

別添

慢性リンパ性白血病の新医薬品の臨床研究開発に関する

技術ガイドライン

2023年1月

目次

一、概要	1
二、疾患特性に基づく臨床研究に関する特別な考慮事項.....	2
(一) 治療適応の決定.....	2
(二) 治療目標と対象集団の選択.....	3
(三) インフォームドコンセント.....	5
三、用量探索	6
四、有効性エンドポイント	8
(一) 寛解または進行.....	8
(二) 時間関連指標.....	10
(三) 生活の質の評価及び患者報告のアウトカム.....	12
五、安全性評価	13
六、ピボタル登録研究.....	14
(一) ベースライン評価.....	15
(二) 患者集団の定義.....	16
(三) 対照の選択.....	17
(四) 研究のエンドポイント	18
七、市販後の要件	20
参考文献.....	20

一、概要

慢性リンパ性白血病（Chronic lymphocytic leukemia、CLL）は、特定の免疫表現型の特徴を持つ成熟 B リンパ球のクローン性増殖性腫瘍の一種であり、末梢血、骨髄、脾臓、リンパ節にリンパ球が蓄積することを特徴とし、現在は依然として治療困難な疾患である。この疾患は主に中高年層に発生し、発症年齢の中央値は 70 歳を超えている^[1,2]。高齢化社会の進展に伴い、慢性リンパ性白血病の発症率は増加傾向にある。CLL 患者の生存期間の中央値は 10 年に達することがあるとはいえ、異なる患者の予後は非常に不均一であり、その比較的潜行性及び進行が緩慢な疾患の特徴により、治療タイミングが非常に重要になる。同時に、この疾患は高齢者に多く見られる、治療レジメンの選択をさらに複雑にしている^[3]。過去 20 年間で、CLL の治療選択肢は増加し続け、初期の化学療法単独から免疫化学療法の時代に入り、近年、さまざまな低毒性の経口低分子標的薬が継続的に出現するにつれて、化学療法を含まないレジメンが徐々に好ましい選択肢になっている。CLL の治療レジメンを選択する際、患者の基本的な状態、耐性と治療意欲は、達成可能な治療目標に非常に大きな影響を与え、新薬開発過程における臨床試験の設計と実行にも挑戦をもたらす。疾患の進行が緩慢で、耐性が比較的低く、合併症が多い高齢者で多発する CLL では、疾患管理の過程で患者の生活の質の改善と従来の抗腫瘍治療の概念との間のバランスをどのように達成するかは、新薬研究開発において注目すべき問題である。この技術ガイドラインは、現在の臨床実践に立脚し、近年の新薬開発の経験と課題と組み合わせて、CLL 新薬臨床研究がどのように設計と実行過程の中で疾病の特徴と患者のニーズを十分に考慮するについて見解を提供する。

小リンパ球性リンパ腫（Small lymphocytic leukemia、SLL）は CLL と同じ疾患の異なる症状であるが、確定診断は病理組織学及び免疫組織化学検査に依存しなければならない。LuganoI期 SLL に対する局所放射線治療を除いて、その他の治療適応と治療選択は CLL と同じである。したがって、診断や治療効果の評価基準など、臨床的に異なる内容を除いて、この技術ガイドラインの他の内容は SLL にも適用される。

この技術ガイドラインに記載されている観点や提案は、医薬品審査機構の現時点での考慮事項を表すものであり、臨床実践の変化に伴い、一部の内容が適用できなくなる可能性がある。これらは、医薬品の研究開発における申請者及び治験責任医師の参照用であり、強制的な法的拘束力を持たない。この技術ガイドラインを適用する際には、医薬品規制調和国際会議（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）及び国内外で公開されているその他の関連技術ガイドラインも併せて参照してください。

二、疾患特性に基づく臨床研究に関する特別な考慮事項

（一）治療適応の決定

多くの CLL 患者は確定診断時に、臨床検査値に異常があるだけで、臨床症状がなく、患者の生活の質はこの疾患によって直接影響を受けることはなく、典型的な潜行性と進行が緩慢な特徴を示している。現在の臨床的コンセンサスは次のとおりである。「非活動性」（例えば、無症候性または疾患のステージが低い）CLL 患者は即時治療を必要とせず、標準治療は経過観察であり、早期介入はこれらの患者の長期生存を改善することはできない^[2]。原則として、CLL の新薬の臨床試験は治療を必要とする患者、つまり治療適応のある患者を研究対象とし、プロトコールでは「治療適応」

