

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られなかった。

2.7.4.2.1.5.6　B 型肝炎

1. CLL8 試験

Grade 3/4 の B 型肝炎は、FC 群で 0.3%（1 例）に認められたが、FCR 群では認められなかった（5.3.5.1-1　Table 59 参照）。

2. REACH 試験

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

IDEC-C2B8-CL1 試験では、B 型肝炎は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

1. CLL8 試験

死亡、重篤な有害事象及び治験中止原因となった有害事象の記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.1-1　p.1264~p.1689）。

2. REACH 試験

死亡、重篤な有害事象及び治験中止原因となった有害事象の記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.1-5　p.951~p.1190）。

3. IDEC-C2B8-CL1 試験

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記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.2-1　14.3.17）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査

1.　CLL8 試験

治療中に grade 3/4 に血液学的検査又は生化学的検査が悪化した症例数を表 2.7.4.3.1-1 及び表 2.7.4.3.1-2 に示す。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。

表 2.7.4.3.1-1　CLL8 試験の治療中に grade 3/4 に血液学的検査項目が悪化した症例数（SAP）

	FC N=396			R-FC N=397		
	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hemoglobin	390	28 (7%)	10 (2%)	395	32 (8%)	17 (4%)
WBC	390	161 (41%)	63 (16%)	394	187 (47%)	135 (34%)
Lymphocytes	369	275 (69%)	-	370	326 (88%)	-
Platelets	389	51 (13%)	5 (3%)	394	39 (10%)	7 (2%)
Neutrophils	364	90 (25%)	141 (39%)	358	80 (22%)	196 (55%)

参照：5.3.5.1-1　Table 79。

表 2.7.4.3.1-2　CLL8 試験の治療中に grade 3/4 に生化学的検査項目が悪化した症例数（SAP）

	FC N=396			R-FC N=397		
	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ASAT	317	3 (<1%)	-	338	1 (< 0.1%)	-
ALAT	338	5 (1%)	-	359	4 (1%)	1 (< 0.1%)
Total bilirubin	340	1 (< 0.1%)	-	352	2 (<1%)	1 (< 0.1%)
Lactic dehydrogenase	358	1 (< 0.1%)	-	375	3 (<1%)	-
Serum creatinine	366	-	-	384	-	-

参照：5.3.5.1-1　Table 80。

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。血液学的毒性の発現例数を表 2.7.4.3.1-3 に示す。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。

表 2.7.4.3.1-3　CLL8 試験の血液学的毒性の発現例数（SAP）

	Worst Grade	FC N=396 No.(%)	R-FC N=397 No.(%)
Hemoglobin			
All Cycles	0	54 (14%)	45 (11%)
	1	193 (49%)	213 (54%)
	2	104 (27%)	90 (23%)
	3	28 (7%)	33 (8%)
	4	11 (3%)	15 (4%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	390	396
White Blood Cell			
All Cycles	0	45 (12%)	12 (3%)
	1	34 (9%)	13 (3%)
	2	90 (23%)	51 (13%)
	3	159 (41%)	189 (48%)
	4	62 (16%)	131 (33%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	390	396
Platelets			
All Cycles	0	56 (14%)	55 (14%)
	1	192 (49%)	228 (58%)
	2	84 (22%)	66 (17%)
	3	54 (14%)	43 (11%)
	4	3 (1%)	3 (1%)
	Missing	0 (0%)	1 (0%)
	n	389	396
Lymphocytes			
All Cycles	0	57 (15%)	24 (6%)
	1	0 (0%)	0 (0%)
	2	47 (12%)	28 (7%)
	3	279 (73%)	337 (87%)
	4	0 (0%)	0 (0%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	383	389
Neutrophils			
All Cycles	0	30 (8%)	16 (4%)
	1	37 (10%)	22 (6%)
	2	67 (18%)	49 (13%)
	3	102 (27%)	96 (25%)
	4	143 (38%)	206 (53%)
	Missing	0 (0%)	0 (0%)
	n	379	389

参照：5.3.5.1-1　Table 81。

2.　REACH 試験

治療中に grade 3/4 に血液学的検査又は生化学的検査が悪化した症例数を表 2.7.4.3.1-4 及び表 2.7.4.3.1-5 に示す。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、ASAT（FC 群< 1%（2 例/267 例）、FCR 群 5%（14 例/268 例））、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 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。

表 2.7.4.3.1-4　REACH 試験の治療中に grade 3/4 に血液学的検査項目が悪化した症例数（SAP）

	FC N = 272			R-FC N = 274		
	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hemoglobin	270	36 (13%)	16 (6%)	270	36 (13%)	17 (6%)
WBC	272	111 (41%)	83 (31%)	270	91 (34%)	145 (54%)
Lymphocytes	271	207 (76%)	-	269	240 (89%)	-
Platelets	272	66 (24%)	5 (2%)	270	67 (25%)	7 (3%)
Neutrophils	271	63 (23%)	166 (61%)	270	37 (14%)	208 (77%)

参照：5.3.5.1-5　Table 104。

表 2.7.4.3.1-5　REACH 試験の治療中に grade 3/4 に生化学的検査項目が悪化した症例数（SAP）

	FC N = 272			R-FC N = 274		
	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	N	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ASAT	267	2 (< 1%)	-	268	12 (4%)	2 (< 1%)
ALAT	271	4 (1%)	-	269	14 (5%)	2 (< 1%)
Total bilirubin	272	6 (2%)	-	270	13 (5%)	1 (< 1%)
Lactic dehydrogenase	268	3 (1%)	-	270	5 (2%)	-
Serum creatinine	270	3 (1%)	-	270	-	-

参照：5.3.5.1-5　Talbe 105。

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。血液学的毒性の発現例数を表 2.7.4.3.1-6 に示す。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（40%、12%及び 4%）と比較して、FCR 群（42%、15%及び 7%）で高かったことに関係していると考えられる。

表 2.7.4.3.1-6　REACH 試験の grade 3/4 の血液学的毒性の発現例数（SAP）

All Cycles	FC N = 272		R-FC N = 274	
	N	Grade 3/4 n (%)	N	Grade 3/4 n (%)
Hemoglobin	272	50 (18%)	270	47 (17%)
White Blood Cell	272	193 (71%)	270	234 (87%)
Platelets	272	66 (24%)	270	75 (28%)
Neutrophils	272	230 (85%)	270	246 (91%)

参照：5.3.5.1-5　Table 106。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

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。

発現件数別に見ると、4 件以上発現した臨床検査値異常は、好中球数減少（36 件）、白血球数減少（30 件）、血小板数減少（13 件）、リンパ球数減少及び赤血球数減少（各 7 件）、CD4 リンパ球減少及びヘモグロビン減少（各 6 件）であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常として、好中球数減少（29 件）、白血球数減少（22 件）、リンパ球数減少（7 件）、CD4 リンパ球減少（6 件）、血小板数減少（3 件）及びヘモグロビン減少（2 件）が発現した。

試験期間中に発現した臨床検査値異常の発現例数及び発現件数を表 2.7.4.3.1-7、表 2.7.4.3.1-8 に示す。

表 2.7.4.3.1-7　IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した臨床検査値異常の発現例数及び発現割合

基本語（MedDRA ver. 19.1）	Grade*1					合計*1
	規定なし	1	2	3	4	
全事象	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (85.7%)	7 (100.0%)
好中球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	6 (85.7%)
白血球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)
ＣＤ４リンパ球減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	6 (85.7%)
血小板数減少	0 (0.0%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	6 (85.7%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)
赤血球数減少	3 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血中カリウム減少	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血中カルシウム減少	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
好中球数増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

*1 発現例数（発現割合）
参照：5.3.5.2-1　表 12.2.3.2-1。

表 2.7.4.3.1-8　IDEC-C2B8-CL1 試験の試験期間中に発現した臨床検査値異常の発現件数

基本語（MedDRA ver. 19.1）	Grade					合計
	規定なし	1	2	3	4	
全事象	10	16	21	36	33	116
好中球数減少	0	0	7	15	14	36
白血球数減少	0	1	7	14	8	30
血小板数減少	0	8	2	0	3	13
リンパ球数減少	0	0	0	1	6	7
赤血球数減少	7	0	0	0	0	7
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	0	4	2	6
ヘモグロビン減少	0	3	1	2	0	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	0	0	2
血中カルシウム減少	0	2	0	0	0	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1	0	0	1
血中ビリルビン増加	0	0	1	0	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	0	1
血中カリウム減少	0	1	0	0	0	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	0	0	0	0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	0	0	1
好中球数増加	1	0	0	0	0	1

参照：5.3.5.2-1　表 12.2.3.2-2。

2.7.4.3.2　免疫グロブリン

1.　CLL8 試験

IgG、IgA 及び IgM の試験期間を通した平均値及び中央値を表 2.7.4.3.2-1 に示す。

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継続して中央値が正常下限を下回っていた。

表 2.7.4.3.2-1　CLL8 試験の IgG、IgA 及び IgM の試験期間を通した平均値及び中央値

Treatment Group	Scheduled Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Immunoglobulin G (G/L)	**Lower Limit of Normal: 7g/L**						
FC							
	BASELINE	297	8.00	3.698	7.46	0.50	28.32
	INITIAL RESP ASSESS	206	8.27	3.272	8.10	1.01	20.29
	FINAL RESTAGING	237	8.04	3.322	7.60	0.17	23.60
	LAST DAY	364	8.11	3.376	7.68	0.17	27.38
R-FC							
	BASELINE	293	8.35	5.286	7.33	1.46	50.32
	INITIAL RESP ASSESS	221	7.32	2.642	7.00	1.32	15.80
	FINAL RESTAGING	257	7.29	2.888	7.14	1.90	23.80
	LAST DAY	382	7.83	4.264	7.28	1.32	50.32
Immunoglobulin A (G/L)	**Lower Limit of Normal: 0.7g/L**						
FC							
	BASELINE	292	1.08	0.845	0.90	0.07	5.89
	INITIAL RESP ASSESS	202	1.14	0.831	0.93	0.07	4.73
	FINAL RESTAGING	232	1.18	0.857	0.95	0.05	6.42
	LAST DAY	362	1.16	0.852	0.93	0.05	6.42
R-FC							
	BASELINE	280	1.13	1.021	0.82	0.08	7.72
	INITIAL RESP ASSESS	215	1.12	0.899	0.86	0.10	5.59
	FINAL RESTAGING	247	1.11	1.047	0.84	0.14	10.80
	LAST DAY	374	1.15	1.058	0.88	0.10	10.80
Immunoglobulin M (G/L)	**Lower Limit of Normal: 0.4g/L**						
FC							
	BASELINE	273	0.65	1.298	0.36	0.00	13.10
	INITIAL RESP ASSESS	194	0.65	0.927	0.36	0.00	8.23
	FINAL RESTAGING	226	0.73	0.865	0.48	0.00	7.44
	LAST DAY	350	0.70	1.046	0.43	0.00	13.10
R-FC							
	BASELINE	261	0.73	2.084	0.36	0.00	31.47
	INITIAL RESP ASSESS	192	0.53	1.008	0.30	0.02	11.75
	FINAL RESTAGING	230	0.46	0.767	0.30	0.05	10.10
	LAST DAY	356	0.53	0.960	0.30	0.02	11.75

参照：5.3.5.1-1　Table 82。

IgG、IgA、及び IgM それぞれについて、ベースラインと、初回効果判定（最終治療サイクルの約 1 ヵ月後）及び最終効果判定（最終治療サイクルの約 3 ヵ月後）の間の変化を表 2.7.4.3.2-2 及び表 2.7.4.3.2-3 に示す。

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、IgA が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））。

表 2.7.4.3.2-2　CLL8 試験のベースラインから初回効果判定の間に正常値から正常下限以下に低下した症例数（SAP）

Parameter ≥ Lower Limit of Normal	FC N=396		R-FC N=396	
IgG ≥ 7 g/L	n=93	16 (17%)	n=84	16 (19%)
IgA ≥ 0.7 g/L	n=93	14 (15%)	n=85	6 (7%)
IgM ≥ 0.4 g/L	n=68	10 (15%)	n=62	15 (24%)

参照：5.3.5.1-1　Table 83。

表 2.7.4.3.2-3　CLL8 試験のベースラインから最終効果判定の間に正常値から正常下限以下に低下した症例数（SAP）

Parameter ≥ Lower Limit of Normal	FC N=396		R-FC N=396	
IgG ≥ 7 g/L	n=98	22 (22%)	n=97	19 (20%)
IgA ≥ 0.7 g/L	n=108	22 (20%)	n=103	14 (14%)
IgM ≥ 0.4 g/L	n=79	10 (13%)	n=78	27 (35%)

参照：5.3.5.1-1　Table 84。

2.　REACH 試験

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

全例の IgG、IgA、IgM の平均値の推移をそれぞれ表 2.7.4.3.2-4、表 2.7.4.3.2-5 及び表 2.7.4.3.2-6 に、被験者毎の IgG、IgA、IgM の推移をそれぞれ図 2.7.4.3.2-1、図 2.7.4.3.2-2 及び図 2.7.4.3.2-3 に示す。

IgG は、症例番号 02、症例番号 06 は治療開始後に大きく減少したが、その他の症例は治療開始後も横ばいで推移した。本治験開始時に施設基準値の範囲内であった症例は、治験期間中も施設基準値の範囲内を維持した。

IgA は、症例番号 02、症例番号 06 は治療開始後に大きく減少したが、その他の症例は治療開始後も横ばいで推移した。本治験開始時に施設基準値の範囲内であった症例は、症例番号 06 を除き、治験期間中も施設基準値の範囲内を維持した。

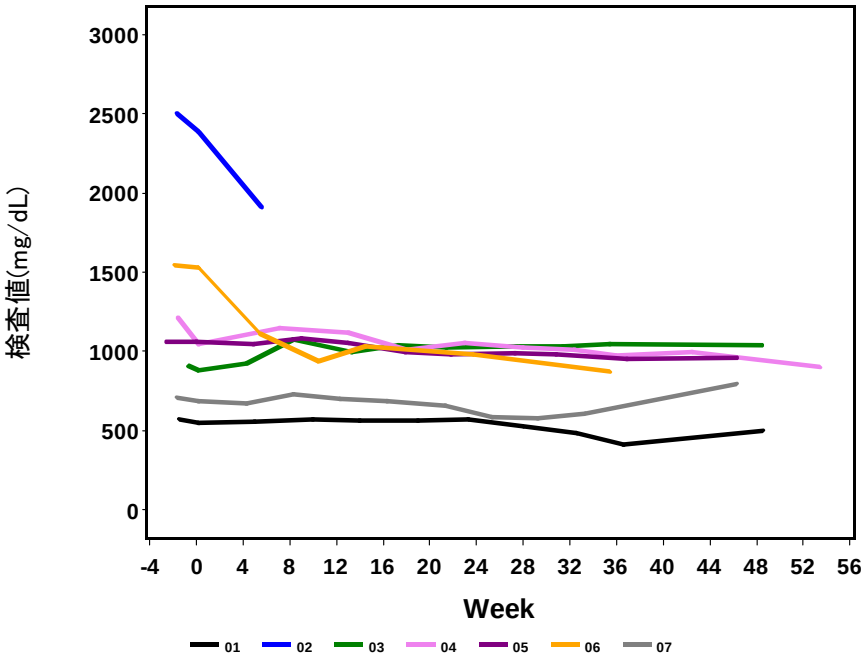
IgM は、治験開始前において全症例で施設基準値の下限値以下であった。被験者によって治療開始後の推移が異なり、症例番号 01、症例番号 03、症例番号 07 は本薬初回投与 8 週後まで上昇を認め、その後に低下した。症例番号 04 は、治療開始後から治験終了時まで上昇を認めた。症例番号 05 は治療開始後から低下を認めた。症例番号 06 は治療開始後も横ばいに推移した。

これらの結果から、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。

表 2.7.4.3.2-4　　IDEC-C2B8-CL1 試験の IgG の平均値の推移

VISIT	症例数	平均 (mg/dL)	標準偏差 (mg/dL)
登録時	7	1216.4	651.7
第 1 サイクル 1 日目	7	1162.9	624.8
第 2 サイクル 1 週目	6	908.3	243.8
第 3 サイクル 1 週目	6	920.0	222.7
第 4 サイクル 1 週目	6	891.8	207.5
第 5 サイクル 1 週目	5	869.2	227.8
第 6 サイクル 1 週目	5	851.8	220.7
効果判定期間_初期効果判定	5	829.4	252.2
効果判定期間_登録後 8 ヵ月	5	809.0	259.2
効果判定期間_後期効果判定	5	804.0	280.4
追跡期間_登録後 12 ヵ月	5	839.2	208.9

