2)　2012003 試験

有害事象は 10 例全例に計 340 件発現し、このうち、309 件は治験薬との関連性が否定できない有害事象であった。有害事象及び副作用をグレード別にそれぞれ表 2.7.4.2.1-4、表 2.7.4.2.1-5 に示した。

3 例以上に発現した副作用は、CD4 リンパ球減少（100%、10/10 例）、好中球数減少（100%、10/10 例）、リンパ球数減少（90%、9/10 例）、血小板数減少（90%、9/10 例）、白血球数減少（90%、9/10 例）、便秘（70%、7/10 例）、悪心（80%、8/10 例）、倦怠感（50%、5/10 例）、食欲不振（50%、5/10 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（30%、3/10 例）、血中免疫グロブリン A 減少（30%、3/10 例）、血中免疫グロブリン G 減少（30%、3/10 例）、血中免疫グロブリン M 減少（30%、3/10 例）、そう痒症（30%、3/10 例）、斑状丘疹状皮疹（30%、3/10 例）であった。

表 2.7.4.2.1-4　CTCAE グレード別有害事象の発現状況

解析対象集団：SAS

事象名 (CTCAE v4.03)		発現	発現率	Grade(例数)							発現	Grade3-5	
SOC	用語	例数	(%)	0	1	2	3	4	5	不明	件数	例数	発現率(%)
対象例数								10					
発現例数		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	340	10	100.0
血液およびリンパ系障害		2	20.0	0	1	0	1	0	0	0	5	1	10.0
	貧血	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	発熱性好中球減少症	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	10.0
心臓障害		2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	動悸	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
胃腸障害		10	100.0	0	5	4	1	0	0	0	36	1	10.0
	腹痛	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	便秘	8	80.0	0	7	1	0	0	0	0	9	0	0.0
	口内乾燥	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	胃炎	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
	胃腸障害、その他（アレルギー性大腸炎）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	胃腸障害、その他（出血性腸憩室）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	胃腸障害、その他（腹部不快感）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	口腔粘膜炎	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	悪心	8	80.0	0	6	2	0	0	0	0	13	0	0.0
	嘔吐	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		7	70.0	0	4	3	0	0	0	0	27	0	0.0
	疲労	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	発熱	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	6	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（末梢性浮腫）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	倦怠感	5	50.0	0	4	1	0	0	0	0	14	0	0.0
	疼痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	注入に伴う反応	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
免疫系障害		1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	免疫系障害、その他（低γグロブリン血症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
感染症および寄生虫症		5	50.0	0	0	4	1	0	0	0	8	1	10.0
	感染性結膜炎	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス感染）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（口腔カンジダ症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（細菌感染）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	感染症および寄生虫症、その他（肺炎）	2	20.0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	10.0
	感染症および寄生虫症、その他（鼻咽頭炎）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症		4	40.0	0	2	1	1	0	0	0	4	1	10.0
	傷害、中毒および処置合併症、その他（四肢損傷）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	傷害、中毒および処置合併症、その他（処置による疼痛）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	傷害、中毒および処置合併症、その他（腸骨骨折）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	傷害、中毒および処置合併症、その他（皮膚擦過傷）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
臨床検査		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	189	10	100.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	40.0	0	4	0	0	0	0	0	7	0	0.0
	血中ビリルビン増加	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	CD4リンパ球減少	10	100.0	0	0	2	6	2	0	0	10	8	80.0
	心電図QT補正間隔延長	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（ヘマトクリット減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（ヘモグロビン減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	5	0	0.0
	臨床検査、その他（血中アルカリホスファターゼ増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中アルブミン減少）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中クレアチニン増加）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中ブドウ糖増加）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	10.0
	臨床検査、その他（血中乳酸脱水素酵素増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中尿酸減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（血中尿素増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンA減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンG減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンM減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	臨床検査、その他（好中球数増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（赤血球数減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（白血球数減少）	9	90.0	0	0	2	5	2	0	0	30	7	70.0
	臨床検査、その他（網状赤血球数減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	リンパ球数減少	9	90.0	0	0	0	5	4	0	0	30	9	90.0
	好中球数減少	10	100.0	0	0	2	2	6	0	0	41	8	80.0
	血小板数減少	9	90.0	0	2	5	1	1	0	0	24	2	20.0
	体重減少	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	GGT増加	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0.0

