表 2.7.4.4-4-1　バイタルサイン　体温（02CLL III 試験）（続き）

Astellas Pharma GmbH, Germany / Sequence 0000

ribosepharm GmbH　　Bendamustine Hydrochloride versus Chlorambucil　　- Page 1927
Report　　in patients with B-CLL requiring therapy　　24/04/2007
Final Analysis

Table 20.6
Vital signs
Temperature [°C] - Summary statistics by visit and treatment

Safety Population

Visit / Summary statistics	BEN (A) (N = 154) Actual	BEN (A) (N = 154) Change	CLB (B) (N = 144) Actual	CLB (B) (N = 144) Change	Difference 1 B - A
Cycle 6					
n	87	78	71	66	
Mean (SD)	36.5 (0.3)	-0.1 (0.5)	36.5 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.03 (0.38)
95% CL	[36.5; 36.6]	[-0.3; -0.0]	[36.4; 36.6]	[-0.3; -0.0]	[-0.16; 0.09]
Min-Max	35.7 - 37.3	-2.2 - 0.9	34.1 - 37.4	-2.6 - 0.9	F = 0.2680
Median	36.5	-0.1	36.5	-0.1	P = 0.6055
Q1-Q3	36.3 - 36.8	-0.4 - 0.1	36.3 - 36.7	-0.3 - 0.1	
Follow-up 1					
n	60	58	39	38	
Mean (SD)	36.5 (0.3)	-0.1 (0.5)	36.5 (0.4)	-0.1 (0.4)	-0.04 (0.32)
95% CL	[36.5; 36.6]	[-0.3; -0.0]	[36.4; 36.6]	[-0.3; -0.0]	[-0.18; 0.09]
Min-Max	35.5 - 37.4	-2.3 - 1.0	35.5 - 37.3	-1.1 - 0.7	F = 0.4114
Median	36.5	-0.1	36.5	0.0	P = 0.5229
Q1-Q3	36.4 - 36.7	-0.3 - 0.1	36.4 - 36.7	-0.4 - 0.1	
Follow-up 2					
n	46	43	19	19	
Mean (SD)	36.6 (0.6)	-0.0 (0.7)	36.5 (0.4)	-0.2 (0.5)	-0.12 (0.55)
95% CL	[36.4; 36.8]	[-0.3; 0.2]	[36.3; 36.7]	[-0.5; 0.1]	[-0.42; 0.19]
Min-Max	35.9 - 39.9	-1.2 - 3.9	35.5 - 37.5	-1.3 - 0.7	F = 0.5751
Median	36.6	-0.1	36.6	0.0	P = 0.4513
Q1-Q3	36.4 - 36.8	-0.3 - 0.0	36.2 - 36.7	-0.6 - 0.1	
Follow-up 3					
n	36	34	12	10	
Mean (SD)	36.5 (0.4)	-0.2 (0.5)	36.3 (0.5)	-0.2 (0.6)	-0.08 (0.41)
95% CL	[36.3; 36.6]	[-0.3; -0.0]	[36.0; 36.7]	[-0.6; 0.3]	[-0.38; 0.22]
Min-Max	35.4 - 37.1	-1.2 - 0.9	35.1 - 36.8	-1.6 - 0.7	F = 0.2757
Median	36.5	-0.1	36.5	-0.1	P = 0.6024
Q1-Q3	36.3 - 36.8	-0.4 - 0.1	36.2 - 36.7	-0.2 - 0.3	
Follow-up 4					
n	30	28	5	5	
Mean (SD)	36.5 (0.5)	-0.1 (0.6)	36.4 (0.7)	-0.1 (0.9)	-0.10 (0.53)
95% CL	[36.3; 36.7]	[-0.4; 0.1]	[35.5; 37.3]	[-1.3; 1.0]	[-0.63; 0.42]
Min-Max	35.5 - 38.0	-1.5 - 1.5	35.2 - 37.0	-1.5 - 0.7	F = 0.1632
Median	36.5	0.0	36.7	-0.1	P = 0.6891
Q1-Q3	36.2 - 36.7	-0.4 - 0.2	36.1 - 36.8	-0.4 - 0.7	