参照：5.3.5.2-1　表 12.4.2.1-1。



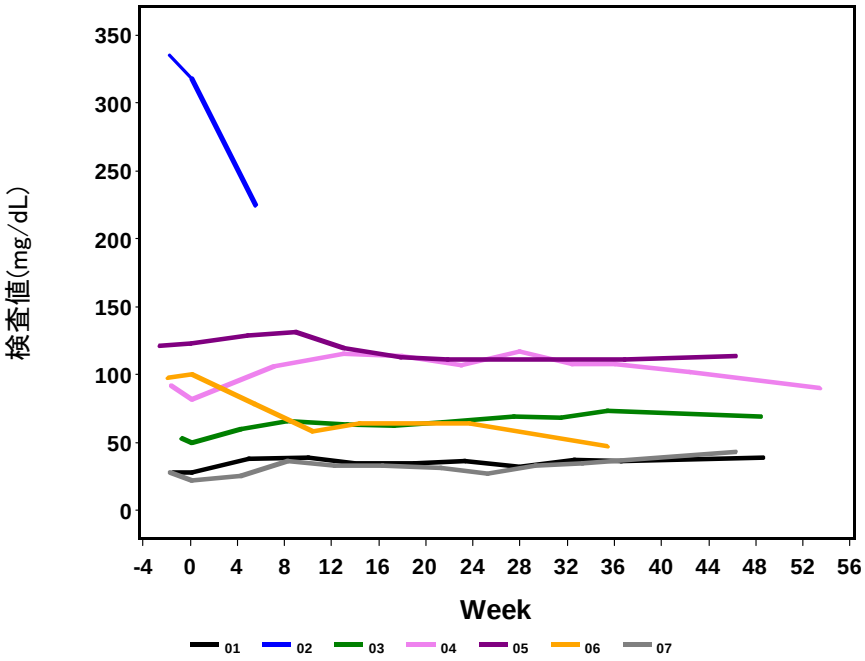
参照：5.3.5.2-1　図 12.4.2.1-2。

図 2.7.4.3.2-1　　IDEC-C2B8-CL1 試験の被験者毎の IgG の推移

表 2.7.4.3.2-5　　IDEC-C2B8-CL1 試験の IgA の平均値の推移

VISIT	症例数	平均 (mg/dL)	標準偏差 (mg/dL)
登録時	7	107.9	106.4
第 1 サイクル 1 日目	7	103.3	101.7
第 2 サイクル 1 週目	6	72.7	39.9
第 3 サイクル 1 週目	6	74.2	39.8
第 4 サイクル 1 週目	6	71.5	37.7
第 5 サイクル 1 週目	5	70.0	38.3
第 6 サイクル 1 週目	5	72.0	40.5
効果判定期間_初期効果判定	5	69.4	40.1
効果判定期間_登録後 8 ヵ月	5	71.4	37.3
効果判定期間_後期効果判定	5	71.4	35.7
追跡期間_登録後 12 ヵ月	5	71.0	31.7

参照：5.3.5.2-1　表 12.4.2.1-3。



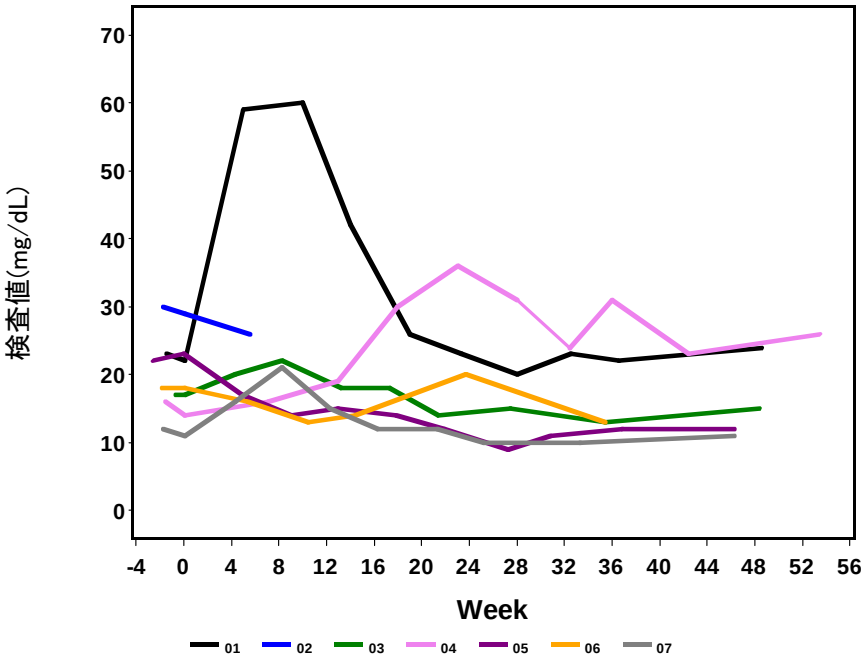
参照：5.3.5.2-1　図 12.4.2.1-6。

図 2.7.4.3.2-2　　IDEC-C2B8-CL1 試験の被験者毎の IgA の推移

表 2.7.4.3.2-6　　IDEC-C2B8-CL1 試験の IgM の平均値の推移

VISIT	症例数	平均 (mg/dL)	標準偏差 (mg/dL)
登録時	7	19.7	5.9
第 1 サイクル 1 日目	7	19.1	6.0
第 2 サイクル 1 週目	6	24.0	17.2
第 3 サイクル 1 週目	6	24.8	17.6
第 4 サイクル 1 週目	6	22.3	11.3
第 5 サイクル 1 週目	5	21.2	9.9
第 6 サイクル 1 週目	5	18.4	8.4
効果判定期間_初期効果判定	5	15.6	6.4
効果判定期間_登録後 8 ヵ月	5	17.8	9.0
効果判定期間_後期効果判定	5	16.0	6.0
追跡期間_登録後 12 ヵ月	5	17.6	6.9

参照：5.3.5.2-1　表 12.4.2.1-2。



参照：5.3.5.2-1　図 12.4.2.1-4。

図 2.7.4.3.2-3　　IDEC-C2B8-CL1 試験の被験者毎の IgM の推移

2.7.4.4　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

CLL8 試験中、バイタルサインは記録しなかった。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

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。

また、ECOG P.S.のシフトテーブルを表 2.7.4.4-1 に示す。ベースラインでは、全ての症例が P.S. 0 又は 1 であり、治療後、P.S. 2 以上に悪化した症例は 26 例（4.8%、FC 群 14 例（5.1%）、FCR 群 12 例（4.4%））であった。

表 2.7.4.4-1　REACH 試験の ECOG P.S.のベースラインから 7 ヵ月目へのシフトテーブル（SAP）

Treatment Group: FC (N = 272)

FROM / TO	0	1	2	3	4	Total	Missing
0	110	23	0	0	0	133	0
1	25	60	0	0	0	85	0
2	2	8	0	0	0	10	0
3	2	2	0	0	0	4	0
4	0	0	0	0	0	0	0
Total	139	93	0	0	0	232	0
Missing	16	23	0	0	0	39*	0

Treatment Group: R-FC (N = 274)

FROM / TO	0	1	2	3	4	Total	Missing
0	112	31	0	0	0	143	2
1	28	54	0	0	0	82	0
2	1	7	0	0	0	8	0
3	1	2	0	0	0	3	0
4	1	0	0	0	0	1	0
Total	143	94	0	0	0	237	2
Missing	20	15	0	0	0	35	0

参照：5.3.5.1-5　Table 107。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

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（5.3.5.2-1　12.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目参照）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢毎の有害事象発現について

1. CLL8 試験

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を表 2.7.4.5.1.1-1 及び表 2.7.4.5.1.1-2 に示す。

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。

表 2.7.4.5.1.1-1　CLL8 試験の年齢別 grade 3/4 の有害事象の発現例数（SAP）

Age (years old)	FC	R-FC
< 65		
N	280	275
Total pts with at least one AE (%)	168 (60%)	203 (74%)
≥ 65- ≤ 70		
N	91	90
Total pts with at least one AE (%)	59 (65%)	72 (80%)
> 70		
N	25	32
Total pts with at least one AE (%)	19 (76%)	29 (91%)

参照：5.3.5.1-1　Table 49。

表 2.7.4.5.1.1-2　CLL8 試験の年齢別 grade 3/4 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（SAP）

	FC	FCR
< 65		
N	280	275
Episodes / 100 Patient Years	302.93	376.49
≥ 65 - ≤ 70		
N	91	90
Episodes / 100 Patient Years	277.33	400.20
> 70		
N	25	32
Episodes / 100 Patient Years	373.73	536.51

参照：5.3.5.1-1　st_aeppy_S_014、st_aeppy_S_015、st_aeppy_S_016 より作成。

2. REACH 試験

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を表 2.7.4.5.1.1-3 及び表 2.7.4.5.1.1-4 に示す。

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%）の方が発現割合が高く、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 の有害事象の発現割合に特記すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.1-3　REACH 試験の年齢別全 grade の有害事象の発現例数（SAP）

	Age Cat. ALL			Age Cat. < 65			Age Cat. >=65 - <=70			Age Cat. > 70		
System Organ Class:	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)	Diff. %	FC N=159 No.(%)	R-FC N=154 No.(%)	Diff. %	FC N=68 No.(%)	R-FC N=74 No.(%)	Diff. %	FC N=45 No.(%)	R-FC N=46 No.(%)	Diff. %
ALL	260 (96%)	270 (99%)	3	151 (95%)	150 (97%)	2	65 (96%)	74 (100%)	4	44 (98%)	46 (100%)	2
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	181 (67%)	193 (70%)	4	95 (60%)	105 (68%)	8	45 (66%)	50 (68%)	1	41 (91%)	38 (83%)	-9
INFECTIONS AND INFESTATIONS	139 (51%)	135 (49%)	-2	77 (48%)	69 (45%)	-4	34 (50%)	43 (58%)	8	28 (62%)	23 (50%)	-12
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	125 (46%)	148 (54%)	8	68 (43%)	79 (51%)	9	32 (47%)	45 (61%)	14	25 (56%)	24 (52%)	-3
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	68 (25%)	84 (31%)	6	37 (23%)	41 (27%)	3	24 (35%)	28 (38%)	3	7 (16%)	15 (33%)	17
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	58 (21%)	78 (28%)	7	29 (18%)	35 (23%)	4	13 (19%)	31 (42%)	23	16 (36%)	12 (26%)	-9
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	50 (18%)	59 (22%)	3	26 (16%)	26 (17%)	1	15 (22%)	18 (24%)	2	9 (20%)	15 (33%)	13
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	51 (19%)	55 (20%)	1	31 (19%)	35 (23%)	3	11 (16%)	15 (20%)	4	9 (20%)	5 (11%)	-9
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	24 (9%)	42 (15%)	7	15 (9%)	19 (12%)	3	6 (9%)	13 (18%)	9	3 (7%)	10 (22%)	15
VASCULAR DISORDERS	12 (4%)	46 (17%)	12	6 (4%)	23 (15%)	11	4 (6%)	16 (22%)	16	2 (4%)	7 (15%)	11
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	17 (6%)	23 (8%)	2	9 (6%)	10 (6%)	1	6 (9%)	8 (11%)	2	2 (4%)	5 (11%)	6
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	8 (3%)	13 (5%)	2	6 (4%)	5 (3%)	-1	2 (3%)	4 (5%)	2	0 (0%)	4 (9%)	9

参照：5.3.5.1-5　Table 58。

表 2.7.4.5.1.1-4　REACH 試験の年齢別 grade 3/4 の有害事象の発現例数（SAP）

	Age Cat. ALL			Age Cat. < 65			Age Cat. >=65 - <=70			Age Cat. > 70		
System Organ Class:	FC N=272 No.(%)	R-FC N=274 No.(%)	Diff. %	FC N=159 No.(%)	R-FC N=154 No.(%)	Diff. %	FC N=68 No.(%)	R-FC N=74 No.(%)	Diff. %	FC N=45 No.(%)	R-FC N=46 No.(%)	Diff. %
ALL	200 (74%)	219 (80%)	6	105 (66%)	109 (71%)	5	53 (78%)	67 (91%)	13	42 (93%)	43 (93%)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	164 (60%)	179 (65%)	5	86 (54%)	95 (62%)	8	42 (62%)	48 (65%)	3	36 (80%)	36 (78%)	-2
INFECTIONS AND INFESTATIONS	51 (19%)	48 (18%)	-1	25 (16%)	14 (9%)	-7	11 (16%)	21 (28%)	12	15 (33%)	13 (28%)	-5
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	16 (6%)	22 (8%)	2	8 (5%)	8 (5%)	0	5 (7%)	12 (16%)	9	3 (7%)	2 (4%)	-2
GASTROINTESTINAL DISORDERS	15 (6%)	15 (5%)	-0	5 (3%)	9 (6%)	3	4 (6%)	4 (5%)	-0	6 (13%)	2 (4%)	-9
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	14 (5%)	15 (5%)	0	6 (4%)	4 (3%)	-1	2 (3%)	8 (11%)	8	6 (13%)	3 (7%)	-7
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	8 (3%)	18 (7%)	4	4 (3%)	5 (3%)	1	3 (4%)	8 (11%)	6	1 (2%)	5 (11%)	9
VASCULAR DISORDERS	4 (1%)	10 (4%)	2	2 (1%)	4 (3%)	1	0 (0%)	5 (7%)	7	2 (4%)	1 (2%)	-2
INVESTIGATIONS	3 (1%)	10 (4%)	3	3 (2%)	6 (4%)	2	0 (0%)	4 (5%)	5	0 (0%)	0 (0%)	0

参照：5.3.5.1-5　Table 66。

3.　IDEC-C2B8-CL1 試験

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。

2.7.4.5.2　外因性要因

新たな情報は得られていない。

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。

2.7.4.5.3　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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5　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い。

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・用量が検討されている。

Faderl ら [24]は、既治療 CLL 患者 40 例に対するアレムツズマブとの併用療法において、本薬を第 1 コースの day 1 に 375 mg/m^2、その後は 1 週間間隔（day 8、15、22）に 500 mg/m^2 投与し、第 2、第 3 コースは 1 週間間隔（day 1、8、15、22）で 500 mg/m^2 を投与した（合計投与回数：375 mg/m^2 を 1 回、500 mg/m^2 を 11 回）。発現した有害事象は grade 3 以下がほとんどであり、治療により管理可能であった。

Foà ら [16]は、未治療 CLL 患者 85 例に対するクロラムブシルとの併用療法において、本薬を含む寛解導入療法で奏効した症例を本薬維持療法群（34 例）と無治療観察群（32 例）にランダム割付け、本薬維持療法群には本薬を 8 週間毎に 375 mg/m^2 を 12 回投与する維持療法を実施した。維持療法期間の有害事象発現割合は、本薬維持療法群が 73.5%、無治療観察群が 56.3%であり有意差はなかった。好中球減少症、感染症、重篤な有害事象の発現割合に群間で差はなく、本薬に関連する重篤な有害事象は 1 件（好中球減少症）のみであった。致死的な有害事象は認めなかった。

Byrd ら [25]は、未治療 CLL 患者 104 例を Sequential 群（53 例）と Concurrent 群（51 例）に割付け、Concurrent 群に対しては、フルダラビンリン酸エステルとの併用療法において、本薬を第 1 サイクルの day 1、4 及び第 2~6 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 投与し、SD 以上の効果が得られた症例に対して、375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与する地固め療法を実施した。Concurrent 群の全例で寛解導入療法中に infusion reaction を認めたが、地固め療法中は infusion reaction は発現しなかった。Grade 3 又は grade 4 の好中球減少症は地固め療法中に 19%で発現し、これらの症例は全例、寛解導入療法中にも grade 3 又は grade 4 の好中球数減少症を認めた症例であった。

Bowen ら [26]は、CLL 患者 37 例に対する高用量メチルプレドニゾロンとの併用において、1 サイクルを 4 週間として、本薬を day 1、8、15、22 に投与した。治療サイクル数の中央値は 1 回（範囲：1-3 サイクル）であった。第 1 サイクル治療中に 11 例（29%）が感染症を発現し、第 1 サイクル治療中に死亡した 5 例（14%）は全て感染症による死亡であった。

Castro ら [3]は、未治療 CLL 患者 28 例をグループ 1（16 例）とグループ 2（12 例）に分け、高用量メチルプレドニゾロンとの併用療法において、グループ 1 には本薬 375 mg/m^2 を 12 回、グループ 2 には本薬 750 mg/m^2 を 9 回投与した。主な毒性として、倦怠感、高血糖、副鼻腔炎、消化不良が発現し、発熱や好中球数減少症も認められたが、敗血症は認められなかった。

Furman ら [27]は、既治療 CLL 患者 220 例をイデラリシブ群（110 例）とプラセボ群（110 例）に割付け、両群ともに、本薬を初回に 375 mg/m^2 投与し、その後は 2 週間間隔で 500 mg/m^2 を 4 回投与し、その後は 4 週間間隔で 500 mg/m^2 を 3 回投与した（合計投与回数：375 mg/m^2 を 1 回、500 mg/m^2 を 7 回）。90%以上の症例で有害事象を発現したが、ほとんどは

grade 2 以下であった。重篤な有害事象を 1 つ以上発現した症例はイデラリシブ群 44 例（40%）、プラセボ群 37 例（35%）であった。

Badoux ら[28]は、既治療 CLL 患者 59 例に対するレナリドマイドとの併用療法において、本薬を第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を 4 回（day 1、8、15、22）投与し、その後は第 3~12 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を投与した（合計投与回数：375 mg/m^2 を 14 回）。治療サイクル数の中央値は 15 サイクルであった。主な grade 3/4 の血液毒性は好中球減少症であり、73%の症例で認められた。また、9 例（15%）が grade 3/4 の感染を経験した。他の grade 3/4 の非血液毒性は、grade 3 の倦怠感が 8 例（14%）で認められた。1 例で grade 3 の TLS が治療開始時に認められた。5 例がリヒター転化を認め、4 例で二次癌が試験期間中に発現した。