を明確にする必要がある。国内外の臨床実践において「治療適応」の定義は基本的に同じであるが、具体的な表現が若干異なり、国際多施設共同治験を実施する際には連携に注意が必要である。疾患の再発は、後続治療を開始するための十分な条件ではなく、再発集団を対象とした臨床試験を実施する際には、患者が「治療適応」を持っていることを確認する必要がある。革新的医薬品が CLL の早期介入の臨床試験（つまり、従来の「治療適応」のない患者を組み入れる場合）を行うのを希望する場合は、非常に慎重である必要がある。抗腫瘍薬研究開発の一般的なルールでは、少なくとも「治療適応」のある患者集団で概念実証を完了し、その後「治療適応」のない患者集団に研究集団を拡大することを検討し、また積極的に薬審センターとコミュニケーションを取る必要がある。早期介入によって「治療適応」のない患者が治療の次の段階に入る時間（無イベント生存期間の延長など）を遅らせたとしても、早期介入が患者の CLL コース全体の管理に有益であることを意味するものではないことを指摘する必要がある。

（二）治療目標と対象集団の選択

一般的に言えば、腫瘍の治療中に治療強度を下げると、疾患の治癒率または寛解率に直接影響し、無増悪生存期間および/または全生存期間の改善に影響を与える可能性がある。しかし、強度の高い治療は、治療に関連する毒性を高め、薬物不耐症の早期離脱を引き起こしたり、臓器機能に不可逆的な損傷を引き起こしたり、患者の長期的な生活の質に影響を与えたり、非進行性の死亡のリスクを増大させたりする可能性もある。CLL のかなりの数の高齢患者は、病気になった時の年齢がすでに全人口の平均余命に近づいており、患者は軽度の治療レジメンから若い患者よりも有意義な臨床的利益を得る可能性がある一方、治療の毒性がその生活の質と長期生

存に取り返しのつかない損害を与える可能性も高い。CLL 集団で新薬の臨床試験を開始する場合、薬物の特性が標的集団の治療目標と一致するように、薬物のメカニズムと潜在的な毒性に基づいて標的集団に対して予備的判定を行う必要がある。例えば、細胞毒性薬の場合、耐性が高い若年患者又は深い寛解を通じて疾患の進行を遅らせることを治療目標とする患者を選択する。長期間維持できる低毒性の標的薬または治療レジメンの場合は、安定した疾患を維持すること、または予想される生存期間の生活の質を改善することを治療目標とする患者を選択することができる。

患者の治療目標に影響を与える要因は数多くあるが、通常、治療目標は患者の一般的な状況、身体状態、生物学的特性、治療意欲などの要因に応じて層別化され、特定のタイプの患者集団が新薬/新治療レジメンの潜在的な受益者集団であるかどうかを判断する根拠として使用される。ほとんどの CLL 患者は 70 歳を超え、通常、年齢が最初に考慮される要因である。年齢は患者の身体状態を決定する唯一の要因ではないが、年齢が上がるほど治療に対する耐性が低下し、合併症、臓器機能障害、認知障害が増加する。「高齢」の定義は国によって異なるが^[3]、CLL の治療では、65 歳未満の年齢^[4]は高強度の治療に対して比較的良好な耐性があり、深い治療または持続的な寛解に対する治療ニーズがより大きいことを意味すると一般的に考えられているが、65 歳以上の患者は、その身体状態に応じて治療レジメンを選択する必要がある。患者の身体状態をどのように総合的に判断するか、血液悪性腫瘍ではまだ探求の余地がある。高齢者に適切な健康評価ツールを使用することは、患者の身体状態を判断するための一般的な手段であるが、これらのツールは、西洋人集団における死亡、障害または入院などの重要なイベントと良好な相関性があることが実証されているが、中

国人集団における科学的で厳密な検証研究が不足している。一般的に言えば、米国東部癌共同研究グループ（Eastern Cooperative Oncology Group、ECOG）スコアは、患者の一般的な健康状態が選択基準を満たしているかどうかの初期スクリーニングのために、臨床試験で一般的に使用されるツールである。CLL の臨床試験では、患者が臨床試験での治療に適しているかどうかを評価するために、よりの絞ったツールを用いて患者の耐性を更に評価する必要がある。老年医学の累積疾患評価尺度（cumulative illness rating scale for geriatrics、CIRS-G）は、CLL の臨床試験でより一般的に使用される評価ツールである^[1,4,5]。特定の生物学的特性は、特定のタイプの治療に対する患者の予想される反応を決定する可能性もある。例えば、del 17p、TP53 の突然変異は通常、化学療法にあまり反応しないため、新しい治療法に対する臨床ニーズが高まっている。患者の治療意欲は治療目標の選択にとっても非常に重要であるが、患者が高強度治療レジメンを拒否したという理由だけで低強度治療レジメンの臨床試験に組み入れる根拠とした場合、試験に入る前に明確に記録し、必要に応じてこのような被験者に対して独立した分析を行うべきである。