引用：CSR　表 12-2-5

表 2.7.4.2.1-4　CATAE グレード別 有害事象の発現状況（続き）

解析対象集団：SAS

事象名（CTCAE v4.03）		発現	発現率	Grade(例数)							発現	Grade3-5	
SOC	用語	例数	(%)	0	1	2	3	4	5	不明	件数	例数	発現率(%)
対象例数		10											
発現例数		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	340	10	100.0
代謝および栄養障害		5	50.0	0	3	2	0	0	0	0	16	0	0.0
	食欲不振	5	50.0	0	3	2	0	0	0	0	16	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		3	30.0	0	1	2	0	0	0	0	5	0	0.0
	関節痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	骨痛	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	筋肉痛	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0.0
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）		1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	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）、その他（胃腺癌）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
神経系障害		4	40.0	0	4	0	0	0	0	0	6	0	0.0
	味覚異常	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	頭痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	神経系障害、その他（体位性めまい）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
精神障害		2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	不眠症	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	40.0	0	4	0	0	0	0	0	8	0	0.0
	咳嗽	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	しゃっくり	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（口腔咽頭痛）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（上気道の炎症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（鼻漏）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		8	80.0	0	3	4	1	0	0	0	20	1	10.0
	多形紅斑	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	そう痒症	3	30.0	0	1	2	0	0	0	0	4	0	0.0
	斑状丘疹状皮疹	3	30.0	0	1	2	0	0	0	0	5	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（ざ瘡様皮膚炎）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（紅斑）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（寝汗）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（発疹）	2	20.0	0	1	0	1	0	0	0	3	1	10.0
	蕁麻疹	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
血管障害		5	50.0	0	1	3	1	0	0	0	10	1	10.0
	高血圧	2	20.0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	10.0
	静脈炎	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
	血管障害、その他（血管痛）	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	4	0	0.0
	血管炎	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0

引用：CSR　表 12-2-5

表 2.7.4.2.1-5　CTCAE グレード別副作用の発現状況

解析対象集団：SAS

事象名（CTCAE v4.03）		発現例数	発現率(%)	Grade(例数)							発現件数	Grade3-5	
SOC	用語			0	1	2	3	4	5	不明		例数	発現率(%)
対象例数		10											
発現例数		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	309	10	100.0
血液およびリンパ系障害		2	20.0	0	1	0	1	0	0	0	5	1	10.0
	貧血	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	発熱性好中球減少症	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	10.0
心臓障害		1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	動悸	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
胃腸障害		10	100.0	0	7	3	0	0	0	0	30	0	0.0
	便秘	7	70.0	0	6	1	0	0	0	0	8	0	0.0
	口内乾燥	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	胃炎	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	胃腸障害、その他（腹部不快感）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	口腔粘膜炎	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	悪心	8	80.0	0	6	2	0	0	0	0	13	0	0.0
	嘔吐	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		7	70.0	0	4	3	0	0	0	0	25	0	0.0
	疲労	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	発熱	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	6	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（末梢性浮腫）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	倦怠感	5	50.0	0	4	1	0	0	0	0	14	0	0.0
	疼痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	注入に伴う反応	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
免疫系障害		1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	免疫系障害、その他（低γグロブリン血症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
感染症および寄生虫症		4	40.0	0	0	3	1	0	0	0	7	1	10.0
	感染性結膜炎	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス感染）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（口腔カンジダ症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	感染症および寄生虫症、その他（細菌感染）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	感染症および寄生虫症、その他（肺炎）	2	20.0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	10.0
臨床検査		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	183	10	100.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0.0
	血中ビリルビン増加	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	CD4リンパ球減少	10	100.0	0	0	2	6	2	0	0	10	8	80.0
	心電図QT補正間隔延長	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（ヘマトクリット減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（ヘモグロビン減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	5	0	0.0
	臨床検査、その他（血中アルカリホスファターゼ増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中アルブミン減少）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中クレアチニン増加）	1	10.0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中ブドウ糖増加）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	10.0
	臨床検査、その他（血中乳酸脱水素酵素増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中尿素増加）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンA減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンG減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0.0
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリンM減少）	3	30.0	0	3	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	臨床検査、その他（赤血球数減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	臨床検査、その他（白血球数減少）	9	90.0	0	0	2	5	2	0	0	30	7	70.0
	臨床検査、その他（網状赤血球数減少）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	リンパ球数減少	9	90.0	0	0	0	5	4	0	0	30	9	90.0
	好中球数減少	10	100.0	0	0	2	2	6	0	0	41	8	80.0
	血小板数減少	9	90.0	0	2	5	1	1	0	0	24	2	20.0
	体重減少	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	GGT増加	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0.0

