表 2.7.4.4-6-(6)　バイタルサインの投与前値からの変化（第 6 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		6											
収縮期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	6	134.0	13.2	139.0	111	145	－	－	－	－	－	－
	Day2	6	129.2	7.3	131.5	117	136	6	-4.8	10.3	-3.5	-21	6
	Day8	6	133.0	19.1	129.0	114	168	6	-1.0	18.3	-4.5	-25	24
	Day15	6	126.7	13.5	127.5	105	141	6	-7.3	17.3	-4.5	-40	12
	Day22	6	134.0	8.5	135.5	123	146	6	0.0	11.8	1.0	-19	12
	Day29	6	126.7	13.7	125.5	107	146	6	-7.3	8.0	-5.5	-21	2
拡張期血圧（mmHg）	投与前(Day1)	6	80.7	11.2	79.0	69	98	－	－	－	－	－	－
	Day2	6	79.0	10.5	80.0	66	93	6	-1.7	13.5	-5.0	-14	23
	Day8	6	80.0	8.6	79.0	71	95	6	-0.7	6.3	0.0	-9	7
	Day15	6	81.5	8.6	80.0	73	97	6	0.8	6.1	1.5	-7	8
	Day22	6	83.7	6.3	83.0	76	91	6	3.0	10.7	0.0	-7	21
	Day29	6	79.0	8.6	81.5	68	91	6	-1.7	9.0	-3.0	-12	12
脈拍数（回/分）	投与前(Day1)	6	88.8	10.7	87.0	76	102	－	－	－	－	－	－
	Day2	6	94.0	11.4	96.0	74	109	6	5.2	9.2	8.0	-6	16
	Day8	6	85.7	10.6	88.5	71	99	6	-3.2	12.3	-9.0	-13	13
	Day15	6	85.8	8.0	86.0	74	95	6	-3.0	13.8	-5.5	-20	17
	Day22	6	83.3	8.7	81.0	74	95	6	-5.5	10.2	-6.5	-20	7
	Day29	6	86.8	10.6	84.0	74	100	6	-2.0	3.8	-2.0	-6	4
体温（℃）	投与前(Day1)	6	36.30	0.24	36.35	35.9	36.6	－	－	－	－	－	－
	Day2	6	36.43	0.50	36.45	35.6	37.1	6	0.13	0.38	0.05	-0.3	0.8
	Day8	6	36.15	0.31	36.10	35.8	36.6	6	-0.15	0.43	-0.05	-0.8	0.3
	Day15	6	36.23	0.37	36.15	35.8	36.9	6	-0.07	0.48	-0.10	-0.8	0.6
	Day22	6	36.38	0.50	36.20	35.9	37.3	6	0.08	0.57	0.05	-0.7	1.0
	Day29	6	36.27	0.56	36.20	35.6	37.3	6	-0.03	0.64	-0.05	-1.0	1.0

引用：CSR 表 14-15

表 2.7.4.4-7　心電図の推移図（2012003 試験）

解析対象集団：SAS				
各サイクル、最終観察日又は中止時	時期	異常の有無		
		例数	なし	あり
対象例数			10	
スクリーニング		10	5	5
1	Day1	10	6	4
	Day2	10	5	5
2	Day1	10	7	3
	Day2	10	7	3
3	Day1	9	4	5
	Day2	9	4	5
4	Day1	9	4	5
	Day2	9	6	3
5	Day1	7	3	4
	Day2	7	4	3
6	Day1	6	1	5
	Day2	6	2	4
最終観察日又は中止日		10	5	5

引用：CSR　表 12-5-1

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

本項では、02CLL III 試験において、性別及び年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の検討を行った。他の試験では、症例数が少なく、本検討は実施していない。

1)　年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）

02CLL III 試験での年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）での有害事象発現状況を表 2.7.4.5.1-1 に、有害事象（発現率 10%以上）及び副作用（発現率 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5.1-3 及び表 2.7.4.5.1-5 に示す。

02CLL III FU での年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）での有害事象発現状況を表 2.7.4.5.1-2 に、有害事象（発現率 10%以上）及び副作用（発現率 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5.1-4 及び表 2.7.4.5.1-6 に示す。

表 2.7.4.5.1-1　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上）（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

	症例数 (%)			
	65歳未満		65歳以上	
	BEN (N=82)	CLB (N=67)	BEN (N=72)	CLB (N=77)
有害事象発現例数	69 (84.1)	52 (77.6)	66 (91.7)	61 (79.2)
副作用発現例数	64 (78.0)	40 (59.7)	60 (83.3)	50 (64.9)
死亡例数	6 (7.3)	8 (11.9)	14 (19.4)	10 (13.0)
重篤な有害事象発現例数	13 (15.9)	8 (11.9)	16 (22.2)	9 (11.7)
Grade3又は4の有害事象発現例数	44 (53.7)	14 (20.9)	40 (55.6)	30 (39.0)
投与中止に至った有害事象発現例数	10 (12.2)	4 (6.0)	11 (15.3)	4 (5.2)

表 2.7.4.5.1-2　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団）

	症例数 (%)			
	65 歳未満		65 歳以上	
	BEN (N=87)	CLB (N=70)	BEN (N=74)	CLB (N=81)
有害事象発現例数	75 (86.2)	56 (80.0)	68 (91.9)	66 (81.5)
副作用発現例数	69 (79.3)	43 (61.4)	63 (85.1)	54 (66.7)
死亡例数	11 (12.6)	16 (22.9)	20 (27.0)	25 (30.9)
重篤な有害事象発現例数	15 (17.2)	9 (12.9)	16 (21.6)	10 (12.3)
Grade3 又は 4 の有害事象発現例数	45 (51.7)	16 (22.9)	40 (54.1)	31 (38.3)
投与中止に至った有害事象発現例数	8 (9.2)	2 (2.9)	10 (13.5)	3 (3.7)

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

表 2.7.4.5.1-3　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）
（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