Baseline=Cycle 1/Day 1 if data at screening examination not available
For change from baseline only patients with pairwise available visits are considered
Differences between groups and 95% confidence limits are adjusted for baseline values
(Least square means from analysis of variance)
Data after follow-up 4 are not displayed

d.s.h. statistical services gmbh

Ribomustin Test 1 MS/ 5.3.5.1.1 CLL Mundipharma 02CLLIII-ID900 /p10858

引用:CSR Appendix14 Table20.6

表 2.7.4.4-4-2　バイタルサイン 体温（02CLL III FU）

Visit	BEN (A) (N = 161)			CLB (B) (N = 151)			Difference [1] B – A [95% CI]
	N	Actual	Change	N	Actual	Change	
Baseline	131	36.6 (0.5)		123	36.6 (0.5)		
Cycle 2	119	36.6 (0.5)	-0.1 (0.5)	119	36.5 (0.4)	-0.1 (0.5)	0.01 (0.35) [-0.08; 0.11]
Cycle 3	110	36.5 (0.5)	-0.1 (0.5)	112	36.5 (0.4)	-0.1 (0.4)	0.01 (0.34) [-0.09; 0.10]
Cycle 4	102	36.6 (0.4)	-0.1 (0.5)	100	36.5 (0.3)	-0.1 (0.4)	0.02 (0.31) [-0.07; 0.11]
Cycle 5	102	36.5 (0.4)	-0.2 (0.6)	82	36.5 (0.4)	-0.1 (0.4)	0.00 (0.39) [-0.12; 0.12]
Cycle 6	92	36.5 (0.3)	-0.1 (0.5)	78	36.5 (0.4)	-0.1 (0.5)	-0.04 (0.38) [-0.16; 0.09]

引用: 02CLL III FU　Table 78

表 2.7.4.2.2-5　心電図（02CLLⅢ試験）

Astellas Pharma GmbH, Germany / Sequence 0000

ribosepharm GmbH　　Bendamustine Hydrochloride versus Chlorambucil　　- Page 1930
Report　　in patients with B-CLL requiring therapy　　24/04/2007
Final Analysis

Table 20.8.1
Electrocardiogram (ECG)
Results of ECG at baseline and termination visit

Safety Population

Results of ECG	BEN (N = 154) N (%)	CLB (N = 144) N (%)	Total (N = 298) N (%)
Baseline			
not performed	10 (6.5%)	15 (10.4%)	25 (8.4%)
normal	124 (80.5%)	106 (73.6%)	230 (77.2%)
abnormal	20 (13.0%)	23 (16.0%)	43 (14.4%)
Total	154 (100.0%)	144 (100.0%)	298 (100.0%)
End Cycle 6/ Termination			
not performed	61 (39.6%)	60 (41.7%)	121 (40.6%)
normal	86 (55.8%)	74 (51.4%)	160 (53.7%)
abnormal	7 (4.5%)	10 (6.9%)	17 (5.7%)
Total	154 (100.0%)	144 (100.0%)	298 (100.0%)

引用:CSR Appendix14 Table20.8.1

2)　2012003 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）の各サイクルにおける投与前値からの変化を表 2.7.4.4-6-(1)~(6)に示した。また、12 誘導心電図検査の推移を表 2.7.4.4-7 に示した。

表 2.7.4.4-6-(1)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 1 サイクル）
（2012003 試験）