引用：CSR　表 12-2-6

表 2.7.4.2.1-5 CATAE グレード別 副作用の発現状況（続き）

解析対象集団：SAS

事象名（CTCAE v4.03）		発現例数	発現率(%)	Grade(例数)							発現件数	Grade3-5	
SOC	用語			0	1	2	3	4	5	不明		例数	発現率(%)
対象例数		10											
発現例数		10	100.0	0	0	0	2	8	0	0	309	10	100.0
代謝および栄養障害		5	50.0	0	3	2	0	0	0	0	16	0	0.0
	食欲不振	5	50.0	0	3	2	0	0	0	0	16	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	筋肉痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
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）		1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
	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	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10.0
神経系障害		4	40.0	0	4	0	0	0	0	0	6	0	0.0
	味覚異常	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0.0
	頭痛	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	神経系障害、その他（体位性めまい）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
精神障害		1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	不眠症	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	40.0	0	4	0	0	0	0	0	6	0	0.0
	咳嗽	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（口腔咽頭痛）	2	20.0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（上気道の炎症）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（鼻漏）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		6	60.0	0	3	2	1	0	0	0	16	1	10.0
	多形紅斑	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	そう痒症	3	30.0	0	1	2	0	0	0	0	4	0	0.0
	斑状丘疹状皮疹	3	30.0	0	1	2	0	0	0	0	4	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（ざ瘡様皮膚炎）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（紅斑）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（寝汗）	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0.0
	皮膚および皮下組織障害、その他（発疹）	1	10.0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	10.0
血管障害		5	50.0	0	1	3	1	0	0	0	10	1	10.0
	高血圧	2	20.0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	10.0
	静脈炎	2	20.0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0.0
	血管障害、その他（血管痛）	2	20.0	0	1	1	0	0	0	0	4	0	0.0
	血管炎	1	10.0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0

引用：CSR　表 12-2-6

3)　99CLL2E（DE）試験

治験期間中に認められた非血液毒性有害事象のうち、症例ごとに最悪グレードの事象を表 2.7.4.2.1-6 に示す。また、グレード 3 又は 4 の非血液毒性有害事象を表 2.7.4.2.1-7 に、グレード 3 又は 4 の血液毒性有害事象を表 2.7.4.2.1-8 に示す。

非血液毒性有害事象が 16 例、64 件認められた。そのうち 8 例で認められた 19 件は重篤であった。重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、6 例で認められた 14 件では「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」、3 例で認められた 4 件では「関連性は考えにくい」と判定され、残りの 1 件は治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された。

本治験期間中に 1 例が死亡し、治験終了後に 3 例が死亡した。

臨床検査値異常が 11 例、28 件が有害事象として報告された。そのうち、21 件が血液毒性有害事象、7 件が非血液毒性有害事象であった。重篤な有害事象は 2 例、3 件報告され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された。

なお、本試験は、「治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とする二次治療としてのベンダムスチン塩酸塩単独投与の用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）、及び耐容性の検討」を目的とした試験であるため、有害事象の以下の各項目での詳述はしていない。

表 2.7.4.2.1-6　治験期間中の非血液毒性有害事象（症例ごとの最悪グレードの事象）

		CTC-grade				
Symptom	missing*	1	2	3	4	Total
Nausea	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Vomiting	-	1 (70mg)	-	-	-	1
Diarrhea	-	-	1 (80mg)	-	1 (80mg)	2
Stomatitis	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Hypotension	-	-	-	-	1 (80mg)	1
Edema	-	1 (70mg)	-	1 (100mg)	-	2
Dyspnea	-	-	-	1 (80mg)	1 (80mg)	2
Cough	-	3 (70,70,100 mg)	1 (70mg)	-	-	4
Sensory	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Consciousness	-	1 (80mg)	-	-	-	1
Taste	-	-	1 (80mg)	-	-	1
Epidermis	-	1 (70mg)	-	1 (80mg)	1 (100mg)	3
Allergy	-	-	1 (90mg)	-		1
Weight loss	-	-	1 (70mg)	-		1
Hemorrhage (clinical)	1 (80mg)	-	1 (70mg)	-		2
Body temperature	-	-	3 (80,80,90mg)	1 (80mg)		4
Infections	-	1 (80mg)	3 (70,70,80 mg)	5 (70,70,90,100, 100 mg)	2 (80mg)	11
Sweat	-	-	1 (80mg)	-		1
Total	**1**	**11**	**13**	**9**	**6**	**40**