（三）インフォームドコンセント

高齢患者の特性に応じて、年齢特性に応じたインフォームドコンセントフォームを提供し、必要に応じて、保護者または介護者が署名したインフォームドコンセントフォームを同時に提供すべきである。

三、用量探索

革新的な抗腫瘍薬の早期の研究（特に用量漸増段階）では、通常、比較的に若いまたは体調スコアが良好な患者/健康なボランティアを選んで用量探索を行う。若い患者の耐性と治療反応は高齢患者とは異なる可能性があり、CLL を目標適応症として使用する場合、早期の研究に基づいて決定された用量またはレジメンはすべての患者（特に高齢患者または身体状態の悪い患者）に適しているとは限らない。

まず第一に、薬物のメカニズムに従って用量探索の全体的な方向と策略を選択する必要がある。例えば、細胞毒性薬は、理論的にはそのような薬の有効性は暴露とともに増加するため、新規抗腫瘍薬の最大耐用量を決定する指標として用量制限毒性を使用するという従来の策略を引き続き使用できる。薬物暴露と薬効との間に良好な相関性がある特定のバイオマーカーを標的とする標的薬の場合、用量漸増プロセスにおける暴露-効果の関係に従って結果を分析し、安全性データと組み合わせて薬力学的指標がプラトーに達する前後の用量を拡大用量または第 II 相推奨用量（RP2D）として選択することができる。最善の投薬レジメンを選択するためのより十分な根拠を提供するために、前期のデータに基づいて用量拡大のために少なくとも 2 つの用量または投薬レジメンを選択することが推奨される。

第二に、拡大用量または後期研究の用量を決定するための具体的な方法に基づいて、前期の研究に含まれる被験者の全体的な特性と組み合わせて、高齢患者における比較的低用量レジメンに関する探索的研究をさらに実施する必要があるかどうか、および異なる患者集団の治療目標に応じて用量を調整する必要があるかどうかを分析する。用量探索または拡大過程において、異なる患者集団の耐性特性および/または治療目標を十分に考慮

すべきであり、年齢/基礎状態が薬物動態、耐性、薬力学に与える影響を分析および確定するために、臨床研究段階において十分な割合の高齢患者（75 歳以上の高齢患者に焦点を当てる）を組み入れる必要がある。薬物治療毒性の用量調整戦略に応じて、投与を一時停止するか、用量を減らすか、どちらが長期的な治療効果をより促進するかに注目すべきである。

投与時間の妥当性も探索段階で焦点を当てる必要がある問題の一つである。一般的に言えば、細胞毒性薬は常に限られたサイクルのショック治療戦略を採用するが、近年開発に成功した経口低分子標的薬は常に長期連続治療戦略を採用する。ただし、寛解（特に完全寛解）を達成した後、既存の用量と頻度を維持して治療を継続することの利点は議論の余地があり、特に臓器機能が弱く、多くの併用薬を使用する高齢患者では、臨床研究中に投薬中止の可能性とタイミングを検討する必要がある。

高齢患者は肝腎機能障害の割合が高く、骨髄の代償能力が比較的弱く、基礎疾患（高血圧、糖尿病、心肺疾患など）があり、他の薬を服用している可能性が高いため、薬物動態と薬物相互作用に対する肝腎機能の影響に関する研究をできるだけ早く実施し、心臓の電気生理学に対する薬物の影響にもっと積極的な注意を払う必要がある。登録患者がリアルワールドの CLL 患者をよりよく代表できるように、初期の研究では、追加の治療リスクをもたらさないことの予備的判定を前提として、被験者の肝腎機能、骨髄造血機能、および心肺機能に対する制限を適切に緩和してもよい。

四、有効性エンドポイント

CLL 集団の臨床試験における抗腫瘍治療効果に関する有効性エンドポイント（寛解率、時間関連指標、症状のエンドポイントなど）は、抗腫瘍薬の臨床試験におけるエンドポイントの一般原則と定義に従う^[6]。