CTC category		発現例数 (%)											
		65歳未満						65歳以上					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全Grade (N=82)	Grade3 (N=82)	Grade4 (N=82)	全Grade (N=67)	Grade3 (N=67)	Grade4 (N=67)	全Grade (N=72)	Grade3 (N=72)	Grade4 (N=72)	全Grade (N=77)	Grade3 (N=77)	Grade4 (N=77)
発現例数		69 (84.1)	24 (29.3)	20 (24.4)	52 (77.6)	9 (13.4)	5 (7.5)	66 (91.7)	23 (31.9)	17 (23.6)	61 (79.2)	22 (28.6)	8 (10.4)
血液/骨髄													
	ヘモグロビン	19 (23.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (6.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	19 (26.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	16 (20.8)	0 (0.0)	1 (1.3)
	白血球	18 (22.0)	13 (15.9)	2 (2.4)	2 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	12 (16.7)	8 (11.1)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
	好中球(ANC)	25 (30.5)	11 (13.4)	12 (14.6)	8 (11.9)	1 (1.5)	4 (6.0)	18 (25.0)	6 (8.3)	8 (11.1)	15 (19.5)	6 (7.8)	5 (6.5)
	血小板	18 (22.0)	9 (11.0)	3 (3.7)	9 (13.4)	3 (4.5)	0 (0.0)	20 (27.8)	7 (9.7)	1 (1.4)	20 (26.0)	7 (9.1)	2 (2.6)
全身症状													
	全身症状-その他	10 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感)	9 (11.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (16.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	10 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚科/皮膚													
	皮膚科/皮膚-その他	7 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	7 (9.1)	2 (2.6)	0 (0.0)
消化管													
	悪心	16 (19.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (15.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
	嘔吐	14 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	6 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染/発熱性好中球減少													
	好中球減少を伴わない感染	12 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (16.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5.1-4　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）

（02CLL III ：安全性解析対象集団）

有害事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		発現例数 (%)											
SOC	PT	65 歳未満						65 歳以上					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全 Grade (N=87)	Grade3 (N=87)	Grade4 (N=87)	全 Grade (N=70)	Grade3 (N=70)	Grade4 (N=70)	全 Grade (N=74)	Grade3 (N=74)	Grade4 (N=74)	全 Grade (N=81)	Grade3 (N=81)	Grade4 (N=81)
発現例数		75 (86.2)	25 (28.7)	20 (23.0)	56 (80.0)	12 (17.1)	4 (5.7)	68 (91.9)	21 (28.4)	19 (25.7)	66 (81.5)	23 (28.4)	8 (9.9)
血液およびリンパ系障害													
	貧血	16 (18.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (25.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	15 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	16 (18.4)	12 (13.8)	2 (2.3)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	12 (16.2)	8 (10.8)	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)
	好中球減少症	26 (29.9)	10 (11.5)	13 (14.9)	8 (11.4)	2 (2.9)	3 (4.3)	18 (24.3)	5 (6.8)	9 (12.2)	13 (16.0)	4 (4.9)	5 (6.2)
	血小板減少症	19 (21.8)	8 (9.2)	3 (3.4)	11 (15.7)	4 (5.7)	0 (0.0)	21 (28.4)	7 (9.5)	1 (1.4)	20 (24.7)	7 (8.6)	1 (1.2)
胃腸障害													
	下痢	7 (8.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	16 (18.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	9 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (14.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
	嘔吐	15 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.5)	2 (2.7)	0 (0.0)	6 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
	疲労	6 (6.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	19 (21.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	21 (28.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害													
	発疹	9 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	6 (8.1)	4 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0 (0.0)

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

表 2.7.4.5.1-5　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）
（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

CTC category		発現例数 (%)											
		65歳未満						65歳以上					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全Grade (N=82)	Grade3 (N=82)	Grade4 (N=82)	全Grade (N=67)	Grade3 (N=67)	Grade4 (N=67)	全Grade (N=72)	Grade3 (N=72)	Grade4 (N=72)	全Grade (N=77)	Grade3 (N=77)	Grade4 (N=77)
発現例数		64 (78.0)	23 (28.0)	18 (22.0)	40 (59.7)	5 (7.5)	5 (7.5)	60 (83.3)	21 (29.2)	13 (18.1)	50 (64.9)	18 (23.4)	7 (9.1)
血液/骨髄													
	ヘモグロビン	16 (19.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (19.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	12 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球	18 (22.0)	13 (15.9)	2 (2.4)	2 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	12 (16.7)	8 (11.1)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
	好中球(ANC)	24 (29.3)	11 (13.4)	12 (14.6)	8 (11.9)	1 (1.5)	4 (6.0)	18 (25.0)	6 (8.3)	8 (11.1)	15 (19.5)	6 (7.8)	5 (6.5)
	血小板	17 (20.7)	9 (11.0)	3 (3.7)	9 (13.4)	3 (4.5)	0 (0.0)	18 (25.0)	7 (9.7)	1 (1.4)	17 (22.1)	6 (7.8)	1 (1.3)
全身症状													
	疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感)	6 (7.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	5 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
消化管													
	悪心	16 (19.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (15.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
	嘔吐	14 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	6 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5.1-6　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（年齢層別：65 歳未満、65 歳以上、発現率 10%以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団）