* no CTC-grading by investigator

引用：CSR Table 5

表 2.7.4.2.1-7　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の非血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m^2			
	70 mg (n=7)	80 mg (n=5)	90 mg (n=1)	100 mg (n=3)
Diarrhoea	-	1 (20%)	-	-
Hypotension	-	1 (20%)	-	-
Edema	-	-	-	1 (33%)
Dyspnea	-	2 (40%)	-	-
Epidermis	-	1 (20%)	-	1 (33%)
Body temperature	-	1 (20%)	-	-
Infections	2 (29%)	2 (40%)	1 (100%)	2 (67%)
Hyperuricaemia				1 (33%)
Total	**3**	**10**	**2**	**4**

Percentage in brackets: Percentage of patients in this dose group, who experienced AE.

引用：CSR Table 6

表 2.7.4.2.1-8　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m²							
	70 mg (n=7)		80 mg (n=5)		90 mg (n=1)		100 mg (n=3)	
Grade	3	4	3	4	3	4	3	4
Haemoglobin	1 (C5W1)	2 (C2W3, C1W3)	2 (C1W3, C1W1)	-	-	-	1 (C3W1)	-
White blood count	-	1 (C1W1)	2 (C3W1, C2W2)	1 (C1W5)	1 (C1W3)	-	1 (C3W3)	2 (C2W3, C1W5)
Granulocytes	-	3 (bsl, bsl, C1W1)	1 (C3W2)	2 (bsl, bsl)	1 (C1W2)	-	2 (C1W1, C3W2)	-
Platelets	1 (C1W1)	1 (bsl)	1 (C2W1)	2 (bsl, C1W3)	-	1 (bsl)	1 (C1W1)	-
Lymphocytes	-	1 (C1W3)	1 (C1W1)	1 (C2W1)	-	-	1 (C2W3)	2 (C2W1, C1W3)
Urea	-	-	1 (C1W4)	-	-	-	-	-
Bilirubin	1 (C1W3)	-	2 (C2W2, C1W4)	-	-	-	-	-
Transaminases (SGOT/ASAT)	-	-	1 (C1W3)	-	-	-	-	-
Transaminases (SGPT/ALAT)	-	-	1 (C1W3)	-	-	-	-	-
Total	**3**	**8**	**12**	**6**	**2**	**1**	**6**	**4**

bsl: baseline, C = cycle, W = week

引用：CSR Table 7

4)　99CLL2E（BG）試験

治験期間中に認められた非血液毒性有害事象のうち、症例ごとに最悪グレードの事象を表 2.7.4.2.1-9 に示す。またグレード 3 又は 4 の血液毒性有害事象を表 2.7.4.2.1-10 に示す。

本治験では有害事象が 9 例、29 件に認められた。そのうち 2 例で認められた 2 件が重篤であり、1 例（被験者番号1*）は治験期間中に死亡した。重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、死亡した 1 例の発熱を伴う肺炎では「関連性は考えにくい」、残りの 1 例（被験者番号2*、肺炎）では「関連なし」と判定された。副作用は 5 例で 15 件認められた。そのうちグレード 3 は 1 例 1 件（被験者番号3*、下痢）のみであり、グレード 4 はみられなかった。7 例 11 件の有害事象でコード及びグレードが不明であったが、被験者番号1*の発熱を伴う肺炎（重篤）を除き、いずれも軽度又は中程度であった。

有害事象と判定された臨床検査値異常が症例 12 例に 70 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。そのうち 64 件は血液毒性であった。1 例でみられた 1 件（被験者番号1*、貧血）は重篤であり、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

なお、本試験は、「治療を要する Binet 分類による臨床病期 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）患者を対象とする二次治療としてのベンダムスチン塩酸塩単独投与の用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）、及び耐容性の検討」を目的とした試験であるため、有害事象の以下の各項目での詳述はしていない。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2.1-9 治験期間中の非血液毒性有害事象（症例ごとの最悪グレードの事象）

