表 2.7.4.2.1-12　重篤な有害事象一覧（02CLLIII FU）

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名（MedDRA/J Ver. 18.0 基本語）	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]	敗血症	[redacted]	18	41	なし	3	重篤	-	回復	[redacted]
		白色人種	400	男性	6[redacted]	肺炎		164	25	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	7[redacted]	肺炎		119	26	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	380	男性	6[redacted]	対麻痺		6	74	なし	3	重篤	-	回復／後遺症あり	
		白色人種	450	男性	6[redacted]	網膜剥離		187	45	おそらくなし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	370	女性	5[redacted]	過敏症		5	27	たぶんあり	3	重篤	-	軽快	
		白色人種	400	男性	7[redacted]	背部痛		67	4	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
						肺浸潤		53	9	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	5[redacted]	精巣上体炎		7	30	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	360	男性	6[redacted]	全身健康状態低下		30	10	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
						心血管障害予防		14	3	おそらくなし	1	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]	肺炎		20	21	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	320	女性	5[redacted]	溶血		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		19	2	なし	4	重篤	-	死亡	
		白色人種	340	女性	6[redacted]	蕁麻疹		30	12	あり	3	重篤	-	回復	
						血管炎		14	16	あるかもしれない	1	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（MedDRA/J Ver. 18.0 基本語）	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							
	[redacted]	白色人種	290	女性	[redacted]	腫瘍崩壊症候群	[redacted]	13	29	あり	3	重篤	-	回復	[redacted]
		白色人種	380	女性		自己免疫性溶血性貧血		21	30	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	400	男性		心筋梗塞		16	7	おそらくなし	4	重篤	-	回復	
						心筋梗塞		23	11	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	320	男性		貧血		42	3	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
						貧血		45	1	おそらくなし	1	重篤	-	回復	
						気道感染		62	4	おそらくなし	2	重篤	-	回復	
						腫瘍崩壊症候群		8	6	あり	4	重篤	-	回復	
		白色人種	340	女性		胸痛		37	4	あるかもしれない	1	重篤	-	回復	
						静脈炎		43	15	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	364	男性		過敏症		30	45	たぶんあり	3	重篤	-	回復	
		白色人種	356	女性		過敏症		35	4	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
						過敏症		62	5	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	336	女性		発熱		9	16	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	390	男性		帯状疱疹		24	13	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	420	男性		胆嚢痛		29	32	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	370	男性		貧血		25	11	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
						汎血球減少症		70	44	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	340	女性		嘔吐		29	3	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	346	女性		発熱		16	7	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	350	男性		肺新生物		47	68	なし	4	重篤	-	死亡	

投与群	症例番号	人種	初回投与量	性別	年齢	有害事象名（MedDRA/J Ver. 18.0 基本語）	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
	[redacted]	白色人種	440	男性	5[redacted]	免疫性血小板減少性紫斑病	[redacted]	22	24	おそらくなし	3	重篤	-	回復	[redacted]
		白色人種	340	男性	6[redacted]	感染		155	18	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
CLB		白色人種	128	男性	6[redacted]	喉頭浮腫		63	5	なし	1	重篤	-	回復	
		白色人種	112	男性	7[redacted]	Ｂ型肝炎		71	22	おそらくなし	3	重篤	-	未回復	
		白色人種	120	男性	6[redacted]	肺塞栓症		29	12	なし	4	重篤	-	回復	
		白色人種	104	男性	7[redacted]	帯状疱疹		142	9	なし	3	重篤	-	回復	
						神経痛		142	9	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	100	男性	6[redacted]	動脈閉塞性疾患		73	3	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	108	女性	7[redacted]	頭部損傷		72	4	評価不能	2	重篤	-	回復	
		白色人種	112	女性	4[redacted]	細菌性肺炎		27	3	たぶんあり	4	重篤	-	死亡	
		白色人種	116	男性	5[redacted]	髄膜炎		91	16	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	120	女性	7[redacted]	腹痛		31	4	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
		白色人種	54	男性	7[redacted]	発熱		10	12	あるかもしれない	3	重篤	-	回復	
						帯状疱疹		43	15	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
						静脈炎		27	24	あるかもしれない	2	重篤	-	回復	
		白色人種	128	女性	5[redacted]	過敏症		29	4	たぶんあり	2	重篤	-	回復	
						過敏症		41	2	あり	2	重篤	-	回復	
		白色人種	112	男性	4[redacted]	溶血性貧血		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]	上気道感染		66	3	なし	2	重篤	-	回復	
		白色人種	116	男性	5[redacted]	鼻出血		40	4	おそらくなし	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（MedDRA/J Ver. 18.0 基本語）	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							
	[redacted]	白色人種	80	女性	6[redacted]	出血	[redacted]	81	4	あるかもしれない	3	重篤	-	死亡	[redacted]
						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]	心不全		35	3	なし	3	重篤	-	死亡	
		白色人種	116	男性	6[redacted]	肝病変		67	75	評価不能	3	重篤	-	不明	
		白色人種	140	男性	7[redacted]	後腹膜血腫		155	14	なし	3	重篤	-	回復	
		白色人種	104	女性	6[redacted]	ダニ皮膚炎		187	5	なし	2	重篤	-	回復	