Kay ら[29]は、未治療 CLL 患者 64 例に対するペントスタチンとシクロホスファミドとの併用療法において、1 サイクルを 21 日間として、本薬を第 1 サイクルの day　1 に 100　mg/m^2、day 3、day 5 に 375 mg/m^2 投与し、第 2 サイクルから第 6 サイクルは day 1 に 375 mg/m^2 を投与した。64 例中 34 例が grade 3/4 の血液毒性を発現し、28 例が grade 3 以上の非血液毒性を発現した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。
抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくい。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。
抗体療法が依存症の原因となることは考えにくい。

2.7.4.5.8　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

新たな情報は得られていない。
本薬に関連して発現する神経系及び精神障害は発現割合が低く、軽度である。

2.7.4.6　市販後データ

日本では、2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後、2001 年 8 月 31 日に薬価収載され 2001 年 9 月に発売を開始した。2003 年 9 月 19 日に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する効能・効果追加について医薬品輸入承認事項一部変更承認がなされた。また、2008 年 1 月 25 日には「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」としての効能・効果追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認がなされた。

本薬は、1998 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され、再審査期間は 2001 年 6 月 20 日から 10 年間とされ、その後の効能・効果追加に伴う再審査期間の延長は行われなかったことから、2011 年 6 月 19 日に再審査期間が終了し、2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日に再審査申請を行い、現在審査中である。

一方 2012 年 12 月 26 日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、2013 年 1 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付け薬食審査発 0131 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2013 年 6 月 14 日に承認されている。

また、2013 年 12 月 26 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に関する効能・効果追加の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。さらに、2014 年 9 月 26 日に「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量追加の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 5 月 26 日に承認を得た。

「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010 年 12 月 13 日に「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」について開発要請を受けた。2011 年 12 月から 2014 年 5 月まで「ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験」を実施し、本臨床試験データ、ABO 血液型不適合肝移植に関する使用実態調査に関する文献及び関連資料をもとに、2015 年 6 月 26 日に効能・効果追加の一変申請を行い、2016 年 2 月 29 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

2016 年 2 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用につい

て』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2017 年 6 月 26 日に承認されている。

2001 年 9 月販売以降、添付文書を適宜改訂し安全性に関する注意喚起を継続的に行ってきた。なお、2011 年 9 月の再審査申請後は、「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」、「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、及び「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の公知申請、「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量の追加」、及び「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請とそれに伴う承認に係る添付文書改訂を行い、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量の追加」の添付文書改訂に合わせて、使用上の注意の B 型肝炎ウイルスキャリア患者又は既往感染者に対する記載、及び重大な副作用における B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪について、最新のガイドラインに合わせて記載整備を行った。

2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報

2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要

本薬は、2001 年 6 月 20 日の初回承認時に 10 年間の再審査期間が付与され、2011 年 9 月に再審査申請を行った。当該再審査期間中（2001 年 9 月発売から 2011 年 6 月 19 日まで）の、国内推定投与患者は約[redacted] 人であった。

当該再審査期間中の製造販売後調査等の概要を表 2.7.4.6.1.1-1 に示す。

再審査期間中に使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験、及び副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現頻度、発現傾向等の結果に基づき、使用上の注意の改訂が必要と判断したものについては対応済みであり、また、再審査期間満了時においても問題は認めなかった。副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現状況についても詳細に検討を行った結果、再審査期間中に新たな問題は認められず、新たな措置は不要と判断した。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（「非ホジキンリンパ腫」再審査期間中）

調査の種類	収集症例数	調査方法等の概要
使用成績調査	2632	初回の承認内容における調査（調査 I）： 「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」を対象として、2001 年 9 月 4 日発売直後より 6 ヵ月間の全例調査を実施した。発売から 6 ヵ月間で 2881 例が登録され、463 施設より 2632 例を収集した。（調査期間：2001 年 9 月 4 日～2003 年 12 月 31 日）
	1170	承認事項一部変更に伴う調査（調査 II）： 2003 年 9 月に追加承認となった「中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で、5～8 回の投与を予定している患者」を対象に中央登録方式にて調査を行い、192 施設から 1170 例を収集した。（調査期間：2004 年 4 月 1 日～2006 年 3 月 31 日）

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（「非ホジキンリンパ腫」再審査期間中）（続き）

調査の種類		収集症例数	調査方法等の概要
特定使用成績調査（特別調査）	小児に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した小児（15 歳未満）の使用例は、調査 I：3 例、調査 II：0 例であり、この中から問題点や疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	高齢者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した高齢者（65 歳以上）の使用例は、調査 I：832 例、調査 II：621 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	妊産婦に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。また、使用成績調査でも妊産婦の使用例は収集されなかった。
	腎機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した腎機能障害を有する 患者の使用例は、調査 I：112 例、調査 II :50 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	肝機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した肝機能障害を有する患者の使用例は、調査 I：159 例、調査 II：107 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	長期使用に関する調査	－	本薬の最大投与回数は 8 回であることから、長期投与に関する調査は実施していない。
	特殊な背景を有する患者（心・肺機能障害を有する患者、腫瘍量の多い患者）に対する調査	－	特殊な背景を有する患者として使用成績調査から後層別した患者数は、心機能障害を有する患者が調査 I：223 例、調査 II：92 例、肺機能障害を有する患者が調査 I：300 例、調査 II：48 例、腫瘍量の多い患者が調査 I：323 例、調査 II：184 例であった。これらの背景を有する患者について、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	再投与症例に関する調査	224	初回の承認内容における使用成績調査（調査 I）に登録された症例のうち、2003 年 3 月末までに再投与が開始された症例を対象として、全例調査を実施した。（調査期間：2003 年 4 月 1 日～2004 年 3 月 31 日） 収集された症例は 86 施設 224 例であった。
	その他の特定使用成績調査	－	計画したすべての調査・試験で、特に問題点・疑問点は認められなかったため、新たな項目についての特定使用成績調査の実施は不要と評価した。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（「非ホジキンリンパ腫」再審査期間中）（続き）

調査の種類	収集症例数	調査方法等の概要
製造販売後臨床試験 （市販後臨床試験）	52	2003 年 9 月に効能・効果追加及び用法・用量変更が承認された際、医薬品医療機器審査センター（現医薬品医療機器総合機構）より「indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫について 8 回投与における有効性、安全性を確認するための市販後臨床試験」の実施が指示され、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本薬 8 回投与の有効性 及び安全性について市販後臨床試験を実施した。試験期間は 2004 年 7 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの 4 年 9 ヵ月間で、登録された 14 施設 52 例全例について症例報告書が収集され、解析した結果、リツキサンの安全性・有効性に問題点は認めなかった。
医薬品医療機器総合機構に報告した例数又は件数		
副作用・感染症自発報告	1717 例、2517 件	
研究報告	44 報	
措置報告	7 報	

本薬は、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与され、医薬品リスク管理計画書を作成している。また、2016 年 2 月 29 日に「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

現在、これら 2 つの承認を対象に医薬品安全性監視活動を行っているが、当該期間中の活動について表 2.7.4.6.1.1-2 に示す。

医薬品リスク管理計画書（risk management plan、以下、RMP）に基づき収拾された情報ならびに、RMP 作成以降に入手した定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、以下、PBRER）で評価した結果、国内 RMP の改訂等の新たな安全対策活動は不要と判断し、現行の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することとしている。

表 2.7.4.6.1.1-2　医薬品安全性監視活動の実施状況（「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」承認以降）

通常の医薬品安全性監視活動					
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び安全対策の検討					
追加の医薬品安全性監視活動					
追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
NS における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2015 年 4 月作成済み
NS における使用成績調査（全例調査）	979 例（小児 445 例）	小児：300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 1 年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	・承認取得時より実施中 ・979 例（小児 445 例）の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・観察期間 1 年終了時の調査票収集が完了した 3 ヵ月後（2018 年 2 月作成済み） ・調査終了 3 ヵ月後
ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2016 年 10 月作成済み
ABOi 腎移植における使用成績調査	20 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	・2016 年 7 月より実施中 ・20 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・移植施行後 24 週時点の調査票収集が完了した 3 ヵ月後 ・調査終了 3 ヵ月後
ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	26 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 100 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票として 100 例以上の収集完了時 ・調査終了時	・承認取得時より実施中 ・26 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・移植施行後 24 週時点の調査票として 100 例以上の収集が完了した 3 ヵ月後 ・調査終了 3 ヵ月後

2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置

2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの再審査申請以降に入手した副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告をもって、安全性確保措置が必要な事象等は認めなかった。

2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書

2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要

リツキシマブ（遺伝子組換え）の定期的安全性最新報告書（Periodic Safety Update Report、以下、PSUR）/ PBRER について、2017 年 11 月 18 日から 2018 年 11 月 17 日までの期間を対象とした報告（No.1090384、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、以下、本 PBRER）の概要を示す（5.3.6-1 参照）。

本 PBRER には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を販売している、Roche 社、Genentech 社、Biogen 社、Lumier Pharma 社、及び全薬工業株式会社から 2017 年 11 月 18 日から 2018 年 11 月 17 日までに報告された安全性情報が含まれている。

本薬は、米国で初めて承認されて以降、本 PBRER の期間終了日までに約 140 ヵ国で承認されており、約 637 万人の患者に投与されたと推定されている。また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間中に本薬を投与された患者数は 472,728 人と報告されている。

安全性に関連し、本 PBRER 報告期間中に行われた対応は以下のとおりであった。

＜安全性情報の変更＞

本 PBRER 調査対象期間中及び安全性定期報告の期間中、[redacted]年[redacted]月に[redacted] company core data sheet（以下、CCDS）が改訂されたが、内容は主に[redacted]に関する臨床試験結果の追記であり、安全性上情報として特段考慮すべき内容ではなかった。

＜シグナル及びリスクの評価＞

[redacted]本調査期間中に[redacted]が評価されたが、[redacted]また、本 PBRER 調査期間中に新規のシグナルは検出されなかった。

＜結論＞

本薬の主な特定されたリスクは、infusion reaction、好中球減少症、感染症であるが、いずれも治療医にとっては適切な予防等により管理可能である。報告期間中、新たに特定されたリスクはなかった。

一方、本 PBRER において非ホジキンリンパ腫/CLL、関節リウマチ、GPA/MPA を対象とした複数の臨床試験から本薬の有効性が報告されており、ガイドラインでも支持されている。

以上により、本 PBRER における有効性及び安全性情報を総合的に判断した結果、リスクベネフィットバランス分析において、本薬のベネフィットはリスクを上回り、新たなリスク最小化活動等の追加の措置または CCDS の改訂は不要と判断された。

2.7.4.6.4　　市販後データの結論

リツキサン点滴静注 100mg、500mg の再審査期間中、また再審査終了後から 2017 年 11 月 30 日までの市販後安全性情報を検討した結果、本薬に関して安全性確保措置が必要な事象はないと考えられた。

2.7.4.7　付録

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧
付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧

付録 2.7.4.7-1　　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Faderl S[24]（2010）	米国	-	既治療CLL 患者 40 例	alemtuzumab 本薬	中央値 59 歳（範囲 42-78 歳）	男性 30 例（75%）女性 10 例（25%）	中央値 3 回（範囲 1-8 回）うち、本薬を含む治療歴有り 40 例(100%)	III/IV 18 例（45%）	－	－
Fischer K[11]（2011）	ドイツ	2006/3-2007/6	既治療CLL 患者 78 例	bendamustine 本薬	中央値 66.5 歳（範囲 42-86 歳）	男性 51 例（65.4%）女性 27 例（34.6%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回）	－	A 14 例（18.7%）B 25 例（32.1%）C 36 例（48.0%）	中央値 24 ヵ月
Fischer K[12]（2012）	ドイツ	2007/3-2008/9	未治療CLL 患者 117 例	bendamustine 本薬	中央値 64.0 歳（範囲 34-78 歳）	男性 83 例（70.9%）女性 34 例（29.1%）	－	－	A 12 例（10.3%）B 51 例（43.6%）C 54 例（46.2%）	中央値 27 ヵ月
Eichhorst B[13]（2016）	ドイツ、オーストリア、スイス、デンマーク、チェコ	2008/10-2011/7	未治療CLL 患者 564 例（安全性解析集団は、少なくとも 1 回試験治療を受けた 557 例 BR 群 278 例 FCR 群279 例）	bendamustine 本薬（BR 群、279 例）	中央値 61.0 歳（IQR 54.0-69.0 歳）	男性 207 例（74%）女性 72 例（26%）	－	0 期 11 例（5%）I 期 32 例（14%）II 期 84 例（37%）III 期 34 例（15%）IV 期 65 例（29%）	A 62 例（22%）B 107 例（38%）C 110 例（39%）	中央値 36.0 ヵ月（IQR 30.6-44.7 ヵ月）
				Fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、282 例）	中央値 62.1 歳（IQR 55.0-67.0 歳）	男性 201 例（71%）女性 81 例（29%）	－	0 期 7 例（3%）I 期 29 例（13%）II 期 86 例（39%）III 期 44 例（20%）IV 期 55 例（25%）	A 63 例（22%）B 105 例（37%）C 114 例（41%）	中央値 37.4 ヵ月（IQR 31.7-46.4 ヵ月）
Michallet AS[14]（2018）	欧州数ヵ国	2010/2-2014/3	CLL 患者 357 例（未治療 CLL 患者 241 例、既治療CLL 患者 116 例）	bendamustine 本薬（R-B 群、177 例）	－	－	－	－	－	－
				chlorambucil 本薬（R-Clb 群、178 例）	－	－	－	－	－	－

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Goede V[15]（2014）	26 ヵ国（GCLLSG）	2010/4-2012/7	未治療CLL 患者 781 例（安全性解析集団は、少なくとも 1 回試験治療を受けた 773 例 Clb 群 116 例 R-Clb 群　321 例 G-Clb 群　336 例）	chlorambucil（Clb 群、118 例）	中央値 72 歳（範囲 43-87 歳）	男性 75 例（64%）女性 43 例（36%）	－	－	A 24 例（20%）B 50 例（42%）C 44 例（37%）	－
				chlorambucil 本薬（R-Clb 群、330 例）	中央値 73 歳（範囲 40-90 歳）	男性 204 例（62%）女性 126 例（38%）	－	－	A 74 例（22%）B 135 例（41%）C 121 例（37%）	－
				chlorambucil obinutuzumab（G-Clb 群、333 例）	中央値 74 歳（範囲 39-89 歳）	男性 203 例（61%）女性 130 例（39%）	－	－	A 74 例（22%）B 142 例（43%）C 117 例（35%）	－
Foà R[16]（2014）	イタリア	2008/10-2013/1	未治療CLL 患者 85 例	chlorambucil 本薬	中央値 70 歳（範囲 61-84 歳）	女性 27 例（31.8%）男性 58 例（68.2%）	－	－	A 22 例（25.9%）B 49 例（57.6%）C 14 例（16.5%）	34.2 ヵ月（範囲 3.0-43.5 ヵ月）
Hillmen P[17]（2014）	英国	2007/11-2009/10	未治療CLL 患者 100 例	chlorambucil 本薬	中央値 70 歳（範囲 43-86 歳）	男性 66% 女性 34%	－	－	B 44% C 56%	中央値 30 ヵ月
Byrd JC[25]（2003）	米国	1998/1-2000/1	未治療CLL 患者 104 例	fludarabine（sequential 群、53 例）	中央値 63 歳（範囲 36-79 歳）	女性 19%	－	intermediate risk（I/II）31 例（58%）high risk（III/IV）22 例（42%）	－	中央値 23 ヵ月
				fludarabine 本薬（concurrent 群、51 例）	中央値 63 歳（範囲 36-86 歳）	女性 27%	－	intermediate risk（I/II）31 例（61%）high risk（III/IV）20 例（39%）	－	
Bowen DA[26]（2007）	米国	-	CLL 患者 37 例	HDMP 本薬	中央値 67.3 歳（IQR 62.0-78.6 歳）	男性 32 例（86.5%）	中央値 2 回（範囲 0-8 回）	0 期 5 例（15.6%）I 期 6 例（18.8%）II 期 2 例（6.3%）III 期 6 例（18.8%）IV 期 13 例（40.6%）	－	－