解析対象集団：SAS

測定項目（単位）	測定時期	測定値						投与前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
対象例数		10											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	10	122.7	16.2	121.0	102	153	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	122.7	13.0	126.0	94	137	10	0.0	11.5	-0.5	-16	21
	Day8	10	118.2	9.8	120.0	99	133	10	-4.5	15.2	-6.0	-34	19
	Day15	10	118.5	13.3	116.5	97	150	10	-4.2	14.7	0.5	-39	14
	Day22	10	120.3	16.3	118.0	91	146	10	-2.4	18.2	-0.5	-32	28
	Day29	10	124.0	11.0	123.0	110	140	10	1.3	16.9	2.5	-37	19
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	10	69.0	8.7	67.0	58	82	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	65.3	12.9	65.0	44	83	10	-3.7	12.3	-7.0	-21	18
	Day8	10	66.2	12.0	68.0	46	91	10	-2.8	11.8	-4.0	-19	17
	Day15	10	68.9	11.8	72.5	48	80	10	-0.1	10.9	0.5	-20	16
	Day22	10	71.2	15.0	74.0	49	91	10	2.2	13.8	-2.0	-16	23
	Day29	10	68.0	9.1	69.5	52	80	10	-1.0	9.4	-4.5	-11	20
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	10	70.7	8.0	72.0	59	85	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	75.3	11.6	70.5	64	97	10	4.6	9.3	4.0	-8	20
	Day8	10	85.7	11.4	86.5	70	103	10	15.0	9.0	17.0	-2	26
	Day15	10	85.7	12.6	83.0	65	108	10	15.0	14.1	13.0	-7	38
	Day22	10	85.8	13.9	82.5	66	103	10	15.1	11.1	16.0	-6	30
	Day29	10	81.9	10.0	82.0	64	102	10	11.2	10.2	13.0	-8	22
体温（℃）	投与前(Day1)	10	36.50	0.25	36.60	36.1	36.8	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	36.62	0.35	36.70	36.0	37.0	10	0.12	0.36	-0.05	-0.3	0.9
	Day8	10	36.50	0.44	36.65	35.7	37.2	10	0.00	0.63	-0.05	-1.1	1.1
	Day15	10	36.19	0.62	36.20	34.9	37.3	10	-0.31	0.67	-0.25	-1.7	0.5
	Day22	10	36.30	0.29	36.30	35.9	36.7	10	-0.20	0.48	-0.15	-0.9	0.6
	Day29	10	36.49	0.69	36.25	35.7	38.1	10	-0.01	0.85	-0.10	-0.9	2.0

引用：CSR 表 14-10

表 2.7.4.4-6-(2)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 2 サイクル）　(2012003 試験)

解析対象集団：SAS

測定項目（単位）	測定時期	測定値						投与前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
対象例数		10											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	10	131.7	14.2	123.5	115	151	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	125.3	19.1	122.5	101	168	10	-6.4	14.5	-11.5	-26	17
	Day8	10	119.7	9.4	119.5	109	142	10	-12.0	11.5	-8.0	-35	0
	Day15	10	122.6	10.7	126.5	105	134	10	-9.1	15.9	-12.0	-34	10
	Day22	10	129.2	18.6	126.0	109	169	10	-2.5	14.2	-1.0	-30	18
	Day29	10	130.5	16.5	134.5	101	155	10	-1.2	15.4	-4.5	-16	32
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	10	72.3	10.7	75.0	52	86	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	65.5	10.3	66.5	47	81	10	-6.8	4.7	-5.5	-16	-1
	Day8	10	68.6	13.1	65.0	51	86	10	-3.7	8.9	-1.0	-22	8
	Day15	10	71.7	10.3	71.0	55	86	10	-0.6	11.3	-1.0	-15	23
	Day22	10	73.4	14.1	70.5	55	96	10	1.1	9.7	4.0	-18	12
	Day29	10	73.3	15.5	77.0	49	94	10	1.0	14.0	-1.5	-22	33
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	10	80.9	9.9	79.5	70	102	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	85.1	12.2	82.5	68	102	10	4.2	9.1	2.0	-9	19
	Day8	10	82.2	8.8	81.0	72	98	10	1.3	7.4	0.0	-11	15
	Day15	10	84.8	10.5	86.0	70	103	10	3.9	6.4	2.5	-4	13
	Day22	10	81.0	7.0	83.0	69	91	10	0.1	6.1	3.0	-14	5
	Day29	10	80.5	8.6	81.0	64	90	10	-0.4	9.1	0.0	-14	11
体温（℃）	投与前(Day1)	10	36.36	0.30	36.40	35.7	36.7	－	－	－	－	－	－
	Day2	10	36.49	0.46	36.60	35.3	36.8	10	0.13	0.61	0.25	-1.4	0.7
	Day8	10	36.19	0.43	36.20	35.6	36.9	10	-0.17	0.52	-0.15	-1.1	0.7
	Day15	10	36.41	0.52	36.50	35.1	37.0	10	0.05	0.52	0.10	-1.0	0.8
	Day22	10	36.21	0.32	36.15	35.7	36.8	10	-0.15	0.36	-0.30	-0.6	0.4
	Day29	10	36.47	0.34	36.40	36.1	37.2	10	0.11	0.30	0.15	-0.2	0.6