（一）寛解または進行

臨床的には、腫瘍量の変化と骨髄の造血機能を評価して疾患が寛解か進行かを判断するには、臨床現場で広く使用され、十分なエビデンスに裏付けられた評価基準を採用すべきである。この技術ガイドラインでは、具体的な評価基準について説明しない。国内外で一般的に用いられている有効性評価基準に違いがあり、国際多施設共同試験を実施する際には連携に注意が必要である^[4,7]。新しい標的薬の開発においては、従来の有効性評価基準が適用しない場合があり、初期の臨床試験からこれらの新しい現象の臨床的意義を注意深く観察し、新しい治療反応タイプが無増悪生存期間または生存時間にどのような影響を与える可能性があるかを分析すべきである。持続期間が 6 カ月未満の寛解は臨床的意義がないと考えられている^[7]。臨床試験の有効性評価過程において、リンパ節、脾臓及び/又は肝臓の状態を評価する際の判断基準として、コンピュータ断層撮影（Computed Tomography、CT）（必要に応じて造影 CT）の検査結果を使用することが適切である。

完全寛解（Complete Remission、CR）：リンパ節、肝臓・脾臓、末梢血検査の結果、および臨床症状から、CRの可能性が示唆される場合は、骨髓穿刺または生検を実施して確認すべきである。骨髓造血機能を除き、患者のその他の症状、徴候および検査結果（骨髓穿刺または生検を含む）がCRを満たしている場合、貧血、血小板減少症または好中球減少症がCLLに関連していないことが確認できれば、不完全なCR（CRi）と診断できる^[4,7]。臨床試験では、CRiと評価された患者の転帰を、単純にCR患者と併合するのではなく、綿密に追跡する必要がある。

部分寛解（Partial Remission、PR）：通常、末梢血リンパ球の絶対値およびベースラインからの変化は、CLL患者の寛解または進行を判断するための重要な指標の一つであるが、一部の標的治療薬の中には、治療の初期段階で単純にリンパ球が増加し、治療を続けるとリンパ球が徐々に正常に戻る現象が現れる。このため、有効性の評価基準が改訂され、単純なリンパ球増加は病勢進行の証拠とはならず、他の指標が部分寛解の基準を満たした場合、リンパ球増加を伴う部分寛解（PR-L）と評価される^[4,7,8]。臨床試験では、PR-Lと評価された患者の転帰を綿密に追跡する必要がある。これらの患者は、他の進行の証拠が現れるまで疾患の進行と評価できないが、単純にPR患者と併合することもできない。特に「進行性リンパ球増加症」が唯一の治療適応で、PR-Lと判断された患者に対して注意が必要である。過去のデータと比較する場合、PR-LをORRに計上して比較すべきではないが、後続治療中にPR-LからPRに移行する被験者はORRに計上することができる。

疾患進行（Progressive disease、PD）：PD 基準では、治療毒性や自己免疫などの CLL 以外の原因による血小板およびヘモグロビンの減少を除外する必要があります、区別できない場合は鑑別診断のために骨髄穿刺または生検を実施すべきである。

微小残存病変（Minimal residual disease、MRD）：申請者が臨床試験における予後判断と治療レジメンの最適化（休薬ガイダンスなど）における MRD の価値を探究することを奨励し、寛解（PR と CR を含む）を達成した患者に対して、寛解の深さをさらに評価するために MRD 検査を検討すべきである。フローサイトメトリー、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は比較的成熟した MRD 検出方法であり、次世代 DNA シーケンシング（NGS）も採用できる。検出方法の感度は、10,000 個の白血球中の 1 個の CLL 細胞（ $MRD < 10^{-4}$ または 0.01%）を検出するのに十分でなければならない。MRD 検出のためのサンプルは、骨髄と末梢血であってもよいが、2 つのサンプルの検査結果には違いがある。研究によると、骨髄における検出不能な MRD（uMRD）は末梢血における uMRD よりも優れた予後指標であることが示されているが^[9]、末梢血サンプリングはより便利で侵襲性が低い。臨床試験における特定の治験薬、MRD 検出の目的および患者集団の治療目標に従って、MRD 検出のサンプル収集および検出時点を合理的に選択し、研究プロトコルで事前に指定することを提案する。uMRD 率を計算する場合、CR を達成した患者の代わりに、治療を受けたすべての患者またはランダム化比較研究でランダムに割り当てられたすべての患者を分析セットとして使用する必要がある。

（二）時間関連指標

無増悪生存期間（Progression-free survival、PFS）：最初の治療日（ラ

ンダム化比較研究ではランダム化の日) から疾患進行の最初の症状または兆候が見られた日、または何らかの原因による死亡の日のうちいずれか早い方までの期間として定義される。