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Castro JE[3]（2009）	米国	-	未治療CLL 患者 28 例	HDMP 本薬	中央値 65 歳	男性 18 例（64%） 女性 10 例（36%）	－	0-II 期 15 例（54%） III-IV 期 13 例（46%）	－	中央値 36.3 ヵ月
Chanan-Khan A[18]（2016）	21 ヵ国	2012/9-2014/1	既治療 CLL/SLL 患者 578 例	ibrutinib bendamusutine 本薬（IBR 群、289 例）	中央値 64 歳（範囲 31-86 歳）	男性 193 例（67%） 女性 96 例（33%）	平均値 2 回（範囲 1-11 回） うち、抗 CD20 抗体治療歴有り 203 例（70%）	0-II 期 157 例（61%） III-IV 期 99 例（39%）	A 26 例（10%） B 132 例（52%） C 98 例（38%）	中央値 17 ヵ月（IQR 13.7-20.7 ヵ月）
				プラセボ bendamusutine 本薬（BR 群、289 例）	中央値 63 歳（範囲 36-83 歳）	男性 189 例（65%） 女性 100 例（35%）	平均値 2 回（範囲 1-9 回） うち、抗 CD20 抗体治療歴有り 200 例（69%）	0-II 期 139 例（54%） III-IV 期　119 例（46%）	A 23 例（9%） B 119 例（46%） C 116 例（45%）	
Furman RR[27]（2014）	欧米	2012/5-2013/8	既治療CLL 患者 220 例	idelalisib 本薬（イデラリシブ群、110 例）	中央値 71 歳（範囲 48-90 歳）	男性 76 例 女性 34 例	中央値 3 回（範囲 1-12 回）	0 期 0% 1-2 期 31% 3-4 期 64% 不明 5%	－	－
				プラセボ 本薬（プラセボ群、110 例）	中央値 71 歳（範囲 47-92 歳）	男性 68 例 女性 42 例	中央値 3 回（範囲 1-9 回）	0 期 1% 1-2 期 26% 3-4 期 65% 不明 7%	－	－
Zelenetz AD[19]（2017）	19 ヵ国	2012/6-2014/8	既治療CLL 患者 416 例	idelalisib bendamusutine 本薬（IBR 群、207 例）	中央値 62 歳（IQR 56-69 歳）	男性 160 例（77%） 女性 47 例（23%）	中央値 2 回（IQR 1-4 回） うち、FCR 治療歴有り 140 例（68%）	0 期 1 例（1%） I 期 40 例（19%） II 期 61 例（29%） III 期 20 例（10%） IV 期 82 例（40%） 不明 3 例（1%）	－	中央値 14 ヵ月（IQR 7-18 ヵ月）

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Zelenetz AD[19]（2017）（続き）				プラセボ bendamusutine 本薬 （BR 群、209 例）	中央値 64 歳 （IQR 56-70 歳）	男性 156 例 （75%） 女性 53 例 （25%）	中央値 2 回 （IQR 1-4 回） うち、FCR 治療歴有り 138 例（66%）	0 期 5 例（2%） I 期 41 例（20%） II 期 71 例（34%） III 期 16 例（8%） IV 期 69 例（33%） 不明 7 例（3%）	－	
Badoux XC[28]（2013）	米国	2008/9-2009/9	既治療 CLL 患者 59 例	lenaridomide 本薬	中央値 62 歳 （範囲 42-82 歳）	女性 13 例 （22%） 男性 46 例 （78%）	中央値 2 回 （範囲 1-9 回） うち、本薬の前治療有り 58 例（98%）	0 期 7 例（12%） I-II 期 24 例（41%） III-IV 期 28 例（47%）	－	中央値 32.8 ヵ月 （範囲 21.0-36.8 ヵ月）
Ujjani C[22]（2018）	米国	2014/5-2017/1	既治療 CLL 患者 12 例	lenaridomide ibrutinib 本薬	中央値 64 歳 （範囲 50-75 歳）	男性 10 例 （83%） 女性 2 例 （17%）	中央値 1 回 （範囲 1-7 回）	I/II 期 6 例（50%） III/IV 期 6 例（50%）	－	中央値 8.9 ヵ月
Lamanna N[23]（2006）	米国	2001/5-2004/10	既治療の CLL 又は B 細胞性腫瘍の患者 46 例 うち、CLL 患者 32 例	pentostatin cyclophosphamide 本薬	中央値 62 歳 （範囲 30-80 歳）	男性 30 例 （65%） 女性 16 例 （35%）	CLL 症例 中央値 2 回 （範囲 1-7 回） うち、本薬治療歴有り 7 例（22%）	CLL 症例 intermediate risk 7 例 （22%） high risk 25 例（78%）	－	－
Kay NE[29]（2007）	米国	2002/3-2005/7	未治療 CLL 患者 64 例	pentostatin cyclophosphamide 本薬	中央値 63 歳 （範囲 38-80 歳）	男性 49 例 女性 15 例	－	0 期 3 例 1 期 11 例 2 期 16 例 3 期 17 例 4 期 17 例	－	中央値 26 ヵ月 （範囲 4-48 ヵ月）

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Seymour JF[20]（2017）	米国、オーストラリア	2012/8-2014/5	既治療 CLL/SLL 患者 49 例 うち、CLL 患者 48 例	venetoclax 本薬	中央値 68 歳（範囲 50-88 歳）	女性 19 例（39%） 男性 30 例（61%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回） うち、本薬を含む治療歴有り 45 例（90%）	III-IV 期 25 例（51%）	－	中央値 28 ヵ月（範囲<1-42 ヵ月）
Seymour JF[21]（2018）	20 ヵ国	2014/3-2015/9	既治療 CLL 患者 389 例	venetoclax 本薬（V-R 群、194 例）	中央値 64.5 歳（範囲 28-83 歳）	男性 136 例（70.1%） 女性 58 例（29.9%）	1 回 111 例（57.2%） 2 回 57 例（29.4%） 3 回 22 例（11.3%） 4 回以上 4 例（2.1%）	0-II 期 88 例（67.7%） III-IV 期 30 例（23.1%）	－	中央値 23.8 ヵ月（範囲 0.0-37.4 ヵ月）
				bendamustine 本薬（B-R 群、195 例）	中央値 66.0 歳（範囲 22-85 歳）	男性 136 例（70.1%） 女性 58 例（29.9%）	1 回 117 例（60.0%） 2 回 43 例（22.1%） 3 回 34 例（17.4%） 4 回以上 1 例（0.5%）	0-II 期 103 例（73.6%） III-IV 期 18 例（12.9%）	－	

略語： CLL, 慢性リンパ性白血病; GCLLSG, ドイツ CLL 研究グループ; HDMP, 高用量メチルプレドニゾロン; IQR, 四分位範囲; SLL, 小リンパ球性リンパ腫。

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Robak T[30]（2004）	ポーランド	－	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 26 例 うち、B-CLL 患者 15 例	cladribine 本薬	中央値 54.5 歳（範囲 33-80 歳）	男性 15 例（57.7%） 女性 11 例（42.3%）	前治療レジメン数中央値 2 種類（範囲 1-5 種類） 前治療コース数中央値 7.5 回（範囲 5-22 回）	I 期 0 例 II 期 2 例 III 期 6 例 IV 期 7 例	－	中央値 9 ヵ月（範囲 3-28 ヵ月）

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Robak T[31]（2006）	ポーランド	2001/3-2005/11	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 54 例 うち、B-CLL 患者 33 例	cladribine cyclophosphamide 本薬	中央値 55 歳 （範囲 33-80 歳）	男性 27 例 （50%） 女性 27 例 （50%）	前治療レジメン数中央値 2 種類 （範囲 1-5 種類） 前治療コース数中央値 8 回 （範囲 5-22 回）	II 期 8 例 III 期 10 例 IV 期 15 例	－	中央値 17.5 ヵ月 （範囲 3-46 ヵ月）
Robak T[32]（2007）	ポーランド	2001/3-2006/12	既治療の CLL 患者 46 例	cladribine cyclophosphamide 本薬 （RCC 群、28 例）	中央値 59 歳 （範囲 45-76 歳）	男性 16 例 女性 12 例	前治療コース数中央値 7 回 （範囲 2-16 回）	II 期 8 例 III 期 7 例 IV 期 13 例	－	中央値 16 ヵ月 （範囲 4-54 ヵ月）
				cladribine 本薬 （RC 群、18 例）	中央値 57 歳 （範囲 40-80 歳）	男性 11 例 女性 7 例	前治療コース数中央値 7.5 回 （範囲 5-20 回）	II 期 4 例 III 期 6 例 IV 期 8 例	－	
Bertazzoni P[33]（2010）	イタリア	2003/11-2008/1	未治療又は既治療の CLL 又は SLL 患者 42 例 うち、CLL 患者 28 例	cladribine 本薬	中央値 57 歳 （範囲 31-76 歳）	男性 20 例 （48%） 女性 22 例 （51%）	未治療例 26 例 既治療例 16 例の前治療回数中央値 1 回 （範囲 1-6 回）	－	A 17 例（61%） B/C 11 例（39%）	中央値 23.8 ヵ月
Robak T[34]（2018）	ポーランド、ベラルーシ	2009/7-2011/12	未治療 CLL 患者 97 例	cladribine cyclophosphamide 本薬	中央値 58.1 歳 （範囲 31.2-74.7 歳）	男性 66 例 （68.0%） 女性 31 例 （32.0%）	－	I 期 15 例（15.5%） II 期 56 例（57.7%） III 期 8 例（8.2%） IV 期 18 例（18.6%）	－	－
Howard DR[35]（2017）	英国	2009/12-2012/9	未治療 CLL 患者 200 例	mitoxantrone fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCM-miniR 群、100 例）	中央値 63 歳 （範囲 36-80 歳）	男性 67 例 （67.0%） 女性 33 例 （33.0%）	－	－	A 14 例（14.0%） B 54 例（54.0%） C 32 例（32.0%）	中央値 4 年

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Howard DR[35]（2017）（続き）				fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、100 例）	中央値 63 歳（範囲 41-77 歳）	男性 68 例（68.0%）女性 32 例（32.0%）	－	－	A 20 例（20.0%）B 41 例（41.0%）C 39 例（39.0%）	
Munir T[36]（2017）	英国	2009/7-2012/4	未治療 CLL 患者 215 例	mitoxantrone fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCM-R 群、108 例）	中央値 63 歳（範囲 33-77 歳）	男性 81 例（75.0%）女性 27 例（25.0%）	－	－	A 14 例（13.0%）B 52 例（48.1%）C 42 例（38.9%）	中央値 5 年
				fludarabine cyclophosphamide 本薬（FCR 群、107 例）	中央値 61 歳（範囲 38-76 歳）	男性 82 例（76.6%）女性 25 例（23.4%）	－	－	A 13 例（12.1%）B 59 例（55.1%）C 35 例（32.7%）	
Tsimberidou AM[37]（2008）	米国	2004/11-2006/8	既治療のリヒター症候群又はフルダラビン抵抗性 CLL 患者 50 例 うち、既治療 CLL 患者 30 例	oxaliplatin fludarabine cytarabine 本薬	CLL 中央値 59 歳（範囲 34-77 歳）	CLL 男性 25 例 女性 5 例	CLL 治療コース数中央値 4 回（範囲 1-11 回）	CLL III-IV 期 18 例（60%）	－	中央値 9 ヵ月
Tsimberidou AM[38]（2013）	米国	2007/6-2010/6	リヒター症候群、前リンパ球性白血病、又は再発・難治性 CLL 患者 102 例 うち、CLL 患者 67 例	oxaliplatin cytarabine fludarabine 本薬	中央値 63 歳（範囲 40-81 歳）	－	CLL 前治療回数中央値 3 回（範囲 1-6 回）	CLL III-IV 期 48 例（72%）	－	中央値 26 ヵ月

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Woyach JA[39]（2009）	米国	2002/11-2006/6	既治療 CLL/SLL 患者 36 例	etanercept 本薬	中央値 59.5 歳（範囲 30-79 歳）	女性 11 例（31%） 男性 25 例（69%）	中央値 2 回（範囲 1-8 回） うち、本薬治療歴有り 26 例（72%）	I-II 期 17 例（47%） III-IV 期 19 例（53%）	－	－
Byrd JC[4]（2010）	米国	2004/6-2005/12	既治療 CLL 患者 31 例	lumiliximab fludarabine cyclophosphamide 本薬	中央値 58.0 歳	女性 11 例（35%）	中央値 2 回（範囲 1-10 回） うち、本薬治療歴有り 25 例（81%）	I/II 期 22 例（71%） II/IV 期 9 例（29%）	－	中央値 17.1 ヵ月（範囲 1.5-47.7 ヵ月）
Awan FT[40]（2014）	欧米 22 ヵ国	－	既治療 CLL 患者 627 例	lumiliximab fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR+L 群、316 例）	中央値 61.00 歳（範囲 34.0-82.0 歳）	男性 218 例（69%）	中央値 1 回（範囲 1-6 回） うち、本薬治療歴無し 248 例（78%）	I 期 79 例（25%） II 期 120 例（38%） III 期 42 例（13%） IV 期 75 例（24%）	－	－
				fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR 群、311 例）	中央値 61.00 歳（範囲 34.0-82.0 歳）	男性 218 例（70%）	中央値 1 回（範囲 1-6 回） うち、本薬治療歴無し 256 例（82%）	I 期 74 例（24%） II 期 129 例（41%） III 期 38 例（12%） IV 期 70 例（23%）	－	－
Lanasa MC[41]（2012）	米国	2008/2-2009/12	未治療又は既治療の CLL 患者 20 例	cenersen fludarabine cyclophosphamide 本薬	中央値 62 歳（範囲 45-77 歳）	男性 17 例（85%）	中央値 4 回 うち、19 例が前治療しており、そのうち 15 例で本薬の投与歴有り。	I 期 4 例（20%） III 期 1 例（5%） IV 期 15 例（75%）	－	－
Jain P[42]（2014）	米国	2007/5-2010/2	既治療 CLL 患者 62 例	bevacizumab fludarabine cyclophosphamide 本薬 （FCR-B 群、62 例）	中央値 60 歳（範囲 31-84 歳）	男性 49 例（79%） 女性 13 例（21%）	中央値 2 回（範囲 1-5 回） うち、FCR 療法の治療歴有り 5 例	0-II 期 26 例（42%） III-IV 期 36 例（58%）	－	中央値 40 ヵ月

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Jain P[42]（2014）（続き）				fludarabine cyclophosphamide 本薬（ヒストリカルコントロールの FCR 群、205 例）	－	男性 148 例（72%）女性 57 例（28%）	－	0-II 期 113 例（55%）III-IV 期 92 例（45%）	－	中央値 120 ヵ月
Kay NE[43]（2016）	米国	2009/1-2013/1	未治療 CLL 患者 65 例	bevacizumab pentostatin cyclophosphamide 本薬（PCR-B 群、33 例）	中央値 65 歳（範囲 43-81 歳）	男性 20 例（60.6%）	－	0 期 0 例（0%）I-II 期 21 例（63.6%）III-IV 期 12 例（36.4%）	－	中央値 46 ヵ月（範囲 2-66 ヵ月）
				pentostatin cyclophosphamide 本薬（PCR 群、32 例）	中央値 62.5 歳（範囲 50.0-78.0 歳）	男性 23 例（71.9%）	－	0 期 3 例（9.4%）I-II 期 17 例（53.1%）III-IV 期 12 例（37.5%）	－	
Fabre C[44]（2014）	フランス	－	既治療 CLL/SLL 患者 5 例	dinaciclib 本薬	中央値 74 歳（範囲 63-80 歳）	女性 2 例（40%）男性 3 例（60%）	中央値 2 回（範囲 1-6 回）	0 期 1 例（20%）II 期 2 例（40%）III 期 1 例（20%）IV 期 1 例（20%）	－	－
Zent CS[45]（2015）	米国	2011/2-2013/5	未治療 CLL 患者 20 例	PGG beta-glucan alemtuzumab 本薬	中央値 61 歳（範囲 47-77 歳）	男性 14 例（70%）	－	0 期 7 例（35%）I 期 10 例（50%）II 期 3 例（15%）	－	中央値 24.4 ヵ月（範囲 9.5-37 ヵ月）
Roberts AW[46]（2015）	米国、オーストラリア	2009/7-2010/11	CD20 陽性リンパ球増殖性疾患患者 29 例うち、CLL/SLL 患者 5 例	navitoclax 本薬	中央値 60 歳（範囲 35-92 歳）	男性 17 例（59%）女性 12 例（41%）	中央値 3 回（範囲 1-8 回）うち、本薬投与歴有り 23 例	－	－	中央値 170 日（範囲 1-1826 日）

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	試験登録時期	対象症例	治療薬（治療群）	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
Kipps TJ[5]（2015）	9 ヵ国	2010/8-2012/6	未治療 CLL 患者 118 例	本薬（Arm A、40 例）	中央値 65 歳（範囲 48-94 歳）	男性 23 例（58%） 女性 17 例（42%）	－	－	A 22 例（55%） B 15 例（38%） C 3 例（8%）	中央値 34 週
				本薬 navitoclax（Arm B、38 例）	中央値 62 歳（範囲 41-82 歳）	男性 24 例（63%） 女性 14 例（37%）	－	－	A 16 例（42%） B 16 例（42%） C 6 例（16%）	
				本薬 navitoclax（Arm C、40 例）	中央値 63 歳（範囲 38-80 歳）	男性 27 例（68%） 女性 13 例（32%）	－	－	A 15 例（38%） B 21 例（53%） C 4 例（10%）	
Awan FT[48]（2016）	米国	2011/12-2014/5	既治療 iNHL、MCL、又は CLL 患者 37 例 うち、CLL 患者 23 例	voxtalisib 本薬（Arm A、16 例）	中央値 67.0 歳（範囲 52-87 歳）	男性 8 例（50.0%）	中央値 3.0 回（範囲 1-8 回） うち、本薬投与歴有り 14 例（87.5%）	－	－	－
				voxtalisib bendamustine 本薬（Arm B、21 例）	中央値 61.0 歳（範囲 45-75 歳）	男性 16 例（76.2%）	中央値 3.0 回（範囲 1-6 回） うち、本薬投与歴有り 19 例（90.5%）	－	－	－