引用：CSR 表 14-11

表 2.7.4.4-6-(3)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 3 サイクル）　(2012003 試験)

解析対象集団：SAS

測定項目（単位）	測定時期	測定値						投与前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
対象例数		9											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	9	133.2	14.0	130.0	120	155	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	128.4	19.1	122.0	105	156	9	-4.8	21.4	-2.0	-45	36
	Day8	9	135.4	23.7	136.0	107	178	9	2.2	15.9	-1.0	-14	33
	Day15	9	133.1	16.0	129.0	116	166	9	-0.1	11.8	-1.0	-23	16
	Day22	9	131.2	27.0	128.0	102	179	9	-2.0	19.9	-9.0	-22	34
	Day29	9	127.0	18.1	126.0	104	161	9	-6.2	18.4	0.0	-51	11
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	9	75.3	12.8	73.0	53	94	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	66.8	13.1	65.0	43	80	9	-8.6	12.8	-6.0	-39	5
	Day8	9	80.6	13.5	85.0	58	95	9	5.2	9.1	5.0	-9	22
	Day15	9	77.8	10.7	79.0	62	90	9	2.4	7.9	1.0	-9	18
	Day22	9	76.9	14.9	80.0	54	99	9	1.6	9.4	0.0	-14	16
	Day29	9	78.4	13.1	78.0	51	94	9	3.1	8.8	2.0	-9	22
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	9	79.3	7.9	80.0	69	92	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	87.3	14.3	90.0	66	110	9	8.0	8.7	5.0	-4	22
	Day8	9	82.1	15.2	81.0	66	117	9	2.8	13.3	0.0	-9	36
	Day15	9	80.3	9.0	78.0	64	93	9	1.0	8.6	3.0	-16	13
	Day22	9	78.7	7.1	80.0	68	88	9	-0.7	7.0	0.0	-12	11
	Day29	9	80.8	8.3	80.0	68	98	9	1.4	4.9	2.0	-5	8
体温（℃）	投与前(Day1)	9	36.46	0.31	36.40	35.9	36.8	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	36.61	0.40	36.60	36.1	37.5	9	0.16	0.44	0.00	-0.4	1.1
	Day8	9	36.09	0.45	36.20	35.2	36.6	9	-0.37	0.62	-0.50	-1.6	0.6
	Day15	9	36.18	0.37	36.20	35.7	36.7	9	-0.28	0.44	-0.10	-1.0	0.3
	Day22	9	36.17	0.31	36.10	35.6	36.7	9	-0.29	0.35	-0.20	-0.7	0.2
	Day29	9	36.26	0.35	36.40	35.5	36.6	9	-0.20	0.38	-0.20	-0.8	0.4

引用：CSR 表 14-12

表 2.7.4.4-6-(4)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 4 サイクル）　(2012003 試験)