表 2.7.4.2.1-13 重篤な有害事象一覧（2012003 試験）

解析対象集団：SAS

被験者番号	性別	年齢	医療機関名	有害事象名（CRF記載）	有害事象名（MedDRA Ver.18.0 基本語）	発現日	●日目	発現時投与量（mg/m2/日）	サイクル毎の最高Grade サイクル	Grade	発現日	重篤性	治験薬の処置	処置有無	因果関係	関連なしの理由	転帰日	転帰	持続期間（日）
4*	男性	7[redacted]	[redacted]	憩室出血	出血性腸憩室	[redacted]	11	97.3	1サイクル	3	Day11*	重篤	継続	あり	関連なし	合併症のため（偶発事象）	[redacted]	回復	19
5*	男性	7		肺炎	肺炎		224	98.0	完了/中止後8週	3	Day224*	重篤	継続	あり	関連あり	-		回復	15
				細菌感染症	細菌感染		18	99.3	1サイクル	3	Day18*	重篤	延期	あり	関連あり	-		回復	19
				左腸骨骨折	腸骨骨折		222	98.0	完了/中止後8週	3	Day222*	重篤	継続	あり	関連なし	その他（偶発的な事故によるものの為）		軽快（骨折による疼痛は消失しておりこれ以上の追跡不要）	40
6*	男性	7		サイトメガロウイルス感染症	サイトメガロウイルス感染		145	100.0	5サイクル	2	Day145*	重篤	延期	あり	関連あり	-		回復	10
				胃管状腺癌、中分化型	胃腺癌		227	101.9	6サイクル	3	Day227*	重篤	/	なし	関連あり	-		不変（進行性胃がんで肝転移の可能性が高い事から、回復は、困難であると予想される。また化学療法も開始するため、追跡を終了する。）	27

引用：CSR 表 14 - 3

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、本剤の薬理学的特性を考慮し、骨髄抑制、グレード 3 以上の感染症、二次性悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、間質性肺炎、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー様症状について検討した。

間質性肺炎、ショック・アナフィラキシー様症状の発現は認めなかった。

1)　02CLL III 試験及び 02CLL III FU

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投与を終了した症例の一覧を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-2 に示した。有害事象により治験薬投与を終了又は中断した症例は本剤群で 21 例、38 件であった。02CLL III FU では、本剤群で 18 例、42 件であった。

治験薬の減量に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2.1-14 に示す。有害事象により治験薬を減量した症例は本剤群で 34.4%（53/154 例）であった。なお、02CLL III FU 報告書において本調査は実施していない。

表 2.7.4.2.1-14　治験薬の減量に至った有害事象一覧

	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

引用:CSR Table46

b)　骨髄抑制

02CLL III 試験及び 02CLLIII FU における骨髄抑制を代表すると考えられる血液毒性の有害事象を表 2.7.4.2.1-15、表 2.7.4.2.1-16 にそれぞれ示す。

表 2.7.4.2.1-15　グレード 3 の血液毒性（CTCAE グレード）

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%)

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群
引用：02CLLIII CSR Table 49

表 2.7.4.2.1-16　グレード 3 の血液毒性（CTCAE グレード）

Group Subgroup	BEN (N = 161)	CLB (N = 151)	Total (N = 312)
Haematological adverse event	50 (31.1%)	21 (13.9%)	71 (22.8%)
Leukopenia	20 (12.4%)	2 (1.3%)	22 (7.1%)
Neutropenia (including granulocytopenia)	15 (9.3%)	8 (5.3%)	23 (7.4%)
Thrombocytopenia (including platelet count	15 (9.3%)	11 (7.3%)	26 (8.3%)
Lymphopenia	10 (6.2%)	0 (0.0%)	10 (3.2%)
Anaemia (including haemoglobin decreased)	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Anaemia haemolytic autoimmune (including haemolysis, haemolytic anaemia)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)
Autoimmune thrombocytopenia decreased)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

BEN：本剤群、CLB：クロラムブシル群
引用：02CLLIII FU　Table 59