略語： CLL, 慢性リンパ性白血病; MCL, マントル細胞リンパ腫; NHL, 非ホジキンリンパ腫; SLL, 小リンパ球性リンパ腫。

付録 2.7.4.7-1　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の患者背景一覧（続き）

(3)　本邦における本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	観察開始時期	対象症例	治療薬	患者背景			病期分類		観察期間
					年齢	性別	前治療回数	Rai 分類	Binet 分類	
足立陽子[50]（2005）	日本	2003/11-2004/3	未治療CLL 患者 2 例	cladribine 本薬	症例 1：50 歳 症例 2：73 歳	症例 1：男性 症例 2：女性	－	症例 1：II 期 症例 2：III 期	症例 1：C 症例 2：C	－
甲斐恵子[52]（2015）	日本	2009/3	既治療CLL 患者 1 例	bendamustine 本薬	70 歳代	男性	1 回（フルダラビン単剤療法）	－	A	－

略語： CLL, 慢性リンパ性白血病。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Faderl S[24]（2010）	米国	既治療CLL患者 40 例	第 1 コースの day 1 は 375 mg/m^2、その後は 1 週間間隔（day 8, 15, 22）で 500 mg/m^2 投与する。第 2、3 コースは 1 週間間隔（day 1, 8, 15, 22）で 500 mg/m^2 投与する。	アレムツズマブ 第 1 コースは 30 mg/day を、1 週目は day 2-7 の 6 日間持続静注する。2-4 週目は day 3, 5 の 2 日間皮下注投与する。第 2、3 コースは 30 mg/day を各週 day 3, 5 の 2 日間皮下注投与する。	有害事象は grade 3 以下がほとんどであり、治療により管理可能であった。多くの有害事象はアレムツズマブの投与開始時に発現したが、数日以内に速やかに回復した。感染症は 11 症例（28%）に発現した。
Fischer K[11]（2011）	ドイツ	既治療CLL患者 78 例	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	ベンダムスチン 70 mg/m^2 を各サイクルの day 1, 2 に投与する。	28 例が死亡した。 治療終了後 2 ヵ月までの間に、46 例（59.0%）で grade 3 以上の有害事象を発現した。
Fischer K[12]（2012）	ドイツ	未治療CLL患者 117 例	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	ベンダムスチン 90 mg/m^2 を各サイクルの day 1, 2 に投与する。	11 例が死亡した。 治療終了後 2 ヵ月までの間に、75 例（64.1%）で grade 3 以上の有害事象を発現した。
Eichhorst B[13]（2016）	ドイツ、オーストリア、スイス、デンマーク、チェコ	未治療CLL患者 564 例 （FCR 群 282 例、BR 群 279 例） （安全性解析集団は、少なくとも 1 回試験治療を受けた 557 例 BR 群 278 例 FCR群279例）	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 0）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	BR 群 ベンダムスチン 90 mg/m^2 を各サイクル day 1, 2 に投与する。 FCR 群 フルダラビン 25 mg/m^2 を各サイクル day 1-3 に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2 を各サイクル day 1-3 に投与する。	重篤な grade 3/4 の有害事象は、BR 群と比較して FCR 群で多く発現した。好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、重篤な感染症は FCR 群で多く発現した。 564 例中 19 例（3%）の死亡が、治療と関連していた（FCR 群 13 例（5%）、BR 群 6 例（2%）。FCR 群の 13 例中 7 例、及び BR 群の 6 例全例が治療に関連した感染症による死亡であった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Michallet AS[14]（2018）	欧州数ヵ国	CLL 患者 357 例（未治療 CLL 患者 241 例、既治療CLL 患者 116 例）	1 サイクルを 4 週間とし、6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 を day 1 に投与する。	R-B 群 ベンダムスチン 未治療例は 90 mg/m^2、既治療例は 70 mg/m^2 を各サイクルの day 1、2 に投与する。 R-Clb 群 クロラムブシル 10 mg/m^2 を各サイクルの day 1-7 に投与する。 6 サイクル終了後に CR に至らない症例は、クロラムブシル単剤投与を CR に達するまで、最高 6 サイクル追加投与する。	安全性解析集団には未治療例と既治療例を含めた。 Grade 3 以上の有害事象は R-Clb 群（64%）と比較して、R-B 群（75%）で多く発現した。この差は主に感染症及び寄生虫症の重篤な有害事象の発現が R-B 群で多かった事によるものであった。 多く見られた gr 3 以上の有害事象は血液及びリンパ系障害（R-B 群 56%、R-Clb 群 47%）であった。 重篤な有害事象は R-B 群の 41%、R-Clb 群の 32%に発現し、そのほとんどは感染症及び寄生虫症であった（R-B 群 19%、R-Clb 群 8%）。 本薬に関連のある有害事象は R-B 群の 81%、R-Clb 群の 73%に発現した。 65 例（R-B 群 30 例、R-Clb 群 35 例）が死亡し、CLL による死亡が 34 例（R-B 群 14 例、R-Clb 群 20 例）、有害事象による死亡が 30 例（R-B 群 16 例、R-Clb 群 14 例）、死因不明が 1 例（R-Clb 群）であった。
Goede V[15]（2014）	26 ヵ国（GCLLSG）	未治療CLL 患者 781 例 （Clb 群 118 例、 R-Clb 群 330 例、 G-Clb 群 333 例） （安全性解析集団は、少なくとも 1 回試験治療を受けた 773 例 Clb 群 116 例 R-Clb 群 321 例 G-Clb 群 336 例）	R-Clb 群のみ 1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 1）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	全群 クロラムブシル 0.5 mg/kg を各サイクル day 1, 15 に投与する。 G-Clb 群のみ オビヌツズマブ 1000 mg を第 1 サイクルは day 1、8、15、第 2 サイクル以降は day 1 のみ投与する。	有害事象は Clb 群が最も発現率が低く、G-Clb 群が最も多かった。 Grade 3/4 の好中球数減少の発現率についても同様の傾向であった。 Grade 3-5 の感染症の発現率は 11-14%であり、3 群間で有意差はなかった。 Grade 3/4 の infusion reaction の発現率は R-Clb 群（12 例、4%）と比較して G-Clb 群（67 例、20%）の方が高く、G-Clb 群では第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion reaction が 20%の症例に発現したが、第 2 サイクル以降は grade 3/4 の infusion reaction は発現しなかった。 Infusion reaction に関連する死亡は認められなかった。 Clb 群及び G-Clb 群と比較して、R-Clb 群では有害事象による治療の早期中止が少なかった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Foà R[16]（2014）	イタリア	未治療CLL患者85例 寛解導入療法で奏効した66例はR維持療法群(34例)と無治療観察群（32例）にランダム割付された。	寛解導入療法 1サイクルを28日間とする。 第3サイクルは375 mg/m²（day 1）、第4サイクルから第8サイクルは500 mg/m²（day 1）投与する。 維持療法 寛解導入療法で奏効し、R維持療法群に割り付けられた症例は、8週間毎に375 mg/m²を12回投与する。	クロラムブシル 1サイクルを28日間とし、8サイクル投与する。 各サイクルのday 1-7に8 mg/m²/dayを投与する。	寛解導入療法 クロラムブシルを1回以上投与した97例のうち、76例（78.4%）が少なくとも1つ以上の有害事象を発現した。重篤な有害事象は17例（17.5%）に19事象発現した。致死的な有害事象は1件（腎不全及び麻痺性イレウス）発現したが、治験薬との関連性は否定された。その他に8件の死亡が寛解導入療法の中止後に発生した。 維持療法 R維持療法群の73.5%、無治療観察群の56.3%に有害事象が認められた（P=0.141） 好中球減少症、感染症の発現率に差はなかった。 重篤な有害事象は8例（12.1%）に10件発現したが、群間に差はなく、本薬に関連する重篤な有害事象は1件（好中球減少症）のみであった。致死的な有害事象は認められなかった。 3例（R維持療法群1例、無治療観察群2例）の死亡が維持療法の中止後に発生した。
Hillmen P[17]（2014）	英国	未治療CLL患者100例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m²（day 1）、第2サイクル以降は500 mg/m²（day 1）投与する。	クロラムブシル 1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 各サイクルのday 1-7に10 mg/m²/dayを投与する。 6サイクル終了後にCRに達していない場合は、さらにCRに達するまで、最大6サイクル追加で投与できる。	有害事象は99%の症例に発現した。Grade 3/4の事象のうち、最も発現率の高かった事象は好中球数減少及びリンパ球数減少（いずれも41%）であった。 重篤な有害事象は39例に57事象発現した。死亡は15例で認められた。 感染症は58例で発煙した。 好中球数減少関連事象の罹患期間中央値は10日間（範囲2-180日間）であり、過半数（58.5%）は完全に回復した。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Byrd JC[25]（2003）	米国	未治療CLL患者104例 （Concurrent群 51例、Sequential群 53例）	Sequential群 フルダラビン治療後、SD以上の効果が得られた症例に対して、375 mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する（地固め療法）。 Concurrent群 1サイクルを28日間として、第1サイクルはday 1、4に375 mg/m^2（最後の7例はday 1に50 mg/m^2、day 3に325 mg/m^2、day 5に375 mg/m^2）、第2-6サイクルはday 1に375 mg/m^{2}を投与する。治療後、SD以上の効果が得られた症例に対して、375 mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する（地固め療法）。	Sequential群、Concurrent群 フルダラビン 1サイクルを28日間として、25 mg/m^{2}を各サイクルのday 1-5に投与する。	Infusion reactionはConcurrent群の100%で発現した。そのほとんどはGrade 1/2であり、第2サイクルに発現したのは2例（4%）のみであり、地固め療法中は発現しなかった。 第1サイクルのday 1に375 mg/m^{2}投与した44例のうち、9例(20%)がGrade 3/4のinfusion reaction発現したが、50 mg/m^{2}に減量した7例はGader 3/4のinfusion reactionを発現しなかった。 Sequential群の地固め療法では、5例（9%）で注入毒性が認められた。そのうち1例（2%）のみ、Grade 3であった。 Grade 3/4の好中球数減少症は両群ともに寛解導入期間に発現していた（Concurrent群76%、Sequential群39%）。 感染症は両群ともに発現し、群間に発現率の差はなかった。
Bowen DA[26]（2007）	米国	CLL患者37例	1サイクルを4週間として、375 mg/m^{2}をday 1, 8, 15, 22に投与する。	メチルプレドニゾロン 1 g/m^{2}をday 1-5に投与する。	第1サイクル治療中に11例（29%）で感染症を発現した。 第1サイクル治療中に死亡した5例（14%）は全て感染症による死亡であった。
Castro JE[3]（2009）	米国	未治療CLL患者28例	1サイクルを4週間として、3サイクル投与する。第1サイクルは2日間分割投与とする。 グループ1（16例）は375 mg/m^{2}を1週間間隔で合計12回投与する。 グループ2（12例）は750 mg/m^{2}を9回投与する。グループ2Aは各サイクルの最初の3日間投与し、グループ2Bは第1サイクルでは1週間毎に3回投与し、第2、3サイクルは3日間投与する。	メチルプレドニゾロン 各サイクルのday 1-3に1 g/m^{2}ずつ投与する。	主な毒性は倦怠感、高血糖、副鼻腔炎、消化不良であった。高血糖は、メチルプレドニゾロン投与中のみ認められた。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Chanan-Khan A[18]（2016）	21 ヵ国	既治療CLL/SLL 患者 578 例 （IBR 群 289 例、BR 群 289 例）	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 1）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	イブルチニブ IBR 群のみ、第 1 サイクルの開始時から、420 mg/day を増悪又は有害事象により投与できなくなるまで最高 6 サイクル投与する。 BR 群にはプラセボを投与する。 ベンダムスチン 第 1 サイクルの day 2-3、及び第 2 サイクル以降の day 1-2 に 70 mg/m^2 を投与する。	Grade 3-4 の有害事象発現率は両群で同等であり、IBR 群 287 例中 222 例（77%）、BR 群 287 例中 212 例（74%）であった。 重篤な有害事象は IBR 群の 150 例（52%）、BR 群の 125 例（44%）に発現した。 治療に関連する有害事象による死亡は両群で同等であった（IBR 群 19 例,BR 群 18 例）。 感染症発現率は両群で同等であった（IBR 群 202 例（70%）、BR 群 201 例（70%））。 二次癌の発現率も両群で同等であった（IBR 群24 例(8%)、BR 群23 例(8%)）。
Furman RR[27]（2014）	欧米	既治療CLL 患者 220 例 （イデラリシブ群 110 例、プラセボ群 110 例）	375 mg/m^2 を投与し、その後は 500 mg/m^2 を 2 週間間隔で 4 回投与し、さらにその後 4 週間間隔で 3 回投与する。	イデラリシブ イデラリシブ群のみ、150 mg を 1 日 2 回投与する。 プラセボ群にはプラセボを投与する。	90%以上の症例で有害事象が認められたが、ほとんどは grade 2 以下であった。 重篤な有害事象を 1 つ以上発現した症例はイデラリシブ群 44 例（40%）、プラセボ群 37 例（35%）であった。 治験薬投与中止に至る有害事象は、イデラリシブ群の 9 例（8%）、プラセボ群の 11 例（10%）に認められた。
Zelenetz AD[19]（2017）	19 ヵ国	既治療CLL 患者 416 例 （IBR 群 207 例、BR 群 209 例）	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル繰り返す。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2（day 1）、第2サイクル以降は 500 mg/m^2（day 1）投与する。	イデラリシブ IBR 群のみ、150 mg を 1 日 2 回経口投与する。増悪、死亡、毒性等が発生するまで継続する。 BR 群にはプラセボを投与する。 ベンダムスチン 各サイクルの day 1-2 に 70 mg/m^2 を投与する。最高 6 サイクル繰り返す。	感染症発現率は、IBR 群 69% vs. BR 群 59%で、IBR 群の方が高かった。 重篤な有害事象は、IBR 群は 207 例中 140 例（68%）、BR 群は 209 例中 92 例（44%）で発現した。 IBR 群の 207 例中 43 例（21%）、BR 群の 209 例中 59 例（28%）が死亡した。
Badoux XC[28]（2013）	米国	既治療CLL 患者 59 例	1 サイクルを 28 日間とする。 第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を day 1、8、15、22 に投与し、その後は 3～12 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を投与する。	レナリドマイド 第 1 サイクルの day 9 から 10 mg/day を開始する。 12 サイクルまでの投与を予定するが、効果が認められ、投与継続可能な場合はその後も継続する。	治療サイクル数の中央値は 15 サイクルであった。 主な grade 3/4 の血液毒性は好中球減少症であり、73%の症例で認められた。 9 例（15%）が grade 3/4 の感染を経験した。 他の grade 3/4 の非血液毒性は、grade 3 の倦怠感が 8 例（14%）で認められた。1 例で grade 3 の TLS が治療開始時に認められた。 5 例がリヒター転化を認めた。 4 例で二次癌が試験期間中に発現した。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Ujjani C[22]（2018）	米国	既治療CLL患者12例	1サイクルを28日間とする。 第1サイクルから第6サイクルのday 1に375 mg/m^{2}投与する。	レナリドマイド 3+3漸増デザイン コホート毎の用量（5、10、15mg）を第1サイクルから第12サイクルのday 1からday 21まで投与する。 イブルチニブ day 1から420 mg/dayを増悪または忍容性がなくなるまで投与する。	Grade 3/4の主な有害事象は感染症（25%）であった。 Grade 3/4の主な血液毒性は好中球減少症（67%）、血小板減少症（17%）であった。 遷延性のgrade 4の好中球減少症は全コホートで発現した。 重篤な有害事象は好中球減少症（5例）、発熱（2例）、腹痛（2例）、発熱性好中球減少症（1例）、心房細動（1例）、下痢（1例）、溶血性貧血（1例）、アスペルギルス肺炎（1例）、発疹（1例）、腫瘍崩壊症候群（1例）、尿路感染（1例）、蜂巣炎（1例）、心不全（1例）であった。
Lamanna N[23]（2006）	米国	既治療のCLL又はB細胞性腫瘍の患者46例 うち、CLL患者32例	1サイクルを3週間とし、第3サイクル終了後にPRに達していない場合は治験中止とし、PR以上に達していた場合は第6サイクルまで治療を継続する。 各サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	ペントスタチン 各サイクルのday 1に4 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}を投与する。	忍容性が認められた。 Grade 3/4の感染症は9例（28%）に認められた。他の関連性のあるgrade 3/4の有害事象は、grade 3の悪心の1件のみであった。
Kay NE[29]（2007）	米国	未治療CLL患者64例	1サイクルを21日間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルは、day 1に100 mg/m^2、day 3, 5に375 mg/m^{2}投与する。第2サイクル以降は、各サイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	ペントスタチン 各サイクルのday 1に2 mg/m^{2}を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}を投与する。	34例がgrade 3/4の血液毒性を発現し、また28例がgrade 3以上の非血液毒性を発現した。
Seymour JF[20]（2017）	米国、オーストラリア	既治療CLL/SLL患者49例 うち、CLL患者48例	ベネトクラクスが目標用量に達してから1週間後から、1ヵ月間隔で6回投与する。 1ヵ月目は375 mg/m^2、2-6ヵ月目は500 mg/m^{2}を投与する。	ベネトクラクス 1週間毎に用量を段階的に上げるスケジュールで毎日投与する。 コホート1-2は50 mgから、その後のコホートは20 mgからスタートする。最高用量は200 mgから600 mgでデザインされた。	Grade 3/4の有害事象は37例（76%）に発現し、そのほとんどは末梢血中血球減少（好中球数減少症が26例（53%））であった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(1)　欧米のガイドラインで推奨されている本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Seymour JF[21]（2018）	20 ヵ国	既治療CLL患者389例 （V-R群194例、B-R群195例）	1サイクルを28日として、第1サイクルは375 mg/m²、第2-6サイクルは500 mg/m²を各サイクルのday 1に投与する。投与サイクルは6回とする。V-R群はベネトクラクスが目標用量に達した後に第1サイクルを開始する。	ベネトクラクス（V-R群のみ） 5週間のスケジュールで、20 mg/dayから400 mg/dayまで、用量を漸増する。400 mg/dayまで増量した後は、400 mg/dayを2年間投与継続する。 ベンダムスチン（B-R群のみ） 各サイクルのday 1, 2に70 mg/m²を投与する。投与サイクルは6回とする。	Grade 3/4の有害事象はV-R群の82.0%、B-R群の70.2%に認められた。 重篤な有害事象の発現率は2群間で同等であった。 死亡に至った有害事象は、V-R群の5.2%、B-R群の5.9%に認められた。

