表 2.7.4.2.1-21　グレード 3 以上の感染症（CTCAE グレード）

System Organ Class Preferred Term	BEN (N = 161)	CLB (N = 151)	Total (N = 312)
General disorders and administration site conditions	**3 (1.9%)**	**2 (1.3%)**	**5 (1.6%)**
Pyrexia	3 (1.9%)	2 (1.3%)	5 (1.6%)
Infections and infestations	**10 (6.2%)**	**4 (2.6%)**	**14 (4.5%)**
Pneumonia	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Infection	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
Pseudomonal sepsis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Sepsis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Tracheobronchitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Upper respiratory tract infection	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Viral infection	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hepatitis B	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Herpes zoster	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Pneumonia bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
Lung infiltration	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cough	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

引用：02CLL III FU　Table 65

d)　二次性悪性腫瘍

02CLL III 試験及び 02CLL III FU において、本剤群の 2 例で気管支腫瘍が、それぞれ最終治験薬投与から 1 ヵ月後及び 1 年後に認められた。

e)　腫瘍崩壊症候群

02CLL III 試験及び 02CLL III FU において、本剤群の 2 例で腫瘍崩壊症候群が、それぞれ治験薬投与開始から 12 日後及び 7 日後に認められた。いずれの事象も回復し、治験薬の投与は継続された。

f)　重篤な皮膚症状

02CLL III 試験及び 02CLL III FU において、本剤群の 3 例で 3 件発現し（2.7.4.7 付録　表 2.7.4.7-2）、有害事象はそれぞれグレード 3 の蕁麻疹（蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹）、グレード 2 の皮膚科/皮膚-その他、及びグレード 3 の皮疹／落屑であり、いずれの事象も回復又は軽快した。

2)　2012003 試験

a)　投与中止又は減量に至った有害事象

有害事象により治験薬剤投与を終了した症例一覧及び有害事象により観察期間を延長又は治験薬投与を減量した症例の有害事象一覧を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した（MedDRA Ver.18.0）。

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

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

b)　骨髄抑制

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

c)　グレード 3 以上の感染症

グレード 3 の感染症は 1 例の症例に 4 件発現し（発熱性好中球減少症：2 件、肺炎及び細菌感染：各 1 件）、いずれも治験薬に「関連あり」と判定された。また、肺炎及び細菌感染は重篤な有害事象と判断された。4 件のグレード 3 の感染症はいずれも 2～19 日で回復した。

d)　二次性悪性腫瘍

胃腺癌が 1 例で治験薬投与開始後 227 日に発現し、重篤な有害事象で治験薬と「関連あり」と判定された。胃腺癌の転帰は不変であり肝転移が疑われた。当該症例は胃癌に対する化学療法を開始するため胃腺癌発現後 27 日で追跡を終了した。

e)　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群の発現はなかった。

f)　重篤な皮膚症状

重篤な皮膚症状の発現はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

今回の申請で、MedDRA 用語を用いて検討した試験は 2012003 試験のみであったため、他の試験とは比較できない。そのため、本項では、特に記載しない。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

安全性評価に用いた臨床試験で認められた死亡例及び重篤な有害事象発現例の各症例の叙述は以下の項に示した。

02CLL III 試験	第 2.7.6.1 項
2012003 試験	第 2.7.6.2 項
99CLL2E（DE）試験	第 2.7.6.3 項
99CLL2E（BG）試験	第 2.7.6.4 項

2.7.4.3　臨床検査値の評価

1)　02CLL III 試験

グレード別血液生化学検査結果を表 2.7.4.2.2-1 に示す。

グレード 3 又は 4 の好中球数減少は、本剤群で 15.4%（115/748 サイクル）、クロラムブシル群で 7.5%（51/684 サイクル）認められた。

表 2.7.4.2.2-1　CTCAE グレード別 血液生化学検査結果

Parameter	BEN (N = 748)	CLB (N = 684)	Total (N =1432)
ASAT			
CTC 1	79 (10.6%)	69 (10.1%)	148 (10.3%)
CTC 2	6 (0.8%)	6 (0.9%)	12 (0.8%)
CTC 3	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
Total	89 (11.9%)	77 (11.3%)	166 (11.6%)
ALAT			
CTC 1	82 (11.0%)	55 (8.0%)	137 (9.6%)
CTC 2	9 (1.2%)	4 (0.6%)	13 (0.9%)
CTC 3	8 (1.1%)	4 (0.6%)	12 (0.8%)
Total	99 (13.2%)	63 (9.2%)	162 (11.3%)
g-GT			
CTC 1	34 (4.5%)	10 (1.5%)	44 (3.1%)
CTC 2	10 (1.3%)	2 (0.3%)	12 (0.8%)
CTC 3	7 (0.9%)	5 (0.7%)	12 (0.8%)
Total	51 (6.8%)	17 (2.5%)	68 (4.7%)
AP			
CTC 1	30 (4.0%)	10 (1.5%)	40 (2.8%)
CTC 2	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
CTC 3	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Total	32 (4.3%)	12 (1.8%)	44 (3.1%)
Bilirubin			
CTC 1	56 (7.5%)	61 (8.9%)	117 (8.2%)
CTC 2	24 (3.2%)	18 (2.6%)	42 (2.9%)
CTC 3	8 (1.1%)	4 (0.6%)	12 (0.8%)
CTC 4	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Total	89 (11.9%)	83 (12.1%)	172 (12.0%)
Albumin			
CTC 1	24 (3.2%)	7 (1.0%)	31 (2.2%)
CTC 2	6 (0.8%)	3 (0.4%)	9 (0.6%)
CTC 3	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Total	31 (4.1%)	11 (1.6%)	42 (2.9%)

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群

引用：CSR Table 59