無イベント生存期間 (Event-free survival、EFS) : 最初の治療日 (ランダム化比較研究ではランダム化の日) から疾患進行の最初の症状または兆候が見られた日、または新たな抗腫瘍療法の開始日、または薬物毒性による治療の中止または死亡の日のうちいずれか早い方までの期間として定義される。寛解の達成を治療目標とする場合、前期の研究の結果と組み合わせて「治療無効」の定義を提出することができる。つまり、一定の治療期間に達しても治療目標が達成されず、治療を継続しても価値のある臨床的利益を得る可能性が小さい場合、治療を中止すべきである。このとき、「治療無効」も EFS イベントを構成する。持続的な治療は通常、より優れた有効性を意味するが、CLL 患者の集団特性により、ほとんどの患者が治療毒性を軽減する必要があると判断されるため、「薬物毒性による試験からの中止」を EFS イベントとすることを提案する。特定の臨床試験では、治療目標および薬物毒性による被験者の試験からの中止が治療目標の実現に与える潜在的な影響に従って、そのようなイベントが EFS イベントとしてカウントされるかどうかを決定することができる。

寛解期間 (Duration of remission、DOR) : 寛解が確認された日 (完全寛解は骨髄の確認が完了した時点) から疾患進行の最初の症状または兆候が見られた日、または新たな抗腫瘍療法の開始日、または死亡の日のうちいずれか早い方までの期間として定義される。DOR を計算するとき、最初に CRi または PR-L と評価された患者がその後 CR または PR に変換された場合、CRi または PR-L と評価された時点から DOR を計算することができ

る。それ以外の場合は、感度分析時のみ CRR または ORR を計上し、完全寛解期間（Duration of CR、DOCR）または DOR を計算する。

全生存期間（Overall survival、OS）：最初の治療日（ランダム化比較研究ではランダム化の日）から死亡日までの期間として定義される。CLL 研究では、死因を CLL 関連死と非 CLL 関連死に区別することが推奨されている。治験薬の治療中の非 CLL 関連死は、治療毒性に関連しているかどうかをさらに分析する必要がある。高齢患者の場合、平均余命が OS に与える影響を考慮する必要がある。

革新的なメカニズム/標的薬は、ピボタル登録研究で代替エンドポイントを選択するための基礎として、予備探索的研究において治療後の症状改善、寛解率、PFS および OS の間の相関性を積極的に分析する必要がある。前期の探索的研究に組み込まれた被験者に対して長期にわたる質の高いフォローアップを行い、フォローアップデータはピボタル登録研究の補充と支持資料とすることができる。

（三）生活の質の評価及び患者報告のアウトカム

前述したように、CLL 患者のかなりの部分が高齢患者であることを考慮すると、深い寛解の追求と治療毒性の低減の間でバランスを取る必要があり、治療中の生活の質（Quality of life、QOL）の維持または改善は、生存期間の延長と同等に重要である可能性がある。研究により、QOL が CLL 患者の予後を判断する上で価値があることを示す^[1]。従って、CLL 患者を対象とした新薬の臨床試験では、QOL 評価を定期的 to 実施するか、患者報告のアウトカム尺度を用いて患者の経験、見解、ニーズなどのデータを取得するか、さらには用量を決定する際に異なる用量が QOL に与える影響を考慮すべきである。QOL の評価では、EORTC QLQ-C30 や高齢患者向け

の補助的な QLQ-ELD14 など、臨床試験で一般的に使用されている QOL 尺度である、成熟した検証済みの尺度を使用できる。関連するガイドライン^[10]を参照して特定の薬物または集団に適した PRO 測定尺度を検討し、開発することもできる。治療後のベネフィットおよびリスク評価の基礎として、臨床試験において、生存に関する質的調整生存期間（quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity、Q-TWIST）などの質および生存の包括的な指標を分析することを奨励する。

五、安全性評価

CLL 患者の多くは原疾患の影響で血球が減少しているため、治療中に末梢血球が減少しており、その原因が治療関連の血液毒性なのか、それとも疾患の再発/進行なのかを分析する必要がある、必要に応じて骨髓穿刺または生検を行うべきである。臨床試験では、治療開始前の骨髓穿刺/生検は、治療中の末梢血球の原因不明の減少を特定するのに役立つ。