略語：　CLL, 慢性リンパ性白血病; GCLLSG, ドイツCLL研究グループ; CR, 完全奏効; SD, 不変; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; TLS, 腫瘍崩壊症候群。

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[30]（2004）	ポーランド	既治療の低悪性度NHLまたはB細胞性CLL患者26例 うち、B-CLL患者15例	375 mg/m²を各サイクルのday 1に投与する。	クラドリビン 0.12 mg/kg/dayを各サイクルのday 2-6に投与する。	リツキシマブ過敏症（発熱、悪寒、発疹、低血圧）が主な毒性であり、9例（34.6%）で認められ、ほとんどは最初の投与の際に認められた。 奏効しなかった6例が増悪により死亡したが、治療関連の死亡は認められなかった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[31]（2006）	ポーランド	既治療の低悪性度 NHL 又は B 細胞性 CLL 患者 54 例 うち、B-CLL 患者 33 例	1 サイクルを 4 週間とする。 375 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に投与する。	RC レジメン クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-6 に投与する。 RCC レジメン クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。	リツキシマブ過敏症（発熱、悪寒、発疹、低血圧）が主な毒性であり、19 例（35%）で認められ、ほとんどは最初の投与の際に認められた。 Grade 3/4 の感染症は 11 例（20%）に認められた。 奏効しなかった 6 例が増悪により死亡したが、治療関連の死亡は認められなかった。
Robak T[32]（2007）	ポーランド	既治療の CLL 患者 46 例 （RC 群 18 例、RCC 群 28 例）	1 サイクルを 28 日間とする。 RCC 群、RC 群ともに、375 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に投与する。	RCC 群（28 例） クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m^2/day を各サイクルの day 2-4 に投与する。 RC 群（18 例） クラドリビン 0.12 mg/kg/day を各サイクルの day 2-6 に投与する。	リツキシマブ過敏症（発熱、悪寒、発疹、低血圧）が主な毒性であり、16 例（33%）で認められ、ほとんどは最初の投与の際に認められた。 Grade 3/4 の感染症は 10 例（20%）に認められた。 重篤な肺炎が 8 件発現した。 11 例が死亡したが、そのうち 10 例は非奏効例であった。
Bertazzoni P[33]（2010）	イタリア	未治療又は既治療の CLL 又は SLL 患者 42 例 うち、CLL 患者 28 例	1 サイクルを 4 週間とし、4 サイクル投与する。 375 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に投与する。	クラドリビン（皮下注） 0.1 mg/kg を各サイクルの day 2-6 に投与する。	重篤な好中球減少症が 7 例に発現した（Grade 4 が 2 例、grade 3 が 5 例）。 肝毒性は 8 例に認められた。 肺炎を 4 例に認めたが、いずれも重篤化せずに速やかに回復した。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Robak T[34]（2018）	ポーランド、ベラルーシ	未治療CLL患者97例 寛解導入療法後にPR又はCRが認められた66例が無治療観察群（33例）と維持療法群（33例）に割り付けられた。	4週間を1サイクルとし、6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m²、第2サイクル以降は500 mg/m²をday 1に投与する。 寛解導入療法後にPR又はCRを認め、維持療法群に割り付けられた症例は、最終寛解導入療法投与日から12週間後から、12週間毎に8回375 mg/m²を投与した。	クラドリビン 0.12 mg/kg/dayを各サイクルのday 2-4に投与する。 シクロホスファミド 250 mg/m²/dayを各サイクルのday 2-4に投与する。	安全性解析集団の124例において、76件の重篤な有害事象が認められた。うち32件は寛解導入期間、14件が維持療法群、30件が無治療観察群であった。19例が死亡し、内訳は維持療法群1例、無治療観察群18例であった。ITTでは、199件のgrade 3/4の有害事象が認められた。
Howard DR[35]（2017）	英国	未治療CLL患者200例 （FCM-miniR群100例、FCR群100例）	1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 FCM-miniR群 100 mgを各サイクルのday 1に投与する。 FCR群 第1サイクルは375 mg/m²、第2サイクル以降は500 mg/m²をday 1に投与する。	ミトキサントロン FCM-miniR群のみ、6 mg/m²を各サイクルのday 1に投与する。 フルダラビン（経口） 24 mg/m²/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。 シクロホスファミド（経口） 150 mg/m²/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。	104例（52.5%）に183件の重篤な有害事象が認められた（FCR群49.0%、FCM-miniR群58.2%）。 89例（44.9%）に145件の重篤な有害反応が認められた（FCR群41例（41%）62件、FCM-miniR群39例（49.4%）67件）。 最も多く報告された重篤な有害反応は感染症及び寄生虫症であり、62.1%で認められた。 4年間の追跡で、26例（13.1%）で二次癌が認められた（FCR群13例（13.0%）、FCM-miniR群12例（15.2%）、FCM-miniR/FCR群1例（5.3%））。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Munir T[36]（2017）	英国	未治療CLL患者215例 （FCM-R群108例、FCR群107例）	1サイクルを28日間とし、6サイクル投与する。 第1サイクルは375 mg/m²、第2サイクル以降は500 mg/m²をday 1に投与する。 リンパ球数が25×109/Lを超える場合は、day 1に100 mg、day 2に残りを投与した。	ミトキサントロン FCM-R群のみ、6 mg/m²を各サイクルのday 1に投与する。 フルダラビン（経口） 24 mg/m²/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。 シクロホスファミド（経口） 150 mg/m²/dayを各サイクルのday 1-5に投与する。	97例(45.8%)に156件の重篤な有害事象が認められた(FCR群41.9%,FCM-R群49.5%) 76例（35.8%）に116件の重篤な有害反応が認められた（FCR群36例（34.3%）55件、FCM-R群40例（37.4%）61件）。 最も多く報告された重篤な有害反応は感染症及び寄生虫症であり、65.5%で認められた。 全事象の有害事象は2914件報告され、そのうち468件（16.1%）がgrade 3以上であった（FCR群222件、FCM-R群246件） 5年間の追跡で、39例（18.4%）で二次癌が認められた（FCR群19例（18.1%）、FCM-R群20例（18.7%）。
Tsimberidou AM[37]（2008）	米国	リヒター症候群又はフルダラビン抵抗性CLL患者50例 うち、既治療CLL患者30例	1コースを4週間とし、最大6コース投与する。 第1コースのday 3及び以降のコースのday 1に375 mg/m²を投与する。	OFAR療法 オキサリプラチン I相試験では、3つの用量コホートで、それぞれ17.5, 20, 25 mg/m²/dayを、II相試験では25 mg/m²/dayを、各コースのday 1-4に投与する。 フルダラビン 各コースのday 2-3に30 mg/m²を投与する。 シタラビン 各コースのday 2-3に1 g/m²を投与する。 ペグフィルグラスチム 6 mgをday 6に投与する。	Grade 3/4の好中球数減少症又は血小板数減少症を多くの症例で認めた。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Tsimberidou AM[38]（2013）	米国	リヒター症候群、前リンパ球性白血病、又は再発・難治性CLL患者102例 うち、CLL患者67例	1サイクルを4週間とし、最大6サイクル投与する。 第1サイクルのday 3及び以降のサイクルのday 1に375 mg/m^{2}を投与する。	OFAR療法 オキサリプラチン 30 mg/m^{2}を、各サイクルのday 1-4に投与する。 フルダラビン 30 mg/m^2/dayを投与する。 シタラビン 0.5 g/m^2/dayを投与する。 フルダラビン及びシタラビンの投与日数は、第I相試験でday 2から2日間～4日間にコホート分けされ、第II相試験では、3日間（各サイクルのday 2-4）が選択された。 ペグフィルグラスチム 6 mgをday 6に投与する。	第I相試験では、2日間、3日間コホートではgrade 3/4の血球減少は認められたもののDLTは認められず、4日間コホートでは、3例全例でgrade 4の好中球減少、血小板数減少を認め、更に1例でgrade 4の下痢を、また別の1例でgrade 4の好中球減少性敗血病を発現したため、3日間投与が第II相の投与スケジュールとして選択された。
Woyach JA[39]（2009）	米国	既治療CLL/SLL患者36例	week 2-5に、1週間間隔で3回、375 mg/m^{2}を投与する。初回の投与は100 mgとする。	エタネルセプト 25 mgを1週間に2回、week 1-5に皮下注投与する。3回目の投与は、本薬の初回投与の1時間前に投与する。	有害事象は、治療を中止した3例を除き、軽度であった。本薬治療に関連する有害事象は、infusion reaction及び血液毒性が多かった。Infusion reactionは39%の症例で発現したが、いずれもgr 1/2であった。血液毒性は、過去の本薬治療で観察されたものと同様であった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Byrd JC[4]（2010）	米国	既治療CLL患者31例	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 コホート1、コホート2ともに、第1サイクルのday 1に50 mg/m²、day 3に325 mg/m²を投与する。第2-6サイクルはday 1に500 mg/m²を投与する。	ルミリキシマブ コホート1 第1サイクルのday 2に50 mg/m²、day 4に325 mg/m²を投与する。第2-6サイクルはday 1に375 mg/m²を投与する。 コホート2 第1サイクルのday 2に50 mg/m²、day 4に450 mg/m²を投与する。第2-6サイクルはday 1に500 mg/m²を投与する。 フルダラビン 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に25 mg/m²を投与する。 シクロホスファミド 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に250 mg/m²を投与する。	治療に関連する有害事象は、grade 3が8例（26%）、grade 4が12例（39%）発現した。治療期間中にgrade 3の感染症が3件発現した。
Awan FT[40]（2014）	欧米22ヵ国	既治療CLL患者627例 （FCR+L群316例、FCR群311例）	1サイクルを28日間とし、最高6サイクル投与する。 第1サイクルはday 1に50 mg/m²、day 3に450 mg/m²を投与し、第2-6サイクルはday 1に500 mg/m²を投与する。	ルミリキシマブ FCR+L群のみ、投与する。 第1サイクルはday 2に50 mg/m²、day 4に450 mg/m²投与し、第2-6サイクルはday 1に500 mg/m²投与する。 フルダラビン 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に25 mg/m²を投与する。 シクロホスファミド 第1サイクルはday 2-4に、第2-6サイクルはday 1-3に250 mg/m²を投与する。	603例（98%）で有害事象を認めた。 遷延性（28日以上継続）の血球減少の発現率がFCR+L群でわずかに多い傾向があった。 また、TLSの発現率もFCR+L群（6例、2%）でFCR群（2例、<1%）よりもわずかに多い傾向があった。 重篤な有害事象の発現率は両群で同等であった。 244例(40%)が治療に関連のある重篤な有害事象を発現し、FCR+L群は125例（40%）、FCR群は119例（39%）であった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Lanasa MC[41]（2012）	米国	未治療又は既治療のCLL患者 20 例	1 サイクルを 28 日間とし、最高 6 サイクル投与する。 Day 2 に 375 mg/m^2 を投与する。	セネルセン day 1-4 に 2.4 mg/kg/day を継続投与する。 フルダラビン day 2-4 に 25 mg/m^2 を投与する。 シクロホスファミド day 2-4 に 250 mg/m^2 を投与する。	血液毒性、特に好中球数減少及び血小板数減少が多く発現し、重篤な有害事象の多くを占めた。 致死的な有害事象は 2 例に認められた。
Jain P[42]（2014）	米国	既治療CLL患者 62 例 （ヒストリカルコントロールとして、FCR 療法を行った 205 例と比較している。）	第 1 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を、第 2-6 サイクルの day 1 に 500 mg/m^2 を投与する。	ベバシズマブ 第 1 サイクルの day 3、第 2-6 サイクルの day 2 に 10 mg/kg 投与する。 フルダラビン 第 1 サイクルの day 2-4、第 2-6 サイクルの day 1-3 に 25 mg/m^2 投与する。 シクロホスファミド 第 1 サイクルの day 2-4、第 2-6 サイクルの day 1-3 に 250 mg/m^2 投与する。	Grade 3/4 の有害事象の発現率は、ヒストリカルコントロールと同等であった。
Kay NE[43]（2016）	米国	未治療CLL患者 65 例 （PCR-B 群 33 例、PCR 群 32 例）	1 サイクルを 21 日間とし、6 サイクル投与する。 第 1 サイクルの day 1 に 100 mg を、day 2 に 375 mg/m^2 を投与する。 第 2-6 サイクルは day 1 に 375 mg/m^2 投与する。	ベバシズマブ PCR-B 群のみ、投与する。 各サイクルの day 1 及び第 6 サイクルの day 22、43 に 15 mg/kg を投与する。 ペントスタチン 各サイクルの day 1 に 2 mg/m^2 を投与する。 シクロホスファミド 各サイクルの day 1 に 600 mg/m^2 を投与する。	PCR-B 群の 23 例（69.7%）、PCR 群の 14 例（44%）で少なくとも 1 つ以上の grade 3 以上の治療と関連のある有害事象を発現した。 PCR-B 群の 9 例（27.3%）、PCR 群の 5 例（15.6%）で少なくとも 1 つ以上の grade 4 以上の治療と関連のある有害事象を発現した。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Fabre C[44]（2014）	フランス	既治療 CLL/SLL 患者 5 例	1 サイクルを 28 日間とする。 第 1 サイクルの day 1, 8, 15, 22、及び第 3-13 サイクルの day 1 に 375 mg/m^2 を投与する。	dinaciclib 第 2-13 サイクルの day 1, 8, 15 に投与する。 Level 1 第 2 サイクルの day 1 は 7 mg/m^2、その後は 10 mg/m^2 を投与する。 Level 2 第 2 サイクルの day 1 は 7 mg/m^2、day 8 は 10 mg/m^2、day 15 は 14 mg/m^2 を投与する。	全例で治療に関連する有害事象を認め、重篤な有害事象は 4 例で認められたが、治療に関連する有害事象により治験を中止した症例はいなかった。
Zent CS[45]（2015）	米国	未治療 CLL 患者 20 例 （dose level 0 3 例、dose level 1 3 例、dose level 2 14 例）	Day 10 から、1 週間間隔で 4 回、375 mg/m^2 を投与する。	PGG beta glucan day 1, 5, 10, 17, 24, 31 に投与する。 dose level 0：1 mg/kg dose level 1：2 mg/kg dose level 2：4 mg/kg アレムツズマブ day 3-5 に 3-10-30 mg/day に用量漸増投与し、その後は day 8 から 4 週間、週に 3 回 30 mg 投与する。	grade 3/4 の治療と関連のある有害事象は 3 件認められた。
Roberts AW[46]（2015）	米国、オーストラリア	CD20 陽性リンパ球増殖性疾患患者 29 例 うち、CLL/SLL 患者 5 例	第 1 週の day 1 より、1 週間間隔で 375 mg/m^2 を 4 回投与する。	ナビトクラクス week 0 に 1 週間、導入コースとして 150 mg/day を投与し、その後 week 1 の day 2 より、コホート毎に 200，250，325 mg を投与する。	15 例に 37 事象の感染症が発現した。感染症の発現率は 1.3/人年であり、grade 3 以上の感染症では 0.14/人年であった。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(2)　欧米のガイドラインで推奨されている薬剤以外の新規化合物と本薬の併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
Kipps TJ[5]（2015）	9 ヵ国	未治療CLL 患者 118 例 （Arm A（本薬単剤）40 例 Arm B（本薬+ナビトクラクス 12 週間）38 例 Arm C（本薬+ナビトクラクス PD まで）40 例）	Arm A、B、C ともに、1 週目に 375 mg/m^2、2-8 週目に 500 mg/m^2 を投与する。	ナビトクラクス Arm A 投与しない Arm B 100 mg/day を 1 週間投与後、250 mg/day を 12 週間投与する。 Arm C 100 mg/day を 1 週間投与後、250 mg/day を増悪又は毒性発現まで投与する。	Grade 3 以上の有害事象の発現率は、Arm B、C と比較して、Arm A で少なかった。 重篤な有害事象の発現率は、Arm A、B、C それぞれ 13%（5 例）、13%（5 例）、10%（4 例）であった。 Arm A と Arm B で grade 5 の有害事象を 1 例（3%）ずつ認めた。
Awan FT[48]（2016）	米国	既治療 iNHL、MCL、又は CLL 患者 37 例 うち、CLL 患者 23 例 （Arm A 16 例、Arm B 21 例）	Arm A 1 サイクルを 28 日間として、2 サイクル投与する。375 mg/m^2 を day 1, 8, 15, 22 に投与する。 Arm B1 （NHL 及び MCL のみのため省略） Arm B2 （全例 CLL 患者 12 例） 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは 375 mg/m^2、第 2-6 サイクルは 500 mg/m^2 を day 1 に投与する。	ボクスタリシブ Arm A、B ともに、30 mg 又は 50 mg を 1 日 2 回投与する。 ベンダムスチン Arm B のみ投与する。 Arm B1 （NHL 及び MCL のみのため省略） Arm B2 各サイクルの day 1, 2 に 70 mg/m^2 を投与する。	23 例（62.2%）が重篤な有害事象を発現した。 8 例が死亡し、うち 4 例が増悪による死亡であった。

