表 2.7.6.1-11:　1 サイクルあたりの投与量（安全性解析対象集団）

Summary statistics	BEN	CLB
Overall mean dose [mg]		
N	748	684
Mean (SD)	335.9 (86.5)	103.3 (26.4)
Mean % from planned dose	88.4%	94.5%
95% CL	[329.7; 342.1]	[101.3; 105.3]
Min-Max	40.0 - 480.0	8.0 - 216.0
Median	360.0	108.0

CSR Table 45

表 2.7.6.1-12:　治験薬の減量状況

	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
Patients with dose modification	53 (34.4%)	40 (27.8%)	93 (31.2%)
Reasons (haematologic)[1]			
Anemia	2 (1.3%)	2 (1.4%)	4 (1.3%)
Leukopenia	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Neutropenia	17 (11.0%)	11 (7.6%)	28 (9.4%)
Thrombopenia	16 (10.4%)	17 (11.8%)	33 (11.1%)
Multiple reasons (haematological)	4 (2.6%)	5 (3.5%)	9 (3.0%)
Reasons (non haematologic)[1]			
Fever	7 (4.5%)	0 (0.0%)	7 (2.3%)
Hepato-toxocity	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Investigators decision	7 (4.5%)	12 (8.3%)	19 (6.4%)
Non haematological AE	5 (3.2%)	4 (2.8%)	9 (3.0%)
Other	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)

[1] More than 1 reason can be documented per patient if more than one modification was performed the same reason is only counted once

CSR Table 46

2)　有害事象のまとめ

有害事象のまとめを表 2.7.6.1-13 に示す。

治験薬を 1 回以上投与された 298 例のうち、248 例に 970 件の有害事象が認められた。有害事象は本剤群では 135 例（87.7%）に 634 件、クロラムブシル群では 113 例（78.5%）に 336 件認められた。

グレード 3 又は 4 の非血液毒性の有害事象は、本剤群では 64 例に 109 件、クロラムブシル群では 24 例に 36 件認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 124 例（80.5%）に 445 件、クロラムブシル群では 90 例（62.5%）に 198 件認められた。

重篤な有害事象は 46 例（本剤群 29 例、クロラムブシル群 17 例）に 57 件認められた。治験終了に至った有害事象は本剤群で 21 例、クロラムブシル群で 8 例認められた。

表 2.7.6.1-13:　有害事象のまとめ

Characteristic	BEN (N=154)	CLB (N=144)	Total (N=298)
Patient with at least one AE	135 (87.7)	113 (78.5)	248 (83.2)
Number of AE s	634	336	970
Patient with at least one serious AE	29 (18.8)	17 (11.8)	46 (15.4)
Number of serious AE s	38	19	57
Patient with non haematological AE with CTC grade 3 or 4	64 (41.6)	24 (16.7)	88 (29.5)
Number non haematological AE s with CTC grade 3 or 4	109	36	145
Patient with haematological AE with Cheson grade 3 or 4	54 (35.1)	27 (18.8)	81 (27.2)
Number haematological AE s with Cheson grade 3 or 4	65	30	95
Patient with related AEs (according to Investigator)	124 (80.5)	90 (62.5)	214 (71.8)
Number of related AEs	455	198	653
End of treatment or treatment interruption due to unacceptable toxicity and/or SAE	21 (13.6)	8 (5.6)	29 (9.7)
Patient with infections	62 (40.3)	42 (29.2)	104 (34.9)
Number of infections	107	62	169

CSR Table 47

3)　有害事象の発現頻度

治験中に発現した有害事象を表 2.7.6.1-14 に示す。

ほとんどの有害事象は血液毒性であり、クロラムブシル群と比較して本剤群で多く認められた。

皮膚毒性（アレルギー反応）、全身系症状（発熱）、胃腸障害（悪心、嘔吐）、感染症（好中球減少症を除く）、代謝障害／臨床検査値異常（高尿酸血症）も、本剤群で多く認められた。