有害事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		発現例数 (%)											
SOC	PT	65 歳未満						65 歳以上					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全 Grade (N=87)	Grade3 (N=87)	Grade4 (N=87)	全 Grade (N=70)	Grade3 (N=70)	Grade4 (N=70)	全 Grade (N=74)	Grade3 (N=74)	Grade4 (N=74)	全 Grade (N=81)	Grade3 (N=81)	Grade4 (N=81)
発現例数		68 (78.2)	23 (26.4)	18 (20.7)	41 (58.6)	8 (11.4)	4 (5.7)	59 (79.7)	19 (25.7)	13 (17.6)	51 (63.0)	17 (21.0)	7 (8.6)
血液およびリンパ系障害													
	貧血	14 (16.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (18.9)	2 (2.7)	1 (1.4)	12 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	16 (18.4)	12 (13.8)	2 (2.3)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	12 (16.2)	8 (10.8)	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)
	好中球減少症	25 (28.7)	10 (11.5)	13 (14.9)	8 (11.4)	2 (2.9)	3 (4.3)	18 (24.3)	5 (6.8)	9 (12.2)	13 (16.0)	4 (4.9)	5 (6.2)
	血小板減少症	18 (20.7)	8 (9.2)	3 (3.4)	11 (15.7)	4 (5.7)	0 (0.0)	19 (25.7)	7 (9.5)	1 (1.4)	16 (19.8)	6 (7.4)	0 (0.0)
胃腸障害													
	悪心	16 (18.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	9 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (14.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
	嘔吐	15 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (12.2)	2 (2.7)	0 (0.0)	6 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
	発熱	14 (16.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (27.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0 (0.0)

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

2)　性別

02CLL III 試験での性別での有害事象発現状況を表 2.7.4.5-4-1 に、有害事象（発現率 10%以上）及び副作用（発現率 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5-5-1 及び表 2.7.4.5-6-1 に示す。

本剤群の有害事象、副作用、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ男性で 87.8%、81.6%、19.4%、52.0%、15.3%、女性で 87.5%、78.6%、17.9%、58.9%、10.7%であった。死亡例の発現率が女性と比較して男性で高かった（男性 17.3%、女性 5.4%）。

本剤群での個別の有害事象及び副作用の発現率で、男女間の発現率が 10%以上異なる事象は、白血球（有害事象：男性 14.3%、女性 28.6%、副作用：男性 14.3%、女性 28.6%）及び好中球減少を伴わない感染（有害事象：男性 11.2%、女性 23.2%、副作用：男性 1.0%、女性 14.3%）及び高尿酸血症（有害事象：男性 12.2%、女性 1.8%、副作用：男性 10.2%、女性 1.8%）であり、白血球及び好中球減少を伴わない感染は女性での発現率が男性に比べて高く、高尿酸血症は男性での発現率が女性に比べて高かった。

さらに、02CLL III FU での性別での有害事象発現状況を表 2.7.4.5-4-2 に、有害事象（発現率 10%以上）及び副作用（発現率 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5-5-2 及び表 2.7.4.5-6-2 に示す。

本剤群の有害事象、副作用、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ男性で 89.1%、83.2%、19.8%、50.5%、8.9%、女性で 88.3%、80.0%、18.3%、56.7%、15.0%であった。死亡例の発現率が女性と比較して男性で高かった（男性 23.8%、女性 11.7%）。

本剤群での個別の有害事象及び副作用の発現率で、男女間の発現率が 10%以上異なる事象は、白血球減少症（有害事象：男性 11.9%、女性 26.7%、副作用：男性 11.9%、女性 26.7%）及び発疹（有害事象：男性 5.0%、女性 16.7%、副作用：男性 3.0%、女性 16.7%）であり、いずれも女性での発現率が男性に比べて高かった。

表 2.7.4.5-4-1　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（性別：男性、女性）（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

	症例数 (%)			
	男性		女性	
	BEN (N=98)	CLB (N=90)	BEN (N=56)	CLB (N=54)
有害事象発現例数	86 (87.8)	71 (78.9)	49 (87.5)	42 (77.8)
副作用発現例数	80 (81.6)	56 (62.2)	44 (78.6)	34 (63.0)
死亡例数	17 (17.3)	10 (11.1)	3 (5.4)	8 (14.8)
重篤な有害事象発現例数	19 (19.4)	11 (12.2)	10 (17.9)	6 (11.1)
Grade3又は4の有害事象発現例数	51 (52.0)	27 (30.0)	33 (58.9)	17 (31.5)
投与中止に至った有害事象発現例数	15 (15.3)	5 (5.6)	6 (10.7)	3 (5.6)

表 2.7.4.5-4-2　人口統計学的特性別の有害事象発現状況（性別：男性、女性）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団）

	症例数 (%)			
	男性		女性	
	BEN (N=101)	CLB (N=94)	BEN (N=60)	CLB (N=57)
有害事象発現例数	90 (89.1)	77 (81.9)	53 (88.3)	45 (78.9)
副作用発現例数	84 (83.2)	60 (63.8)	48 (80.0)	37 (64.9)
死亡例数	24 (23.8)	25 (26.6)	7 (11.7)	16 (28.1)
重篤な有害事象発現例数	20 (19.8)	12 (12.8)	11 (18.3)	7 (12.3)
Grade3 又は 4 の有害事象発現例数	51 (50.5)	29 (30.9)	34 (56.7)	18 (31.6)
投与中止に至った有害事象発現例数	9 (8.9)	4 (4.3)	9 (15.0)	1 (1.8)

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

表 2.7.4.5-5-1　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（性別：男性、女性、発現率 10%以上）（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