略語：　CLL, 慢性リンパ性白血病; CR, 完全奏効; DLT, 用量制限毒性; ITT, 治療群に割り付けられた全症例を対象とした解析集団; NHL, 非ホジキンリンパ腫; PR, 部分奏効; SD, 不変; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; TLS, 腫瘍崩壊症候群。

付録 2.7.4.7-2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する文献報告の治療方法及び安全性の一覧（続き）

(3)　本邦における本薬との併用療法に関する文献報告

著者名（報告年）	国	対象症例	用法・用量		安全性
			本薬	併用薬剤	
足立陽子[50]（2005）	日本	未治療CLL患者2例	375 mg/m^{2}をクラドリビン投与開始から1週間後に投与、4週間毎に繰り返した。 症例1：6コース 症例2：3コース	クラドリビン 0.12 mg/kg/日を3～5回投与を1コースとして、4週毎に繰り返した。 シクロホスファミド 症例1のみ、1コース目のみ、600 mg/m^{2}を投与した。 プレドニゾロン 症例1のみ、50 mg/m^{2}を各コース投与した。	2例とも、リンパ球減少が認められた。
甲斐恵子[52]（2015）	日本	既治療CLL患者1例	BR療法	ベンダムスチン 詳細不明	大きな副作用もなく、BR療法を施行し得た。

略語：　CLL, 慢性リンパ性白血病; BR, ベンダムスチン塩酸塩及び本薬。

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）

2.7.5　参考文献

全薬工業株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5　参考文献

1) National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Guidelins Version 5.2018, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Available from: http://www.nccn.org/index.asp [cited 2018 May 30]
2) 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.
3) Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2009; 23(10): 1779-1789.
4) Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, et al. Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2010; 115(3): 489-495.
5) Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, et al. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2015; 56(10): 2826-2833.
6) 再発・再燃又は治療抵抗性 Indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の臨床第 II 相試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-2）治験総括報告書. 平成 12 年 4 月 20 日.
7) Almasri NM, Duque RE, Iturraspe J, et al. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 1992; 40: 259-263.
8) Manshouri T, Do KA, Wang X, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. Blood. 2003; 101: 2507-2513.
9) 一般社団法人 日本血液学会. 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]
10) 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.
11) Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011; 29(26): 3559-3566.
12) Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012; 30(26): 3209-3216.
13) Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 928-942.
14) Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018; 103(4): 698-706.
15) Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014; 370(12): 1101-1110.

16) Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol. 2014; 89(5): 480-486.
17) Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol. 2014; 32(12): 1236-1241.
18) Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016; 17(2): 200-211.
19) Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 297-311.
20) Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2017; 18(2): 230-240.
21) Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(12): 1107-1120.
22) Ujjani C, Wang H, Skarbnik A, et al. A phase 1 study of lenalidomide and ibrutinib in combination with rituximab in relapsed and refractory CLL. Blood Adv. 2018; 2(7): 762-768.
23) Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab is an Active, Well-Tolerated Regimen for Patients With Previously Ttreated Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2006; 24(10): 1575-1581.
24) Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer. 2010; 116(10): 2360-2365.
25) Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood. 2003; 101(1): 6-14.
26) Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leuk Lymphoma. 2007; 48(12): 2412-2417.
27) Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2014; 370(11): 997-1007.
28) Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2013; 31(5): 584-591.
29) Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2007; 109(2): 405-411.
30) Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, et al. Rituximab Followed by Cladribine in the Treatment of Heavily Pretreated Patients with Indolent Lymphoid Malignancies. Leuk Lymphoma. 2004; 45(5): 937-944.
31) Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab Combined With Cladribine or With Cladribine and Cyclophosphamide in Heavily Pretreated Patients With Indolent Lymphoproliferative Disorders and Mantle Cell Lymphoma. Cancer. 2006; 107(7): 1542-1550.

32) Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol. 2007; 79(2): 107-113.
33) Bertazzoni P, Rabascio C, Gigli F, et al. Rituximab and subcutaneous cladribine in chronic lymphocytic leukemia for newly diagnosed and relapsed patients. Leuk Lymphoma. 2010; 51(8): 1485-1493.
34) Robak T, Błoński J, Skotnicki AB, et al. Rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) induction with rituximab maintenance in chronic lymphocytic leukemia: PALG - CLL4 (ML21283) trial. Eur J Haematol. 2018; 100(5): 465-474.
35) Howard DR, Munir T, McParland L, et al. Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL. Leukemia. 2017; 31(11): 2416-2425.
36) Munir T, Howard DR, McParland L, et al. Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. Leukemia. 2017; 31(10): 2085-2093.
37) Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in patients with Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2008; 26(2): 196-203.
38) Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II Clinical Trial of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Therapy in Aggressive Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Richter Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13(5): 568-574.
39) Woyach JA, Lin TS, Lucas MS, et al. A phase I/II study of rituximab and etanercept in patients with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Leukemia. 2009; 23(5): 912-918.
40) Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, et al. A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2014; 167(4): 466-477.
41) Lanasa MC, Davis PH, Datto M, et al. Phase II study of cenersen, an antisense inhibitor of p53, in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2012; 53(2): 218-224.
42) Jain P, Lee HJ, Qiao W, et al. FCR and bevacizumab treatment in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2014; 120(22): 3494-3501.
43) Kay NE, Strati P, LaPlant BR, et al. A randomized phase II trial comparing chemoimmunotherapy with or without bevacizumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2016; 7(48): 78269-78280.
44) Fabre C, Gobbi M, Ezzili C, et al. Clinical study of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib in combination with rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(5): 1057-1064.
45) Zent CS, Call TG, Bowen DA, et al. Early treatment of high risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab, rituximab and poly-(1-6)-beta-glucotriosyl-(1-3)-beta-glucopyranose beta-glucan is well tolerated and achieves high complete remission rates. Leuk Lymphoma. 2015; 56(8): 2373-2378.
46) Roberts AW, Advani RH, Kahl BS, et al. Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of the BCL2 inhibitor navitoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory CD20+ lymphoid malignancies. Br J Haematol. 2015; 170(5): 669-678.
47) Brown JR, Tesar B, Yu L, et al. Obatoclax in combination with fludarabine and rituximab is well-tolerated and shows promising clinical activity in relapsed chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2015; 56(12): 3336-3342.

48) Awan FT, Gore L, Gao L, et al. Phase Ib trial of the PI3K/mTOR inhibitor voxtalisib (SAR245409) in combination with chemoimmunotherapy in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Br J Haematol. 2016; 175(1): 55-65.
49) Larsen JT, Shanafelt TD, Leis JF, et al. Akt inhibitor MK-2206 in combination with bendamustine and rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results from the N1087 alliance study. Am J Hematol. 2017; 92(8): 759-763.
50) 足立陽子. CD5 陰性慢性リンパ性白血病,非ホジキンリンパ腫に対する cladribine と rituximab 併用療法―4 例の使用経験―. 新薬と臨床. 2005; 54(10): 1332-1341.
51) 頼晋也, 辰巳陽一, 口分田貴裕ら. 特異な臨床経過を示した若年発症慢性リンパ性白血病の一例. 日本リンパ網内系学会会誌. 2010; 50: 123.
52) 甲斐恵子, 式田康人, 久野芳裕ら. 単クローン性γグロブリン血症を伴った慢性リンパ性白血病に対し,先行的に DFPP を行うことにより安全に Bendamustine+ Rituximab(BR)療法を施行し得た一例. 日本透析医学会雑誌. 2015; 48(Supplement 1): 487.

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
DFS	disease free survival	無病生存期間
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
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
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
nPR	nodular partial remission	結節性部分奏効
NR	not reached.	未到達
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	増悪
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PPS	per protocol set	評価可能症例を対象とした解析集団
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

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　CLL8 試験の概要 5
2.7.6.2　REACH 試験の概要 8
2.7.6.3　IDEC-C2B8-CL1 試験の概要 11

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　海外臨床第 III 相試験及び国内臨床第 II 相試験（評価資料）

試験番号 （国内・海外）	相	試験 デザイン	試験の目的	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	B 細胞性 CLL 患者の初回治療として、FC 療法と比較し、FCR 療法の有用性を検証する。	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 CLL 患者の治療において、FC 療法と比較して FCR 療法を実施する場合、無増悪生存期間について、臨床的な統計学的優位性を検証する。	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 陽性の B 細胞性 CLL 患者を対象として、FCR 療法を行い、その忍容性と安全性、及び有効性を確認する。	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。

2.7.6.1　CLL8 試験の概要

<table>
<tr><td>治験課題名（国）</td><td>Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia.（ML17102、CLL8）（欧州他）
（未治療慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対する、フルダラビン、シクロホスファミドとリツキシマブ （FCR）の免疫化学療法とフルダラビンとシクロホスファミド （FC）のみの化学療法を比較する臨床第Ⅲ相試験）</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>11 ヵ国、190 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2003 年 7 月 21 日～2008 年 7 月 4 日</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
・ 未治療 CLL 患者に対する FCR 療法と FC 療法の臨床的有効性を比較する。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とする。
副次的目的：
・ 以下の項目について、評価する。
　・ 無イベント生存期間（EFS）
　・ 全生存期間（OS）
　・ 無病生存期間（DFS）
　・ 奏効期間
　・ CLL に対する新たな治療開始または死亡までの期間
　・ 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時間
　・ 治療に関連する有害事象の割合
　・ 医療経済効果
　・ 生活の質（QOL）</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1:1）臨床第 III 相試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>817 例
<table>
<tr><td></td><td>ITT</td><td>SAP</td></tr>
<tr><td>FC 群</td><td>407 例</td><td>396 例</td></tr>
<tr><td>FCR 群</td><td>403 例</td><td>397 例</td></tr>
</table>
ITT, Intent-To-Treat population, ランダム割り付けされた全ての患者集団。
SAP, safety analysis population. 治験薬を少なくとも 1 回投与された患者集団。</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>18 歳以上で Binet 分類 B 又は C（プロトコル改訂＃1 までは A も可）の、未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者</td></tr>
<tr><td>治療法</td><td>FC 群と FCR 群に 1：1 でランダムに割付ける。
　両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、FC 療法を最大 6 サイクル繰り返し、FCR 群のみ、リツキシマブを追加で投与する。各薬剤の投与量は以下のとおり。
(1) リツキシマブ（FCR 群のみ）
　第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 0 に点滴静注する。
　第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。
(2) フルダラビンリン酸エステル
　25 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。
(3) シクロホスファミド水和物
　無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。</td></tr>
</table>

有効性の結果：

FC 療法にリツシマブを追加することにより、主要評価項目である PFS は有意に改善した。有意水準α=0.05 において、OS、EFS、奏効期間、CLL に対する新たな治療開始または死亡までの期間、奏効率を含む多くの副次的評価項目で有意な改善が認められた。

表 1　全有効性のまとめ（カットオフ 2007 年 7 月 4 日；ITT）

評価項目	**FC 群（N=407）**	**FCR 群（N=403）**
PFS		
中央値（ヵ月）	32.2	39.8
p 値（Log-Rank test）	p < 0.0001	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.56 [0.43; 0.72], p < 0.0001	
OS		
中央値（ヵ月）	NR	NR
p 値（Log-Rank test）	p = 0.0427	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.64 [0.41; 1.00], p = 0.0487	
EFS		
中央値（ヵ月）	31.1	39.8
p 値（Log-Rank test）	p < 0.0001	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.55 [0.43; 0.70], p < 0.0001	
治療終了時の奏効率	72.7%	86.1%
完全奏効（CR）	17.2%	36.0%
部分奏効/結節性部分奏効（PR/nPR）	55.5%	50.1%
不変（SD）	7.6%	4.7%
増悪（PD）	7.6%	3.5%
追跡不能	12.0%	5.7%
DFS[a]		
中央値（ヵ月）	NR	NR
p 値（Log-Rank test）	p = 0.7882	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.93 [0.44; 1.96], p = 0.8566	
奏効期間[b]		
中央値（ヵ月）	34.7	40.2
p 値（Log-Rank test）	p = 0.004	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.61 [0.43; 0.85], p < 0.0036	
CLL に対する新たな治療開始または死亡までの期間		
中央値（ヵ月）	NR	NR
p 値（Log-Rank test）	p < 0.0052	
調整ハザード比[95%信頼区間]p 値（Wald test）	0.65 [0.47; 0.90], p = 0.0082	

NR, not reached.

a 最良効果が CR と評価された症例を対象

b 最良効果が CR、nPR 又は PR と評価された症例を対象

安全性の結果：

Grade 3 又は 4 の有害事象を少なくとも 1 事象以上発現した症例の割合及び重篤な有害事象の発現割合は、FCR 群で多かった（表 2）。リツキシマブの infusion reaction の発現により、初回投与から 1 日以内の有害事象発現割合も FCR 群で多かった。FC 群と比較して、FCR 群でより多くの grade 3 又は 4 の好中球数減少及び発熱性好中球減少症が認められた。一方、治験期間中に死亡した症例については、FC 群で治療に関連すると判断された死亡が多かった。

結論として、CLL 患者におけるリツキシマブの安全性プロファイルは予想された安全性プロファイルと一致しており、新たなリツキシマブに関連する安全性シグナルは本試験では認められなかった。

表 2　有害事象の概要（SAP）

	症例数（%）	
	FC 群 (N = 396)	FCR 群 (N = 397)
Grade 3 又は 4 の有害事象	246 (62%)	304 (77%)
重篤な有害事象	162 (41%)	182 (46%)
治療中止の原因となった有害事象	70（18%）	71（18%）
投与中断又は変更の原因となった有害事象	80（20%）	133（34%）
治療関連死	8 (2%)	6 (2%)

結論：

- FC 群と比較して、FCR 群で PFS が有意に延長した（$p < 0.0001$, Log-Rank Test）。増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 44%減少した（調整ハザード比 0.56, $p < 0.0001$, Wald Test）。
- OS についても、FC 群と比較して FCR 群で改善していた（調整ハザード比 0.64, 95%信頼区間[0.41; 1.00], $p = 0.0487$, Wald Test）。
- 治療終了時の奏効率（FC 群 72.7% vs. FCR 群 86.1%）、完全奏効率（FC 群 17% vs. FCR 群 36%）についても、FC 群と比較して FCR 群が有意に高かった（$p < 0.0001$, χ^2 Test）。
- ほとんどのサブグループ解析でも、有効性の結果は一致した。
- 新規の安全性シグナル、又は予測不可能な安全性シグナルは FCR 療法期間中に認められなかった。FC 療法と併用した場合のリツキシマブの安全性プロファイルは CLL 又は他の腫瘍患者に対する臨床試験で認められたリツキシマブの安全性プロファイルと一致した。