多くの CLL 患者は、臨床試験のベースライン期間中にある程度の末梢血球数減少が存在しているため、他の腫瘍タイプと同じ血液毒性評価基準を採用すると、治療開始時に患者に 2-4 級の血液毒性が生じる可能性がある。CLL の特性によると、患者が有害事象の発生前に CLL 関連の血球減少症を有する場合、表 1 の修正された血液毒性評価基準の採用を考慮することができる^[7]。しかし、患者の特定の血液学的指標が正常である場合、または正常に戻った後、有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）を用いて血液毒性評価を行うべきである。

表 1 CLL 臨床研究における患者の CLL 関連の血球減少時の血液毒性評価基準

レベル分類	有害事象前と比較した血小板*またはヘモグロビン**最低値の減少の程度（%）	好中球の絶対値§最低値（ $\times 10^9/L$ ）
0	変化なし~10	2 以上
1	11~24	1.5 以上 2 未満
2	25~49	1 以上 1.5 未満
3	50~74	0.5 以上 1 未満
4	75 以上	0.5 未満
5	死亡に至った毒性事象は、減少の程度又は絶対値にかかわらず、レベル 5 である。	

*レベル 1~5 のイベントとして評価されるためには、血小板数が正常範囲の下限を下回らなければならない。治療前および治療開始後の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満で継続しない限り、減少の程度に関係なく、治療中の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満に減少した場合、重症または生命を脅かすレベル 4 のイベントとみなされる。

**レベル 1~5 のイベントとして評価されるためには、ヘモグロビンレベルが正常範囲の下限を下回らなければならない。輸血前のデータを参照とし、又は有害事象評価を行う。エリスロポエチンの使用は毒性評価に影響を与えないが、記録する必要がある。

§治療前および治療開始後の好中球絶対数が持続的に $1 \times 10^9/L$ 未満の場合、この患者は好中球毒性評価を行うことができない。顆粒球コロニー刺激因子の使用は毒性評価に影響を与えないが、記録する必要がある。

非血液毒性の評価は、他の腫瘍タイプと同じ基準に基づいており、通常は臨床試験で NCI-CTCAE の最新版を使用している。

六、ピボタル登録研究

この章の内容は主にピボタル登録研究に焦点を当てている。探索的研究はピボタル登録研究と良好な連続性を持ち、研究結果が相互にサポートされている必要があるため、探索的研究を設計する際にもこの章で提出された定義と要件を参照することができる。

（一）ベースライン評価

初回診断の患者は臨床試験に参加する前に、中央検査室によって一部の重要な診断指標（末梢血フローサイトメトリーによる免疫タイピングの決定など）を再検査し、診断確認を行うべきである。他の患者集団が選択及び除外基準における重要な要件に関連する検査指標も中央検査室の検査結果に基づいてスクリーニングする必要がある。全面的な身体検査、特に表在リンパ節、肝臓・脾臓の触診を行う。身体状態評価を行うには、体力状態、臓器機能、合併症などを評価する。全面的なルーチンの染色体核型分析を行い、末梢血を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）に用いて、*del*（13p）、+12、*del*（11q）、*del*（17p）などの細胞遺伝学的異常を検出し、TP53、IGHV、NOTCH1、SF3B1 または BIRC3 などの遺伝子突然変異を伴うかどうかを判断する。研究開発部門が、新薬の標的や作用機序に基づいて利益を得る患者の生物学的特性を予測し、被験者を選択的にスクリーニングすることを奨励するか、または試験でこれらの生物学的特性が治療反応に与える影響を観察することに焦点を当て、必要に応じて新しいバイオマーカーを探索し、新薬の治療の利点を決定する上での価値を分析すべきである。

Binet 病期と Rai 病期などの臨床病期を完了して記録し、慢性リンパ性白血病国際予後指標（CLL-IPI）を用いてリスクを層別化する。治療適応の評価を完成する。

(二) 患者集団の定義

以前に体系的な治療を受けていない初発患者：臨床実践において患者の年齢、del (17p) /TP53 遺伝子突然変異の有無および身体状態に応じて治療レジメンを決定するため、対象集団の定義では、上記の状況に対する具体的な要件を明確に示す必要がある。del (17p) /TP53 遺伝子突然変異がない場合、65 歳未満の若い患者、65 歳以上で体調の良い患者、65 歳以上で体調不良の患者の 3 種類に区分される。del (17p) /TP53 遺伝子突然変異を伴う患者は、化学療法にあまり反応しない。さらに、前期の研究で特定された優位集団に基づいて、IGHV 遺伝子突然変異状態、CLL-IPI リスク層別化などの他の予後因子に、対応する要件を提出することができる。