CTC category		発現例数 (%)											
		男性						女性					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全Grade (N=98)	Grade3 (N=98)	Grade4 (N=98)	全Grade (N=90)	Grade3 (N=90)	Grade4 (N=90)	全Grade (N=56)	Grade3 (N=56)	Grade4 (N=56)	全Grade (N=54)	Grade3 (N=54)	Grade4 (N=54)
発現例数		86 (87.8)	24 (24.5)	27 (27.6)	71 (78.9)	19 (21.1)	8 (8.9)	49 (87.5)	23 (41.1)	10 (17.9)	42 (77.8)	12 (22.2)	5 (9.3)
血液/骨髄													
	ヘモグロビン	23 (23.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	11 (12.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	15 (26.8)	3 (5.4)	0 (0.0)	9 (16.7)	0 (0.0)	1 (1.9)
	白血球	14 (14.3)	9 (9.2)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (28.6)	12 (21.4)	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
	好中球(ANC)	26 (26.5)	9 (9.2)	15 (15.3)	16 (17.8)	5 (5.6)	7 (7.8)	17 (30.4)	8 (14.3)	5 (8.9)	7 (13.0)	2 (3.7)	2 (3.7)
	血小板	24 (24.5)	9 (9.2)	2 (2.0)	19 (21.1)	6 (6.7)	1 (1.1)	14 (25.0)	7 (12.5)	2 (3.6)	10 (18.5)	4 (7.4)	1 (1.9)
全身症状													
	全身症状-その他	11 (11.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.3)	1 (1.9)	0 (0.0)
	疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感)	13 (13.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	12 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	10 (17.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚科/皮膚													
	皮膚科/皮膚-その他	9 (9.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (7.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	1 (1.9)	0 (0.0)
消化管													
	悪心	19 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (23.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	12 (22.2)	1 (1.9)	0 (0.0)
	嘔吐	15 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染/発熱性好中球減少													
	好中球減少を伴わない感染	11 (11.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (23.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝/臨床検査値													
	高尿酸血症	12 (12.2)	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-5-2　人口統計学的特性別の有害事象の発現例数（性別：男性、女性、発現率 10%以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団）

有害事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		発現例数 (%)											
SOC	PT	男性						女性					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全 Grade (N=101)	Grade3 (N=101)	Grade4 (N=101)	全 Grade (N=94)	Grade3 (N=94)	Grade4 (N=94)	全 Grade (N=60)	Grade3 (N=60)	Grade4 (N=60)	全 Grade (N=57)	Grade3 (N=57)	Grade4 (N=57)
発現例数		90 (89.1)	22 (21.8)	29 (28.7)	77 (81.9)	22 (23.4)	7 (7.4)	53 (88.3)	24 (40.0)	10 (16.7)	45 (78.9)	13 (22.8)	5 (8.8)
血液およびリンパ系障害													
	貧血	22 (21.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	14 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (21.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	7 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	12 (11.9)	8 (7.9)	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (26.7)	12 (20.0)	1 (1.7)	3 (5.3)	1 (1.8)	0 (0.0)
	好中球減少症	27 (26.7)	8 (7.9)	16 (15.8)	15 (16.0)	5 (5.3)	6 (6.4)	17 (28.3)	7 (11.7)	6 (10.0)	6 (10.5)	1 (1.8)	2 (3.5)
	血小板減少症	26 (25.7)	8 (7.9)	2 (2.0)	20 (21.3)	6 (6.4)	0 (0.0)	14 (23.3)	7 (11.7)	2 (3.3)	11 (19.3)	5 (8.8)	1 (1.8)
胃腸障害													
	下痢	11 (10.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	18 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (21.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	12 (21.1)	1 (1.8)	0 (0.0)
	嘔吐	16 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	7 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
	疲労	8 (7.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	23 (22.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	17 (28.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (7.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害													
	高尿酸血症	11 (10.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害													
	発疹	5 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.7)	4 (6.7)	0 (0.0)	4 (7.0)	3 (5.3)	0 (0.0)

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

表 2.7.4.5-6-1　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（性別：男性、女性、発現率 10%以上）
（02CLLⅢ試験：安全性解析対象集団）

CTC category		発現例数 (%)											
		男性						女性					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全Grade (N=98)	Grade3 (N=98)	Grade4 (N=98)	全Grade (N=90)	Grade3 (N=90)	Grade4 (N=90)	全Grade (N=56)	Grade3 (N=56)	Grade4 (N=56)	全Grade (N=54)	Grade3 (N=54)	Grade4 (N=54)
発現例数		80 (81.6)	21 (21.4)	21 (21.4)	56 (62.2)	12 (13.3)	8 (8.9)	44 (78.6)	23 (41.1)	10 (17.9)	34 (63.0)	11 (20.4)	4 (7.4)
血液/骨髄													
	ヘモグロビン	18 (18.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (21.4)	3 (5.4)	0 (0.0)	5 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球	14 (14.3)	9 (9.2)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (28.6)	12 (21.4)	1 (1.8)	3 (5.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
	好中球(ANC)	25 (25.5)	9 (9.2)	15 (15.3)	16 (17.8)	5 (5.6)	7 (7.8)	17 (30.4)	8 (14.3)	5 (8.9)	7 (13.0)	2 (3.7)	2 (3.7)
	血小板	22 (22.4)	9 (9.2)	2 (2.0)	17 (18.9)	5 (5.6)	1 (1.1)	13 (23.2)	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (16.7)	4 (7.4)	0 (0.0)
全身症状													
	疲労（無力, 嗜眠, 倦怠感）	7 (7.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱(ANC＜1.0×109 /Lと定義される好中球減少がない場合)	8 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管													
	悪心	19 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (23.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	12 (22.2)	1 (1.9)	0 (0.0)
	嘔吐	14 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染/発熱性好中球減少													
	好中球減少を伴わない感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝/臨床検査値													
	高尿酸血症	10 (10.2)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-6-2　人口統計学的特性別の副作用の発現例数（性別：男性、女性、発現率 10%以上）（02CLLⅢFollow-up 試験：安全性解析対象集団）