	CTC-grade					
Symptom	**missing***	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Vomiting	-	-	3 (100mg)	-	-	3
Diarrhea	-	-	-	1 (110mg)	-	1
Pneumonia (non-infectious)	-	-	1 (120mg)	-	-	1
Epidermis	-	1 (100mg)	-	-	-	1
Allergy	1 (100mg)	-	-	-	-	1
Appetite	1 (100mg)	1 (100mg)	-	-	-	2
Body temperature	1 (110mg)	-	1 (120mg)	-	-	2
Infections	-	-	1 (120mg)	-	-	1
Total	**3**	**2**	**6**	**1**	**-**	**12**

* no CTC-code assigned by investigator

引用：CSR Table 4

表 2.7.4.2.1-10　CTCAE グレード 3 又は 4 の用量群別の血液毒性有害事象

	Dose level bendamustine mg/m^2					
	100 mg (n=6)		110 mg (n=6)		120 mg (n=3)	
Grade	**3**	**4**	**3**	**4**	**3**	**4**
Haemoglobin	-	1 (C1W3)	1 (C1W1)	-	1 (C1W2)	1 (C2W2)
White blood count	2 (C1W2, C2W1)	-	-	-	-	1 (C2W2)
Granulocytes	3 (C1W1, C1W2, C3W1)	2 (C1W2, C4W1)	-	1 (C1W1)	2 (C2W1, C5W1)	1 (C1W1)
Platelets	2 (C2W1, F1)	-	-	1 (bsl)	-	1 (C1W1)
Lymphocytes	4 (C2W1, C2W1, C2W3, C3W1)	-	1 (C2W2)	-	1 (C4W2)	1 (C2W2)
Bilirubin	2 (C1W1, C2W2)	-	-	2 (C1W3, C2W2)	2 (C1W1, C1W1)	-
Total	**13**	**3**	**2**	**4**	**6**	**5**

bsl: baseline, C = cycle, W = week, F1 = follow up 1

引用：CSR Table 6

2.7.4.2.1.2 死亡

1)　02CLL III 試験

死亡は本剤群で 20 例、クロラムブシル群で 18 例認められ、そのうち原疾患による死亡は本剤群で 8 例、クロラムブシル群で 8 例であった。

投与サイクル中の死亡は 4 例、投与完了後の死亡は 34 例であり、いずれの死亡も本剤との因果関係が否定された。

死亡例一覧表は 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-1 に示した。

2)　02CLLIII FU

ベンダムスチン投与に関連する死亡例は認められなかった。

3)　2012003 試験

治験期間中に死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1)　02CLL III 試験

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1-11 に示した。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。

2)　02CLL III FU

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1-12 に示した。重篤な有害事象は 50 例（本剤群 31 例、クロラムブシル群 19 例）に 65 件認められた。

3)　2012003 試験

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1-13 に示した（MedDRA Ver.18.0）。重篤な有害事象は 10 例中 3 例に 6 件発現した。

表 2.7.4.2.1-11　重篤な有害事象一覧（02CLLⅢ試験）

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名 (CTCAE term)	発現日	●日目	持続期間（日）	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰	転帰日
BEN	[redacted]	白色人種	380	男性	7[redacted]	好中球減少を伴わない感染	[redacted]	18	41	なし	3	重篤	-	回復	[redacted]
		白色人種	400	男性	6[redacted]	肺臓炎/肺浸潤		164	25	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	7[redacted]	肺臓炎/肺浸潤		119	26	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	380	男性	6[redacted]	筋骨格-その他		6	74	なし	3	重篤	-	回復／後遺症あり	
		白色人種	450	男性	6[redacted]	眼球/視覚-その他		187	45	おそらくなし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	370	女性	5[redacted]	皮疹/落屑		5	27	たぶんあり	3	重篤	-	軽快	
		白色人種	400	男性	7[redacted]	好中球数が不明な感染		53	9	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
						筋骨格-その他		67	4	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	5[redacted]	腎/泌尿生殖器-その他		7	30	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	6[redacted]	心血管系-その他（全般）		-18	34	おそらくなし	1	重篤	-	回復	
						疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感)		30	10	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	410	男性	6[redacted]	脱水		31	10	おそらくなし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	340	女性	7[redacted]	嘔吐		44	9	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	380	男性	7[redacted]	肺臓炎/肺浸潤		20	21	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	320	女性	5[redacted]	ヘモグロビン		92	8	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	380	男性	6[redacted]	胸水（非悪性）		19	2	なし	4	重篤	-	死亡	
		白色人種	340	女性	6[redacted]	蕁麻疹（蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹）		30	12	あり	3	重篤	-	回復	
		白色人種	290	女性	7[redacted]	腫瘍融解症候群		13	29	あり	3	重篤	-	回復	
		白色人	380	女	4[redacted]	ヘモグロビン		21	30	あるかもしれ	2	重篤	-	回復	