再発または難治性の患者：再発：患者は CR または PR に達し、寛解が 6 ヶ月以上続いた後に疾患が進行した。難治性：治療が無効（PR なし）であった、または治療中や寛解が 6 ヶ月未満続く場合に疾患が進行した^[4]。再発または難治性の患者は前期の治療レジメン、寛解期間、del (17p) /TP53 遺伝子突然変異の有無および身体状態などから今後の治療レジメンを決定するため、対象集団を定義する際には明確にすべきである。また、難治性の患者については、前期の治療レジメンが持続投与を必要とする低分子標的薬である場合、効果のない患者に対して最短の治療期間を明確にすべきである（薬物治療後の寛解までの期間の中央値に基づいて要求を提出することができる）。治療ライン数の決定：各治療レジメンには、治療目標を達成するのに十分なサイクル数が必要である。後の治療を開始する前に、第一選択治療の無効性、疾患の再発または進行の明確な記録が必要である。

層別化因子：患者の臨床病期、CLL-IPI リスク層別化、del (17p) /TP53 遺伝子突然変異、IGHV 遺伝子突然変異の状態、以前の治療ラインの数、特定のクラスの薬剤に対する難治性などは、他の薬物/レジメンに対する患者の治療反応に影響を与える可能性がある。特定の薬剤およびその他の研究デザイン要素に基づいて、合理的な層別化因子を選択することを推奨する。

（三）対照の選択

原則として、対象集団にとって利用可能な最良の治療法が、ピボタル登録研究の対照治療法として選択されるべきである。「六、ピボタル登録研究の章（二）患者集団の定義」に記載されているように、CLL 患者の治療決定には考慮すべき多くの要因があり、対照レジメンの選択は患者集団の定義と一致すべきである。一般的に言えば、del (17p) /TP53 遺伝子突然変異を伴う患者は化学療法にあまり反応しなく、現段階では BTK 阻害剤 ±CD20 モノクローナル抗体を対照治療法として選択することができる。del (17p) /TP53 遺伝子突然変異を伴わない患者、若年または体調が良い患者は高強度の免疫化学療法レジメンを選択することができ、一方、体調不良の患者は強度を下げた免疫化学療法レジメンまたは化学療法を含まない標準的治療レジメンを対照治療法として選択できる。対照治療法は、単一の標準レジメンまたは推奨レジメンであってもよいし、治験責任医師が選択できる複数のレジメンであってもよい。既存の標準レジメンまたは推奨レジメンに基づいて新薬の追加（add-on）、又は既存薬から新薬への置き換えを行う場合は、追加または置き換え前の基本レジメンを対照治療法として使用することが推奨される。近年、CLL の新しい治療レジメンが次々と出現し、エビデンスに基づく根拠が急速に更新され、臨床実践における治療

概念も常に発展しているため、ピボタル登録研究を実施する前に対照治療法の選択について薬審センターとコミュニケーションすることを推奨する。

CLL 適応症の治療薬は、国内外で入手可能性に差があり、標準治療レジメンと推薦治療レジメンに差があるため、国際多施設共同治験を実施する際に連携に注意し、積極的に薬審センターとコミュニケーションを行うべきである。

(四) 研究のエンドポイント

CLL の主な治療目標には、症状の改善、持続的な疾患の寛解、および生存期間の延長が含まれる^[2]。臨床試験の主なエンドポイントを決定する際には、対象集団の特性、薬物の作用メカニズムおよび安全性の特性を考慮して、治療目標を満たし、薬剤の治療上の利点を反映できる指標を主な研究エンドポイントとして選択すべきである。直接的な治療目標が何であれ、患者の生存期間を犠牲にしてはならず、生存期間を延長した目標を達成するとともに、患者の生活の質を維持または改善することを考慮に入れる必要がある。

CLL は進行が緩慢な疾患である。CLL-IPi リスク層別化によると、ハイリスク群でも 5 年生存率が 63.6%に達している^[3]。OS を主要な有効性エンドポイントとして実行できない場合は、代替エンドポイント PFS を主要な有効性エンドポイントとして使用し、通常の承認をサポートすることが許容される^[11]。PFS を主要な有効性エンドポイントとした主な分析結果を販売承認申請の重要なデータとした場合、同時期の OS データは PFS ベネフィットと OS 改善との間に良好な相関性があることを示すべきである。主要な有効性エンドポイントの主な分析を完了した後、PFS、OS などの時間