有害事象名 (MedDRA/J Ver 18.0)		発現例数 (%)											
SOC	PT	男性						女性					
		BEN			CLB			BEN			CLB		
		全 Grade (N=101)	Grade3 (N=101)	Grade4 (N=101)	全 Grade (N=94)	Grade3 (N=94)	Grade4 (N=94)	全 Grade (N=60)	Grade3 (N=60)	Grade4 (N=60)	全 Grade (N=57)	Grade3 (N=57)	Grade4 (N=57)
発現例数		80 (79.2)	19 (18.8)	21 (20.8)	58 (61.7)	14 (14.9)	7 (7.4)	47 (78.3)	23 (38.3)	10 (16.7)	34 (59.6)	11 (19.3)	4 (7.0)
血液およびリンパ系障害													
	貧血	18 (17.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	10 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	5 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	12 (11.9)	8 (7.9)	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (26.7)	12 (20.0)	1 (1.7)	3 (5.3)	1 (1.8)	0 (0.0)
	好中球減少症	26 (25.7)	8 (7.9)	16 (15.8)	15 (16.0)	5 (5.3)	6 (6.4)	17 (28.3)	7 (11.7)	6 (10.0)	6 (10.5)	1 (1.8)	2 (3.5)
	血小板減少症	24 (23.8)	8 (7.9)	2 (2.0)	17 (18.1)	5 (5.3)	0 (0.0)	13 (21.7)	7 (11.7)	2 (3.3)	10 (17.5)	5 (8.8)	0 (0.0)
胃腸障害													
	悪心	18 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (21.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	12 (21.1)	1 (1.8)	0 (0.0)
	嘔吐	15 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	7 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
	発熱	18 (17.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (26.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害													
	発疹	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.7)	4 (6.7)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.5)	0 (0.0)

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

2.7.4.5.2 外因性要因

1) 前治療のよる本剤の安全性への影響

当該申請での安全性評価に用いた臨床試験に組み入れられた症例の前治療の状況を表 2.7.4.5.2-1 に示す。

表 2.7.4.5.2-1 試験対象集団（表 2.7.3-3 再掲）

試験番号	02CLL III（本剤群）	2012003	99CLL2E（DE）	99CLL2E（BG）
対象症例	未治療の CLL 患者	未治療又は既治療の CLL 患者	既治療の CLL 患者	既治療の CLL 患者
登録	154 例	10 例	16 例	15 例
未治療	154 例	8 例	0 例	0 例
既治療	0 例	2 例	16 例	15 例
フルダラビン治療歴あり	0 例	0 例	8 例	0 例
Binet 分類（B/C）	109 例/45 例	3 例/7 例	6 例/10 例	11 例/4 例

フルダラビン治療歴を有する症例の有害事象を表 2.7.4.5.2-2 に示す。グレード 3 以上の有害事象は白血球数減少、呼吸困難、感染、皮膚症状（Epidermis）、顆粒球数減少、血小板数減少、GPT 上昇、GOT 上昇であった。

表 2.7.4.5.2-2 フルダラビン治療歴を有する症例の有害事象（99CLL2E(DE)試験）

被験者番号*	所見（CTCAE グレード）	検査値（CTCAE グレード）
23*	Cough(1) Consciousness(1) Taste(2) Infections(2)	White blood count(3)
24*	Diarrhea(2) Dyspnea(3) Body temperature(2) Body temperature(2) Infections(4) Infections(3)	-
25*	Epidermis(1) Weight loss(2) Infections(2) Infections(3) Infections(1)	-
26*	-	-
27*	Body temperature(2) Body temperature(1) Sweat(2)	-
28*	Infections(2) Infections(2)	-

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

29*	Vomiting(1) Cough(2)	Platelets(1) Platelets(1)
30*	Cough(1) Epidermis(3) Hemorrhage(-) Infections(4) Infections(2)	Granulocytes(4) Platelets(4) Transaminases SGPT(3) Transaminases SGOT(3) Hypocalcemia(2)

引用：Table2、16.2.7.1 から抜粋、16.2.7.3 から抜粋

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用の検討は実施していない。

2.7.4.5.4　妊婦及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦及び妊娠可能な女性は本剤の臨床試験から除外した。

2.7.4.5.5　過量投与

2012003 試験において、1 例（被験者番号6*）が 6 サイクルで過量（規定用量を 5mg（3%）超過）投与された。過量投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

依存性を検討した非臨床及び臨床試験は実施されておらず、薬物乱用に関する情報はない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を検討した臨床試験は実施されておらず、これらに関する情報はない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転能力及び機械操作能力への影響を検討した試験は実施していない。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　市販後データ

本剤は、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を適応症に、2010 年 10 月 27 日付にて製造販売承認を取得し、承認条件に基づく特定使用成績調査（全例調査）を実施した。

全例調査において収集された 272 施設 583 例の調査票の結果を取りまとめた承認条件解除希望書が厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告され、2013 年 3 月 14 日付で厚生労働省より承認条件解除の連絡を受け、調査を終了した。

全例調査の結果の概要を以下に示す。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.6.1.1 安全性

1)　副作用発現状況

安全性解析対象症例 583 例における副作用は 565 例 2,814 件認められ、副作用発現症例率は 96.91%（565/583 例）であった。

主な副作用は、器官別大分類（SOC）別では、「臨床検査」90.39%（527/583 例）が最も多く、次いで「血液およびリンパ系障害」36.54%（213/583 例）、「胃腸障害」27.79%（162/583 例）、「感染症および寄生虫症」21.10%（123/583 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」19.21%（112/583 例）等であった。また、基本語（PT）別では、「リンパ球数減少」71.87%（419/583 件）、「白血球数減少」57.46%（335/583 件）、「好中球数減少」55.57%（324/583 件）、「血小板数減少」40.14%（234/583 件）及び「貧血」19.55%（114/583 件）等であった（表 2.7.4.6.1-1）。

2)　転帰

安全性解析対象症例 583 例において、副作用の転帰が死亡と報告された症例は 13 例（16 件）であり、2 件以上に認められた副作用は、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「肺炎」の各 2 件であった（表 2.7.4.6.1-2）。