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名 (CTCAE term)	発現日	●日目	持続期間（日）	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰	転帰日
		種		性						ない					
	[redacted]	白色人種	400	男性	5[redacted]	心血管系-その他（全般）	[redacted]	16	7	おそらくなし	4	重篤	-	回復	[redacted]
						心血管系-その他（全般）		23	11	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	320	男性	7	ヘモグロビン		42	3	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
						ヘモグロビン		45	1	おそらくなし	1	重篤	-	回復	
						代謝/臨床検査値-その他		8	6	あり	4	重篤	-	回復	
						肺-その他		62	4	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	340	女性	4	静脈炎(表在性)		43	15	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
						胸痛（非心臓性および非胸膜性）		37	4	あるかもしれない	1	重篤	-	回復	
		白色人種	364	男性	6	アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）		30	45	たぶんあり	3	重篤	-	回復	
		白色人種	356	女性	7	アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）		35	4	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
						アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）		62	5	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	390	男性	5	皮膚科/皮膚-その他		24	13	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	420	男性	5	肝-その他		29	32	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	370	男性	5	ヘモグロビン		70	44	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	340	女性	6	嘔吐		29	3	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	346	女性	7	好中球減少を伴わない感染		16	3	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	350	男性	7	心血管系-その他（全般）		36		なし	1	重篤	-	未回復	
						呼吸困難（息切れ）		36	2	おそらくなし	4	重篤	-	回復	
						肺-その他		36		なし	3	重篤	-	未回復	
						肺-その他		36		なし	3	重篤	-	未回復	
						肺-その他		47		なし	4	重篤	-	未回復	
		白色人種	340	男性	6	肺臓炎/肺浸潤		155	18	あるかもしれない	1	重篤	-	回復	
CLB	[redacted]	白色人	128	男	6[redacted]	声の変化/構音障害	[redacted]	63	5	なし	1	重篤	-	回復	[redacted]

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名 (CTCAE term)	発現日	●日目	持続期間（日）	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰	転帰日
		種		性											
	[redacted]	白色人種	112	男性	7[redacted]	肝-その他	[redacted]	71	22	おそらくなし	3	重篤	-	未回復	[redacted]
		白色人種	120	男性	6[redacted]	血栓症/塞栓症		29	12	なし	4	重篤	-	回復	
		白色人種	104	男性	7[redacted]	皮膚科/皮膚-その他		142	9	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	100	男性	6[redacted]	心血管系-その他（全般）		73	3	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	108	女性	7[redacted]	全身症状-その他		72	4	評価不能	2	重篤	-	回復	
		白色人種	112	女性	4[redacted]	肺臓炎/肺浸潤		27	3	たぶんあり	4	重篤	-	死亡	
		白色人種	116	男性	5[redacted]	神経-その他		91	16	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	120	女性	7[redacted]	腹痛や差し込み		31	4	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	54	男性	7[redacted]	静脈炎(表在性)		27	24	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
						発熱(ANC＜1.0×109 /L と定義される好中球減少がない場合)		10	12	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
						皮膚科/皮膚-その他		43	15	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	128	女性	5[redacted]	アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）		29	4	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
						アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）		41	2	あり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	112	男性	4[redacted]	ヘモグロビン		55	8	おそらくなし	3	重篤	-	回復／後遺症あり	
		白色人種	84	女性	7[redacted]	好中球減少を伴わない感染		66	3	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	116	男性	5[redacted]	凝固-その他		40	4	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	80	女性	6[redacted]	Grade3－4 の血小板減少を伴う出血		81	4	あるかもしれない	3	重篤	-	死亡	
						Grade3－4 の血小板減少を伴う出血		84	5	あるかもしれない	4	重篤	-	死亡	
		白色人種	108	男性	6[redacted]	心血管系-その他（全般）		35	3	なし	3	重篤	-	死亡	
		白色人	116	男	6[redacted]	肝-その他		56		評価不能	3	重篤	-	不明	

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名 (CTCAE term)	発現日		持続期間（日）	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰	転帰日
								●日目							
		種		性											

*:これらの事象は 3 件とカウントした。

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群

当該表は CTD 用に新たに集計した