関連指標の長期フォローアップを、全体的なベネフィット・リスク評価の基礎として継続する必要がある。OS データを分析する際には、死因、特に非 CLL 関連死が結果に与える影響を考慮し、治療毒性による死亡と患者の加齢による死亡を区別する必要がある。必要に応じて年齢調整予想寿命などの指標を用いて死亡データの感度分析を行うことができる。独立審査委員会によって盲検状態で評価された ORR、PFS の結果は、治験責任医師の評価結果と相互にサポートするために提供されるべきである。

ピボタル登録研究はこの技術ガイドラインの「四、有効性エンドポイントの章（三）生活の質の評価及び患者報告のアウトカム」の要件に従って、ベネフィット・リスク評価の一環として患者の QOL を評価しなければならない。質のないまたは質の低い生命の延長は臨床的価値がない。

近年、新薬・新レジメンの登場が相次ぎ、CLL 患者の PFS は大幅に改善され、PFS を主要な有効性エンドポイントとする臨床研究開発サイクルも明らかに延長され、新薬の研究開発に大きな課題をもたらしている。研究開発機関に対し、以下のいくつかの方向から探索を強化することを奨励する：1、優位集団の探し。革新的な医薬品が、既存の治療法にあまり反応しない患者に際立った利点があるかどうかを調べる。例えば、IGHV 非変異と CLL-IPI リスク層別化が極めてハイリスクであることは独立した予後因子であり、より短い PFS と OS と意味する。集団で濃縮できるバイオマーカーを探索し、従来の診断限界を打破し、標的適応症の集団を拡大して研究開発サイクルを短縮する。2、代替エンドポイントと臨床エンドポイント間の相関研究。探索的研究段階では、薬物治療の利点を代表できる有効性指標を積極的に発見し、この有効性指標が臨床エンドポイントとの相関性が高い代替エンドポイントになる可能性を研究および検証する。3、

従来の治療戦略を打ち破る。現在の従来の治療戦略では満足できない臨床的ニーズに対して深く分析して解決策を提出し、新薬の臨床研究において更にピボタル登録研究のデザインの基礎として調査および検証を行う。

七、市販後の要件

CLL の革新的な医薬品の市販後の要件を少なくとも次の 3 つの点から考慮する必要がある。

1、長期投与の安全性と有効性に関するデータを引き続き充実させる：市販前登録研究のフォローアップを継続し、市販後にリアルワールドリサーチを実施し、患者の長期投与の安全性と有効性に関するデータを広く収集し、さらに多様性のある大規模なサンプル集団の中で投与の安全性を観察する。

2、投与計画の最適化：投与計画に関する多くの問題、例えば、長期連続投与の合理性と休薬タイミングは、市販前の登録研究では解決できない可能性があり、市販後も引き続き研究および最適化する必要がある。CLL 治療レジメンの選択に対する個々のリスクと予後因子の影響を考慮して、申請者は、薬物が市販された後、異なる特性を持つ患者が差別化治療を受ける必要があるかどうかを引き続き調査することが奨励される。

3、臨床リスク管理計画：高齢患者の特性に応じて合理的な患者ケア計画または教育資料を作成し、高齢患者の投薬過誤のリスクを低減し、或いは他の薬との長期併用によるリスクを低減する。

参考文献

1. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical

- management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018, 29(3): 544–562,
2. Mukkamalla S.K.R, Taneja A, Malipeddi M, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia[M]. StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
 3. Scotté F, Bossi P, Carola E, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide[J]. *Ann Oncol*. 2018, 29(8):1718-1726.
 4. 中国抗がん協会血液腫瘍専門委員会、中華医学会血液学分会、中国慢性リンパ性白血病ワーキンググループ.中国慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫の診断と治療ガイドライン（2022 年版） [J].中華血液学雑誌、2022,43(5) : 353-358.
 5. Parmelee P.A, Thuras P.D, Katz I.R, Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population[J]. *J Am Geriatr Soc*. 1995, 43(2):130-137.
 6. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.抗腫瘍薬の臨床試験エンドポイントに関する技術ガイドライン[EB/OL]. (2012-05-15) [2022-05-06].
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa>.
 7. Hallek M, Cheson B.D, Daniel Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL[J].*Blood*. 2018, 131(25):2745-2760.

8. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia[J]. J Clin Oncol. 2012, 30(23):2820-2822.
9. Wierda W.G, Rawstron A, Cymbalista F, et al.Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations[J]. Leukemia. 2021, 35(11):3059-3072.
10. 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター.臨床薬物研究における患者報告アウトカムの応用に関するガイドライン（試行） [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-05-06].
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.
11. FDA. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure[EB/OL]. (2022-02-28) [2022-05-06].
<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.