全例調査における解析結果から、承認時までの状況と比べ、副作用の発現傾向に著変は認められなかった。

表 2.7.4.6.1-1　副作用発現状況一覧表

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査施設数	**17**	**272**	**273**
調査症例数	**78**	**583**	**661**
副作用等の発現症例数	**78**	**565**	**643**
副作用等の発現件数	**1502**	**2814**	**4316**
副作用等の発現症例率	**100.00%**	**96.91%**	**97.28%**
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例(件数)率（%）**		
感染症および寄生虫症	23(29.49)	123(21.10)	146(22.09)
気管支炎	－	9(1.54)	9(1.36)
カンピロバクター胃腸炎	－	1(0.17)	1(0.15)
蜂巣炎	－	3(0.51)	3(0.45)
慢性副鼻腔炎	－	1(0.17)	1(0.15)
結膜炎	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
膀胱炎	2(2.56)	2(0.34)	4(0.61)
サイトメガロウイルス感染	－	10(1.72)	10(1.51)
毛包炎	－	2(0.34)	2(0.30)
真菌血症	－	1(0.17)	1(0.15)
真菌感染	－	1(0.17)	1(0.15)
胃腸炎	－	2(0.34)	2(0.30)
歯肉炎	－	2(0.34)	2(0.30)
Ｂ型肝炎	－	5(0.86)	5(0.76)
単純ヘルペス	－	2(0.34)	2(0.30)
ヘルペスウイルス感染	1(1.28)	3(0.51)	4(0.61)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
帯状疱疹	2(2.56)	27(4.63)	29(4.39)
感染	－	5(0.86)	5(0.76)
インフルエンザ	1(1.28)	－	1(0.15)
鼻咽頭炎	10(12.82)	8(1.37)	18(2.72)
口腔カンジダ症	1(1.28)	－	1(0.15)
外耳炎	－	1(0.17)	1(0.15)
咽頭炎	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
肺炎	1(1.28)	14(2.40)	15(2.27)
サイトメガロウイルス性肺炎	－	3(0.51)	3(0.45)
大腸菌性肺炎	－	1(0.17)	1(0.15)
偽膜性大腸炎	－	2(0.34)	2(0.30)
敗血症	－	9(1.54)	9(1.36)
副鼻腔炎	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
皮下組織膿瘍	－	1(0.17)	1(0.15)
上気道感染	－	2(0.34)	2(0.30)
尿路感染	－	1(0.17)	1(0.15)
水痘	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
ウイルス性咽頭炎	1(1.28)	－	1(0.15)
外陰部炎	1(1.28)	－	1(0.15)
外陰部腟カンジダ症	1(1.28)	－	1(0.15)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	－	2(0.34)	2(0.30)
肛門膿瘍	－	2(0.34)	2(0.30)
サイトメガロウイルス性腸炎	－	2(0.34)	2(0.30)
ブドウ球菌性敗血症	－	1(0.17)	1(0.15)
ブドウ球菌感染	－	1(0.17)	1(0.15)
クロストリジウム性大腸炎	－	1(0.17)	1(0.15)
サイトメガロウイルス血症	－	4(0.69)	4(0.61)
好中球減少性感染	1(1.28)	－	1(0.15)
細菌感染	－	1(0.17)	1(0.15)
肺感染	－	1(0.17)	1(0.15)
口腔真菌感染	－	1(0.17)	1(0.15)
胆道感染	－	1(0.17)	1(0.15)
細菌性鼻炎	－	1(0.17)	1(0.15)
口唇感染	1(1.28)	－	1(0.15)
口腔ヘルペス	2(2.56)	6(1.03)	8(1.21)
感染性皮膚嚢腫	－	1(0.17)	1(0.15)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	－	5(0.86)	5(0.76)
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）	2(2.56)	3(0.51)	5(0.76)
骨髄異形成症候群	－	1(0.17)	1(0.15)
皮膚乳頭腫	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
腫瘍疼痛	1(1.28)	－	1(0.15)
単クローン性免疫グロブリン血症	－	1(0.17)	1(0.15)
血液およびリンパ系障害	10(12.82)	213(36.54)	223(33.74)
無顆粒球症	－	2(0.34)	2(0.30)
貧血	2(2.56)	114(19.55)	116(17.55)
大球性貧血	－	1(0.17)	1(0.15)
赤芽球癆	－	1(0.17)	1(0.15)
播種性血管内凝固	－	4(0.69)	4(0.61)
赤血球減少症	－	2(0.34)	2(0.30)
発熱性好中球減少症	1(1.28)	48(8.23)	49(7.41)
溶血性貧血	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
白血球減少症	1(1.28)	22(3.77)	23(3.48)
リンパ球減少症	6(7.69)	19(3.26)	25(3.78)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
好中球減少症	－	55(9.43)	55(8.32)
汎血球減少症	－	10(1.72)	10(1.51)
血小板減少症	－	18(3.09)	18(2.72)
腎性貧血	－	1(0.17)	1(0.15)
骨髄機能不全	－	4(0.69)	4(0.61)
血球減少症	－	1(0.17)	1(0.15)
免疫系障害	4(5.13)	8(1.37)	12(1.82)
過敏症	3(3.85)	3(0.51)	6(0.91)
低γグロブリン血症	－	5(0.86)	5(0.76)
節足動物刺傷アレルギー	1(1.28)	－	1(0.15)
代謝および栄養障害	51(65.38)	84(14.41)	135(20.42)
葉酸欠乏	－	1(0.17)	1(0.15)
高カルシウム血症	－	3(0.51)	3(0.45)
高クロール血症	－	1(0.17)	1(0.15)
高血糖	1(1.28)	－	1(0.15)
高カリウム血症	－	6(1.03)	6(0.91)