解析対象集団：SAS

測定項目（単位）	測定時期	測定値						投与前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
対象例数		9											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	9	127.4	16.9	128.0	104	160	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	133.3	13.9	139.0	108	154	9	5.9	11.1	10.0	-19	16
	Day8	9	129.7	17.6	129.0	103	156	9	2.2	11.1	1.0	-15	24
	Day15	9	129.4	20.5	129.0	99	161	9	2.0	13.0	1.0	-19	22
	Day22	9	131.0	17.6	131.0	106	157	9	3.6	21.8	6.0	-29	39
	Day29	9	133.2	20.9	137.0	103	171	9	5.8	14.1	2.0	-8	33
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	9	75.3	12.0	78.0	51	91	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	71.0	12.7	76.0	44	84	9	-4.3	9.9	-7.0	-25	8
	Day8	9	77.1	12.3	80.0	52	89	9	1.8	6.1	3.0	-6	12
	Day15	9	78.1	11.5	80.0	55	94	9	2.8	4.8	3.0	-4	10
	Day22	9	75.6	11.3	72.0	60	95	9	0.2	7.2	0.0	-13	10
	Day29	9	76.4	10.2	80.0	57	87	9	1.1	3.4	2.0	-4	6
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	9	81.1	9.0	83.0	68	98	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	82.2	10.6	81.0	66	100	9	1.1	4.1	1.0	-5	9
	Day8	9	80.9	5.3	81.0	72	88	9	-0.2	6.9	2.0	-12	7
	Day15	9	85.6	9.8	83.0	72	102	9	4.4	7.7	4.0	-8	17
	Day22	9	77.7	14.9	78.0	59	110	9	-3.4	7.5	-4.0	-13	12
	Day29	9	86.4	8.8	86.0	69	98	9	5.3	10.1	8.0	-14	20
体温（℃）	投与前(Day1)	9	36.38	0.31	36.40	36.0	36.9	－	－	－	－	－	－
	Day2	9	36.24	0.30	36.40	35.7	36.5	9	-0.13	0.34	-0.20	-0.7	0.3
	Day8	9	36.01	0.52	36.20	35.0	36.7	9	-0.37	0.45	-0.20	-1.1	0.2
	Day15	9	36.29	0.28	36.20	36.0	36.7	9	-0.09	0.54	-0.30	-0.9	0.7
	Day22	9	36.09	0.36	36.00	35.6	36.8	9	-0.29	0.28	-0.20	-0.7	0.1
	Day29	9	36.36	0.30	36.30	36.0	36.7	9	-0.02	0.38	0.00	-0.6	0.7

引用：CSR 表 14-13

表 2.7.4.4-6-(5)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 5 サイクル）　(2012003 試験)

解析対象集団：SAS

測定項目（単位）	測定時期	測定値						投与前からの変化量					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
対象例数		7											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	7	130.3	17.1	135.0	103	156	－	－	－	－	－	－
	Day2	7	124.3	13.6	129.0	98	139	7	-6.0	11.9	-5.0	-24	12
	Day8	7	129.6	13.1	131.0	113	149	7	-0.7	14.0	-3.0	-21	22
	Day15	7	127.0	11.0	125.0	111	143	7	-3.3	10.2	0.0	-19	8
	Day22	7	133.7	12.6	137.0	115	153	7	3.4	15.1	4.0	-26	18
	Day29	7	126.1	11.3	128.0	111	139	7	-4.1	12.6	0.0	-28	11
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	7	77.6	10.3	80.0	57	87	－	－	－	－	－	－
	Day2	7	70.9	13.2	70.0	47	85	7	-6.7	3.7	-8.0	-10	-1
	Day8	7	77.6	16.2	81.0	47	98	7	0.0	9.1	0.0	-10	18
	Day15	7	76.7	11.3	80.0	60	89	7	-0.9	8.8	1.0	-17	9
	Day22	7	77.9	10.4	83.0	58	87	7	0.3	6.0	1.0	-12	6
	Day29	7	76.3	13.8	78.0	53	98	7	-1.3	7.2	0.0	-13	11
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	7	85.7	8.1	88.0	69	94	－	－	－	－	－	－
	Day2	7	86.9	14.9	91.0	64	110	7	1.1	12.3	0.0	-13	26
	Day8	7	89.4	15.9	92.0	70	108	7	3.7	15.4	6.0	-18	23
	Day15	7	82.4	12.3	80.0	62	101	7	-3.3	14.7	-5.0	-29	17
	Day22	7	83.6	7.2	84.0	74	95	7	-2.1	8.5	-1.0	-13	11
	Day29	7	87.1	14.7	86.0	72	116	7	1.4	14.2	-2.0	-10	32
体温（℃）	投与前(Day1)	7	36.33	0.28	36.30	36.0	36.7	－	－	－	－	－	－
	Day2	7	36.49	0.49	36.50	35.5	36.9	7	0.16	0.43	0.30	-0.8	0.4
	Day8	7	36.17	0.45	36.20	35.3	36.7	7	-0.16	0.46	-0.20	-0.7	0.6
	Day15	7	36.17	0.34	36.10	35.7	36.7	7	-0.16	0.35	0.00	-0.7	0.2
	Day22	7	36.33	0.33	36.50	35.8	36.6	7	0.00	0.52	0.00	-0.7	0.6
	Day29	7	36.39	0.30	36.50	35.8	36.6	7	0.06	0.22	0.00	-0.2	0.4

引用：CSR 表 14-14