以上より、FC 療法にリツキシマブを追加する FCR 療法は、未治療 CLL 患者に対して忍容性があり、効果的な治療方法である。

2.7.6.2　REACH 試験の概要

治験課題名（国）	An open-label, multicenter, randomized, comparative, phase III study to evaluate the efficacy and safety of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) versus fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) in previously treated patients with CD20 positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL).（BO17072 、REACH）（欧州他） （既治療の CD20 陽性 B 細胞性慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対する、フルダラビンとシクロホスファミド（FC）療法と、フルダラビン、シクロホスファミドにリツキシマブを併用する（FCR）療法の有効性と安全性を評価するためのオープンラベル、多施設共同、ランダム化第Ⅲ相比較試験）
治験実施施設	17 ヵ国、88 施設
治験期間	2003 年 7 月 18 日～2008 年 7 月 23 日
目的	主要目的： ・ 既治療の CLL 患者の治療において、フルダラビンとシクロホスファミドの化学療法（FC 療法）と比較して、フルダラビンとシクロホスファミドの併用療法にリツキシマブを併用（FCR 療法）する場合、無増悪生存期間（PFS）について、臨床的な統計学的優位性を検証する。 副次的目的： ・ 各治療群において、無イベント生存期間（EFS）、CR 例の無病生存期間、奏効期間、奏効率(CR、nPR、PR)について、評価及び比較する。 ・ 各治療群の全生存期間を明らかにし比較する。 ・ 分子的寛解に至った症例の割合について、評価及び比較する。 ・ FCR 療法、FC 療法を受けた症例の安全性プロファイルについて、評価及び比較する。 ・ リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミドに関わる薬物動態の特性を明らかにする。 ・ 各治療群の患者サブグループにおいて、治療前の患者背景と臨床効果の関連性を評価する。 ・ 両治療群における医療経済学的解析（医療の資源利用)。 ・ 両治療群における quality of life の評価。
治験デザイン	国際共同、オープンラベル、多施設共同、ランダム化（1:1）臨床第 III 相試験
被験者数	552 例
対象患者	18 歳以上で既治療 CD20 陽性再発慢性リンパ性白血病患者
治療法	FC 群と FCR 群に 1：1 でランダムに割付ける。 両群ともに 28 日を 1 サイクルとし、FC 療法を最大 6 サイクル繰り返し、FCR 群のみ、リツキシマブを追加で投与する。各薬剤の投与量は以下のとおり。 (1) リツキシマブ（FCR 群のみ） 第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。 第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。 (2) フルダラビンリン酸エステル 第 1 サイクル：25 mg/m^2 を day 2～day 4 に点滴静注する。 第 2～6 サイクル：25 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。 (3) シクロホスファミド水和物 第 1 サイクル：無水物として 250 mg/m^2 を day 2～day 4 に点滴静注する。 第 2～6 サイクル：無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。

有効性の結果：

FC 療法にリツキシマブを追加することにより、既治療 CLL 患者の PFS は有意に改善した。この結果は、副次的評価項目の結果によって支持された。有意水準α=0.05 において、EFS、奏効期間、CLL に対する新たな治療開始または死亡までの期間、奏効率を含む多くの副次的評価項目で有意な改善が認められた。

表 1　全有効性のまとめ（ITT）

評価項目	**FC 群 (N = 276)**	**FCR 群 (N = 276)**
PFS		
中央値（ヵ月）	20.6	30.6
p 値（Log-Rank test）	p = 0.0002	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	0.65 [0.51; 0.82], p = 0.0002	
OS		
中央値（ヵ月）	51.9	NR
p 値（Log-Rank test）	p = 0.2874	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	0.83 [0.59; 1.17], p = 0.2871	
EFS		
中央値（ヵ月）	19.3	28.7
p 値（Log-Rank test）	p = 0.0002	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	0.64 [0.51; 0.81], p = 0.0002	
全奏効率		
奏効	58.0%	69.9%
非奏効	42.0%	30.1%
p 値（χ^2 test）	p = 0.0034	
完全奏効（CR）	13.0%	24.3%
部分奏効（PR）	44.9%	45.7%
不変（SD）	22.1%	17.0%
増悪（PD）	5.4%	2.5%
追跡不能	14.5%	10.5%
治療終了時の奏効率		
奏効	52.9%	63.4%
非奏効	47.1%	36.6%
p 値（χ^2 test）	p = 0.0123	
完全奏効（CR）	9.1%	13.8%
部分奏効（PR）	43.8%	49.6%
不変（SD）	21.7%	19.6%
増悪（PD）	10.9%	6.5%
追跡不能	14.5%	10.5%
奏効期間 [a]		
中央値（ヵ月）	27.6	39.6
p 値（Log-Rank test）	p = 0.0252	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	0.69 [0.50; 0.96], p = 0.026	
無病生存期間 [b]		
中央値（ヵ月）	42.2	39.6
p 値（Log-Rank test）	p = 0.8842	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	1.06 [0.49; 2.28], p = 0.8850	
CLL に対する新たな治療開始または死亡までの期間		

中央値（ヵ月）	34.2	NR
p 値（Log-Rank test）	p = 0.0024	
ハザード比[95%信頼区間], p 値（Wald test）	0.65 [0.49; 0.86], p = 0.0026	

NR, not reached.

a 最良効果が CR、nPR 又は PR と評価された症例を対象

b 最良効果が CR と評価された症例を対象

薬物動態の結果：

本試験ではデータが限られていたため、リツキシマブとフルダラビンリン酸エステル又はシクロホスファミド水和物の薬物間相互作用は明らかにされなかった。シクロホスファミド水和物又はフルダラビンリン酸エステルの PK パラメータに対するリツキシマブ治療の影響は認められず、また、リツキシマブの PK パラメータに対するシクロホスファミド水和物又はフルダラビンリン酸エステル治療の影響も認められなかった。

安全性の結果：

リツキシマブと FC 療法の併用は忍容性が認められ、治療中止に至る有害事象を発現した症例の割合は各群で同等であった（FC 群 25% vs. FCR 群 26%）。各群とも、ほぼ全ての症例で 1 つ以上の有害事象を認めた（FC 群 96% vs. FCR 群 99%）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は FCR 群がわずかに高かった（FC 群 74% vs. FCR 群 80%）。重篤な有害事象の発現割合は、各群でほぼ同等であった（FC 群 48% vs. FCR 群 50%）。死亡は FC 群で 272 例中 68 例（25%）、FCR 群で 274 例中 62 例（23%）に認められた。致死的な有害事象は FCR 群で多く発現した（FC 群 26 例（10%）vs. FCR 群 36 例（13%））。ほとんどの致死的な有害事象は感染症及び悪性腫瘍に関する事象であった。全体としては、本治験で、予測不可能な安全性シグナルは認められなかった。

表 2　有害事象の概要（安全性集団）

	症例数（%）	
	FC 群 (N = 272)	FCR 群 (N = 274)
全有害事象	260 (96%)	270 (99%)
Grade 3 又は 4 の有害事象	200 (74%)	219 (80%)
重篤な有害事象	130 (48%)	137 (50%)
致死的な有害事象	26 (10%)	36 (13%)
治療中止の原因となった有害事象	69（25%）	72（26%）
投与中断又は変更の原因となった有害事象	105（39%）	141（51%）
死亡	68（25%）	62（23%）
治療関連死	14 (5%)	19 (7%)

結論：

- FC 群と比較して、FCR 群で PFS が有意に優れていた（p = 0.0002, Log-Rank test）。増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 35%減少した（ハザード比 0.65, p = 0.0002, Wald Test）。PFS 中央値は、FC 群の 20.6 ヵ月に対して、FCR 群は 30.6 ヵ月であった。
- この効果は、ほぼ全てのサブグループで認められ、また副次的評価項目においても臨床的に有意義な改善が認められた。
- OS に有意差は認められなかったが、解析時点で死亡が症例の 25%未満であり、観察期間が短かったことが原因と考えられた。
- 全奏効率（FC 群 58.0% vs. FCR 群 69.9%）、完全奏効率（FC 群 13.0% vs. FCR 群 24.3%）は、FC 群と比較して FCR 群で有意に優れていた（それぞれ p = 0.0034, p = 0.0007, χ^2 test）。
- 薬物動態について、リツキシマブとシクロホスファミド水和物又はフルダラビンリン酸エステルの間に影響は認められなかった。
- 新規の予測不可能な安全姓シグナルは FCR 療法期間中に認められなかった。

以上より、再発・難治性の CLL 患者に対するリツキシマブと FC 療法の併用療法が、顕著な毒性を示すことなく、PFS を延長するという効果を示す強いエビデンスが得られた。

2.7.6.3　IDEC-C2B8-CL1 試験の概要

治験課題名（国）	未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8（リツキシマブ）の臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）（日本）
治験実施施設	日本国内 6 施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
目的	未治療の CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病患者を対象として、IDEC-C2B8 と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）を行い、その忍容性と安全性、及び有効性を確認する。
治験デザイン	オープンラベル、非ランダム化、多施設共同、臨床第 II 相試験
被験者数	計画時：6 例 解析時：7 例（全登録例数）
対象患者	20 歳以上で Binet 分類 B 又は C の、未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者
治療法	28 日を 1 サイクルとし、FC 療法を最大 6 サイクル繰り返し、IDEC-C2B8 を追加で投与する。各薬剤の投与量は以下のとおり。 (1) IDEC-C2B8 第 1 サイクル：375 mg/m^2 を day 0 に点滴静注する。 第 2～6 サイクル：500 mg/m^2 を day 1 に点滴静注する。 (2) フルダラビンリン酸エステル 25 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。 (3) シクロホスファミド水和物 無水物として 250 mg/m^2 を day 1～day 3 に点滴静注する。

有効性の結果：

未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病を対象として、登録症例 7 例に IDEC-C2B8 と FC 療法の併用療法（FCR 療法）を施行した。本試験では 7 例全例が FAS 及び PPS 解析の対象であった。

（1）主要評価項目

治験期間中の全奏効率は 71.4%（95%信頼区間 29.0～96.3%）であった。IDEC-C2B8-CL1 試験において、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 例のうち 1 例は重篤な有害事象の発現による早期中止例で有り、有効性の評価が不能であった。その他の 1 例は、第 5 サイクルの IDEC-C2B8 投与が grade 3/4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）により規定の延期可能期間（4 週間）の超過が必要と判断されたため、治験を中止した。当該症例は、治験中止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、骨髄機能が回復せず SD と判定された。

（2）副次的評価項目

治験期間中の完全奏効率は 14.3%（95%信頼区間 0.4～57.9%）であった。IDEC-C2B8 初回投与日から起算した無増悪生存期間は中央値に達しておらず、1 年無増悪生存率は 100%であった。IDEC-C2B8 初回投与日から起算した全生存期間は中央値に達しておらず、1 年全生存率は 100%であった。

（3）その他の検討項目

第 1 サイクル投与後に治験を中止した 1 例を除く 6 例で、第 2 サイクル IDEC-C2B8 投与前に末梢血 CD19 陽性細胞数の減少が認められ、第 3 サイクル投与前から第 5 サイクル投与前の間に末梢血 CD19 陽性細胞が枯渇（CD19 陽性細胞数 5 個/μL 以下）した。6 例中 4 例は、治験終了時においても枯渇状態が持続していた。

末梢血 T 細胞数は、全例で、FCR 療法開始後に減少が認められ、本治験中は低値が持続した。

IgG 及び IgA は、ほとんどの症例で治療開始後に施設基準値内での低下を認めたか、又は横ばいで推移した。IgM は、被験者によって治療開始後の推移が異なっていた。

本治験の全奏効率は CLL8 試験の治療終了 7 ヵ月後までの FCR 療法群の奏効率 85.8%（95%信頼区間 82.3～89.3%）及び FC 療法群 72.4%（95%信頼区間 68.1～77.0%）を下回ったが、本治験では早期中止例 1 例を含む 2 例（28.6%）の治験中止例を認めたのに対し、CLL8 試験の治験中止例は FCR 療法群で 4 例（1.0%）、FC 群で 13 例（3.2%）であり、本治験において規定の治療が完了できない症例が多かったことが、CLL8 試験と比較して奏効率が低くなった原因の 1 つと考えられた。

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 年無増悪生存率及び 1 年全生存率は 100%であることから、日本人の未治療 CD20 陽性 CLL 患者に対する FCR 療法は、有効であると考えられた。

また、各症例でバラツキはあったものの、末梢血 B 細胞の枯渇を認めた。NHL 患者と比較して、IDEC-C2B8-CL1 試験の CLL 患者では B 細胞の枯渇時期が遅れた。CLL 患者は CD20 抗原の発現が少ないこと、及び血漿中の可溶性 CD20 抗原の存在が報告されており、B 細胞の枯渇時期が遅れた原因の可能性があると考えられた。しかし、早期中止例を除く 6 例全例で B 細胞の枯渇を認めたことから、IDEC-C2B8-CL1 試験における IDEC-C2B8 の用法・用量（第 1 サイクル 375 mg/m^2、第 2 サイクルから第 6 サイクルは 500 mg/m^2）は妥当であると考えられた。

安全性の結果：

本治験に登録された 7 例において IDEC-C2B8 が少なくとも 1 回以上投与されたことから、7 例全例を安全性の解析対象とした。

死亡例は認められなかった。

有害事象は、本治験の第 1 サイクル IDEC-C2B8 投与開始日から治験終了までに、7 例全例において合計 99 件発現した。発現割合（発現例数/7 例）が 50%以上の有害事象は、悪心（85.7%）、及び便秘（57.1%）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投与期間中に各 1 例発現した。Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。

臨床検査値異常は、本治験の第 1 サイクル IDEC-C2B8 投与開始後から治験終了までに、7 例全例において合計 116 件発現した。発現割合が 50%以上の臨床検査値異常は、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%）、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少（各 71.4%）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%）、リンパ球数減少（71.4%）、血小板数減少及びヘモグロビン減少（各 28.6%）が発現した。

FCR 療法のいずれかの薬剤との関連性が否定できない薬物有害反応は、7 例全例において合計 75 件発現した。発現割合が 30%以上の薬物有害反応は悪心（6 例、85.7%）、嘔吐及び発熱（3 例、42.9%）であった。Grade 3 の薬物有害反応は、発熱性好中球減少症、貧血及び低酸素症が各 1 例に発現した。

FCR 療法のいずれかの薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常は、7 例全例において合計 110 件発現した。発現割合が 30%以上の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 6 例、85.7%）、リンパ球数減少及びヘモグロビン減少（各 5 例、71.4%）、赤血球数減少（3 例、42.9%）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 6 例、85.7%）、リンパ球数減少（5 例、71.4%）、血小板数減少及びヘモグロビン減少（各 2 例、28.6%）が発現した。

重篤な有害事象は、1 例に 1 件、洞結節機能不全が発現した。本事象は適切な支持療法により軽快した。

Infusion reaction は本治験期間中に 3 例に合計 27 件発現した。Grade 3 の infusion reaction として第 1 サイクルで低酸素症が 1 例に 1 件発現した。

感染症は、3 例に合計 6 件発現した。発現した感染症の発現割合は、grade 2 の咽頭炎が 14.3%、grade 1 の鼻咽頭炎が 28.6%であった。Grade 3 以上の感染症は発現しなかった。

二次性悪性腫瘍は認めなかった。

IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8 試験において grade 3/4 の有害事象を比較した結果、IDEC-C2B8-CL1 試験に

おいて、CLL8 試験では発現していない grade 3 の低酸素症が発現した。当該事象は infusion reaction と判断されているため、日本人 CLL 患者に特有に発現した事象ではないと考えられた。IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8 試験における重篤な有害事象の比較では、本治験において洞結節機能不全が 1 例に発現したが、CLL8 試験の FCR 療法群においても洞性徐脈が 1 例に発現した。重篤な感染症および寄生虫症は、CLL8 試験の FCR 療法群において 71 例（18%）に発現したが、本治験では発現しなかった。

また、臨床検査値異常は、IDEC-C2B8-CL1 試験において、IDEC-C2B8 又は FC 療法の投与量の変更、延期又は中止が必要とされた臨床検査値異常として、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少がそれぞれ 1 例（14.3%）に発現した。CLL8 試験の FCR 群では、治験薬又は併用療法の投与量の変更、延期又は中止が必要な臨床検査値異常として、好中球減少症 30%、白血球減少症が 23%、血小板減少症 7%、貧血 4%が発現しており、IDEC-C2B8-CL1 試験の発現傾向と比較して明らかな差異は認めなかった。

これらの結果より、IDEC-C2B8-CL1 試験では、grade 3 以上の血液毒性の発現率が高かったが、未知で重篤な有害事象の発現はなく、また 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いため、骨髄抑制の発現に十分に注意して投与することで、日本人の未治療 CD20 陽性 CLL 患者に対する FCR 療法の併用療法は、忍容性があり、海外 CLL 患者と同様の安全性が期待できると考えられた。

結論：

早期に治験を中止した 1 例を除く全例で B 細胞の枯渇が認められたこと、及び CLL8 試験の有効性及び安全性と明らかな差異が認められなかったことから、骨髄抑制の発現に十分に注意して投与することで、日本人の未治療 CD20 陽性の CLL 患者に対する IDEC-C2B8 と FC 療法の併用療法は、有用性が期待できると考えられた。