高ナトリウム血症	－	2(0.34)	2(0.30)
高尿酸血症	－	12(2.06)	12(1.82)
低アルブミン血症	－	8(1.37)	8(1.21)
低カルシウム血症	1(1.28)	4(0.69)	5(0.76)
低カリウム血症	－	11(1.89)	11(1.66)
低ナトリウム血症	－	1(0.17)	1(0.15)
低蛋白血症	－	4(0.69)	4(0.61)
腫瘍崩壊症候群	－	8(1.37)	8(1.21)
脂質異常症	－	1(0.17)	1(0.15)
栄養補給障害	－	1(0.17)	1(0.15)
食欲減退	51(65.38)	39(6.69)	90(13.62)
高アミラーゼ血症	－	1(0.17)	1(0.15)
精神障害	9(11.54)	3(0.51)	12(1.82)
無感情	2(2.56)	－	2(0.30)
不眠症	6(7.69)	2(0.34)	8(1.21)
気分変化	1(1.28)	－	1(0.15)
抑うつ症状	－	1(0.17)	1(0.15)
神経系障害	37(47.44)	27(4.63)	64(9.68)
意識変容状態	－	1(0.17)	1(0.15)
小脳出血	－	1(0.17)	1(0.15)
脳出血	－	1(0.17)	1(0.15)
浮動性めまい	3(3.85)	1(0.17)	4(0.61)
体位性めまい	4(5.13)	－	4(0.61)
味覚異常	19(24.36)	10(1.72)	29(4.39)
頭痛	22(28.21)	10(1.72)	32(4.84)
知覚過敏	1(1.28)	－	1(0.15)
感覚鈍麻	3(3.85)	－	3(0.45)
ミオクローヌス	－	1(0.17)	1(0.15)
神経系障害	－	2(0.34)	2(0.30)
末梢性ニューロパチー	－	2(0.34)	2(0.30)
嗅覚錯誤	2(2.56)	－	2(0.30)
ヘルペス後神経痛	－	1(0.17)	1(0.15)
眼障害	7(8.97)	0(0.00)	7(1.06)
眼瞼紅斑	1(1.28)	－	1(0.15)
角膜炎	2(2.56)	－	2(0.30)
流涙増加	1(1.28)	－	1(0.15)
眼充血	2(2.56)	－	2(0.30)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
強膜出血	1(1.28)	－	1(0.15)
眼そう痒症	1(1.28)	－	1(0.15)
耳および迷路障害	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
耳管閉塞	1(1.28)	－	1(0.15)
耳鳴	－	1(0.17)	1(0.15)
回転性めまい	－	1(0.17)	1(0.15)
心臓障害	11(14.10)	10(1.72)	21(3.18)
不整脈	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
上室性不整脈	－	1(0.17)	1(0.15)
心房細動	－	1(0.17)	1(0.15)
房室ブロック	1(1.28)	－	1(0.15)
徐脈	－	2(0.34)	2(0.30)
心不全	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
急性心不全	－	1(0.17)	1(0.15)
うっ血性心不全	－	1(0.17)	1(0.15)
動悸	6(7.69)	2(0.34)	8(1.21)
洞性頻脈	2(2.56)	－	2(0.30)
上室性期外収縮	1(1.28)	－	1(0.15)
心室性期外収縮	3(3.85)	－	3(0.45)
左室機能不全	2(2.56)	－	2(0.30)
血管障害	42(53.85)	76(13.04)	118(17.85)
潮紅	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
高血圧	1(1.28)	－	1(0.15)
低血圧	4(5.13)	1(0.17)	5(0.76)
静脈炎	24(30.77)	13(2.23)	37(5.60)
血栓性静脈炎	－	1(0.17)	1(0.15)
血管痛	21(26.92)	40(6.86)	61(9.23)
血管炎	－	21(3.60)	21(3.18)
静脈血栓症	1(1.28)	－	1(0.15)
ほてり	6(7.69)	1(0.17)	7(1.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(32.05)	32(5.49)	57(8.62)
アレルギー性胞隔炎	1(1.28)	－	1(0.15)
喘息	－	1(0.17)	1(0.15)
慢性気管支炎	－	1(0.17)	1(0.15)
咳嗽	6(7.69)	6(1.03)	12(1.82)
呼吸困難	2(2.56)	－	2(0.30)
鼻出血	1(1.28)	－	1(0.15)
喀血	－	2(0.34)	2(0.30)
しゃっくり	2(2.56)	6(1.03)	8(1.21)
間質性肺疾患	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
胸水	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
胸膜炎	－	1(0.17)	1(0.15)
肺臓炎	－	2(0.34)	2(0.30)
湿性咳嗽	1(1.28)	－	1(0.15)
呼吸性アシドーシス	－	1(0.17)	1(0.15)
アレルギー性鼻炎	1(1.28)	－	1(0.15)
鼻漏	1(1.28)	－	1(0.15)
喀痰増加	－	2(0.34)	2(0.30)
喘鳴	－	1(0.17)	1(0.15)
上気道の炎症	7(8.97)	8(1.37)	15(2.27)
器質化肺炎	－	1(0.17)	1(0.15)
口腔咽頭不快感	3(3.85)	－	3(0.45)
口腔咽頭痛	5(6.41)	－	5(0.76)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
胃腸障害	73(93.59)	162(27.79)	235(35.55)
腹部不快感	8(10.26)	3(0.51)	11(1.66)
腹部膨満	1(1.28)	－	1(0.15)
腹痛	1(1.28)	4(0.69)	5(0.76)
下腹部痛	1(1.28)	－	1(0.15)
上腹部痛	5(6.41)	2(0.34)	7(1.06)
口唇炎	6(7.69)	1(0.17)	7(1.06)
便秘	37(47.44)	21(3.60)	58(8.77)
下痢	18(23.08)	14(2.40)	32(4.84)
出血性腸憩室炎	－	1(0.17)	1(0.15)
口内乾燥	6(7.69)	－	6(0.91)
消化不良	2(2.56)	－	2(0.30)
腸炎	－	2(0.34)	2(0.30)
おくび	2(2.56)	－	2(0.30)
胃炎	－	1(0.17)	1(0.15)
胃食道逆流性疾患	－	2(0.34)	2(0.30)
胃腸出血	－	2(0.34)	2(0.30)