表 2.7.6.1-14:　治験中に発現した有害事象（NCI-CTC）

CTC category symptom	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
ALLERGY/IMMUNOLOGY	15 (9.7%)	7 (4.9%)	22 (7.4%)
AUDITORY/HEARING	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
BLOOD/BONE MARROW	90 (58.4%)	52 (36.1%)	142 (47.7%)
Hemoglobin (NCI-WG Criteria)	38 (24.7%)	20 (13.9%)	58 (19.5%)
Leukocytes	30 (19.5%)	4 (2.8%)	34 (11.4%)
Lymphopenia	10 (6.5%)	0 (0.0%)	10 (3.4%)
Neutrophils (NCI-WG Criteria)	43 (27.9%)	23 (16.0%)	66 (22.1%)
Platelets (NCI-WG Criteria)	38 (24.7%)	29 (20.1%)	67 (22.5%)
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)	1 (0.6%)	3 (2.1%)	4 (1.3%)
CARDIOVASCULAR (GENERAL)	16 (10.4%)	7 (4.9%)	23 (7.7%)
COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS	56 (36.4%)	33 (22.9%)	89 (29.9%)
DERMATOLOGY/SKIN	44 (28.6%)	24 (16.7%)	68 (22.8%)
ENDOCRINE	1 (0.6%)	3 (2.1%)	4 (1.3%)
GASTROINTESTINAL	49 (31.8%)	32 (22.2%)	81 (27.2%)
HEMORRHAGE	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
HEPATIC	14 (9.1%)	11 (7.6%)	25 (8.4%)
INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA*	41 (26.6%)	18 (12.5%)	59 (19.8%)
METABOLIC/LABORATORY	24 (15.6%)	6 (4.2%)	30 (10.1%)
MUSCULOSKELETAL	7 (4.5%)	9 (6.3%)	16 (5.4%)
NEUROLOGY	14 (9.1%)	14 (9.7%)	28 (9.4%)
OCULAR/VISUAL	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
PAIN	17 (11.0%)	14 (9.7%)	31 (10.4%)
PULMONARY	20 (13.0%)	18 (12.5%)	38 (12.8%)
RENAL/GENITOURINARY	13 (8.4%)	3 (2.1%)	16 (5.4%)
SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
SYNDROMES (Tumor lysis syndrome, alcohol abuses with increased liver enzymes)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

Infections listed in table 38 include also infections assgined to other CTC categories

CSR Table 48

a)　血液毒性

NCI-WG の基準（Cheson, 1996）に基づくグレード 3 の血液毒性を表 2.7.6.1-15 に、グレード 4 の血液毒性を表 2.7.6.1-16 に示す。

グレード 3 又は 4 のヘモグロビン減少及び血小板減少の発現率は両群で同程度であったが、好中球減少の発現率は本剤群の方が約 3 倍高かった。

表 2.7.6.1-15:　グレード 3 の血液毒性（NCI-WG）

CTC category symptom	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
Haemoglobin (Cheson)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	5 (1.7%)
Neutrophils (ANC) (Cheson)	33 (21.4%)	11 (7.6%)	44 (14.8%)
Platelets (Cheson)	18 (11.7%)	11 (7.6%)	29 (9.7%)

CSR Table 49

表 2.7.6.1-16:　グレード 4 の血液毒性（NCI-WG）

CTC category symptom	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
Haemoglobin (Cheson)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Neutrophils (ANC) (Cheson)	20 (13.0%)	9 (6.3%)	29 (9.7%)
Platelets (Cheson)	4 (2.6%)	2 (1.4%)	6 (2.0%)

CSR Table 50

b)　感染症

NCI-CTC に基づくグレード 3 の感染症を表 2.7.6.1-17 に、グレード 4 の感染症を表 2.7.6.1-18 に示す。

本剤群では、グレード 3 の感染症は 11 例（7.1%）に 13 件認められ、グレード 4 の感染症は認められなかった。クロラムブシル群では、グレード 3 又は 4 の感染症は 5 例（3.5%）に 7 件認められ、そのうち 1 件はグレード 4 であった。