舌炎	2(2.56)	3(0.51)	5(0.76)
痔核	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
麻痺性イレウス	－	1(0.17)	1(0.15)
メレナ	－	1(0.17)	1(0.15)
口腔内潰瘍形成	1(1.28)	－	1(0.15)
悪心	67(85.90)	113(19.38)	180(27.23)
歯周病	－	1(0.17)	1(0.15)
口内炎	14(17.95)	10(1.72)	24(3.63)
舌障害	1(1.28)	－	1(0.15)
嘔吐	32(41.03)	18(3.09)	50(7.56)
肛門出血	1(1.28)	－	1(0.15)
消化管運動過剰	1(1.28)	－	1(0.15)
痔出血	－	1(0.17)	1(0.15)
びらん性十二指腸炎	1(1.28)	－	1(0.15)
口腔障害	1(1.28)	－	1(0.15)
肝胆道系障害	1(1.28)	21(3.60)	22(3.33)
肝機能異常	1(1.28)	11(1.89)	12(1.82)
肝障害	－	11(1.89)	11(1.66)
皮膚および皮下組織障害	41(52.56)	65(11.15)	106(16.04)
水疱	－	1(0.17)	1(0.15)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.28)	－	1(0.15)
薬疹	－	3(0.51)	3(0.45)
湿疹	1(1.28)	3(0.51)	4(0.61)
紅斑	－	5(0.86)	5(0.76)
多形紅斑	－	3(0.51)	3(0.45)
多汗症	1(1.28)	－	1(0.15)
皮膚疼痛	1(1.28)	－	1(0.15)
点状出血	1(1.28)	－	1(0.15)
そう痒症	9(11.54)	7(1.20)	16(2.42)
発疹	29(37.18)	40(6.86)	69(10.44)
全身性皮疹	1(1.28)	－	1(0.15)
そう痒性皮疹	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
皮膚びらん	2(2.56)	－	2(0.30)
皮膚剥脱	1(1.28)	－	1(0.15)
蕁麻疹	2(2.56)	1(0.17)	3(0.45)
全身紅斑	－	1(0.17)	1(0.15)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
皮膚硬結	－	1(0.17)	1(0.15)
中毒性皮疹	－	1(0.17)	1(0.15)
色素沈着障害	2(2.56)	－	2(0.30)
筋骨格系および結合組織障害	10(12.82)	1(0.17)	11(1.66)
関節痛	1(1.28)	－	1(0.15)
背部痛	2(2.56)	－	2(0.30)
筋肉痛	2(2.56)	1(0.17)	3(0.45)
頚部痛	2(2.56)	－	2(0.30)
四肢痛	1(1.28)	－	1(0.15)
筋骨格硬直	2(2.56)	－	2(0.30)
腎および尿路障害	6(7.69)	12(2.06)	18(2.72)
出血性膀胱炎	－	2(0.34)	2(0.30)
排尿困難	－	1(0.17)	1(0.15)
血尿	－	1(0.17)	1(0.15)
頻尿	1(1.28)	－	1(0.15)
蛋白尿	5(6.41)	1(0.17)	6(0.91)
腎障害	－	2(0.34)	2(0.30)
腎不全	－	1(0.17)	1(0.15)
腎機能障害	－	4(0.69)	4(0.61)
生殖系および乳房障害	1(1.28)	0(0.00)	1(0.15)
不規則月経	1(1.28)	－	1(0.15)
一般・全身障害および投与部位の状態	62(79.49)	112(19.21)	174(26.32)
無力症	1(1.28)	－	1(0.15)
胸痛	－	2(0.34)	2(0.30)
悪寒	6(7.69)	1(0.17)	7(1.06)
顔面浮腫	－	1(0.17)	1(0.15)
疲労	31(39.74)	4(0.69)	35(5.30)
熱感	2(2.56)	－	2(0.30)
低体温	6(7.69)	1(0.17)	7(1.06)
注射部位紅斑	1(1.28)	－	1(0.15)
注射部位硬結	－	2(0.34)	2(0.30)
注射部位疼痛	1(1.28)	－	1(0.15)
注射部位反応	17(21.79)	－	17(2.57)
倦怠感	21(26.92)	30(5.15)	51(7.72)
浮腫	－	5(0.86)	5(0.76)
末梢性浮腫	4(5.13)	－	4(0.61)
発熱	27(34.62)	64(10.98)	91(13.77)
圧痛	1(1.28)	－	1(0.15)
末梢腫脹	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
限局性浮腫	1(1.28)	－	1(0.15)
注射部位腫脹	－	1(0.17)	1(0.15)
硬結	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
疾患進行	－	1(0.17)	1(0.15)
注入部位血管外漏出	1(1.28)	4(0.69)	5(0.76)
注射部位血管炎	－	1(0.17)	1(0.15)
臨床検査	78(100.00)	527(90.39)	605(91.53)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(35.90)	18(3.09)	46(6.96)
アルブミン・グロブリン比異常	－	1(0.17)	1(0.15)
アミラーゼ増加	－	3(0.51)	3(0.45)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(38.46)	22(3.77)	52(7.87)
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	－	1(0.17)	1(0.15)
血中アルブミン減少	8(10.26)	1(0.17)	9(1.36)
血中ビリルビン増加	8(10.26)	5(0.86)	13(1.97)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
血中カルシウム減少	3(3.85)	－	3(0.45)
血中クロール減少	－	2(0.34)	2(0.30)
血中クロール増加	1(1.28)	－	1(0.15)
血中クレアチニン増加	18(23.08)	14(2.40)	32(4.84)
血中ブドウ糖増加	1(1.28)	2(0.34)	3(0.45)
血中免疫グロブリンＡ減少	24(30.77)	1(0.17)	25(3.78)
血中免疫グロブリンＧ減少	23(29.49)	1(0.17)	24(3.63)
血中免疫グロブリンM減少	34(43.59)	1(0.17)	35(5.30)
血中乳酸脱水素酵素増加	39(50.00)	34(5.83)	73(11.04)
血中カリウム減少	5(6.41)	6(1.03)	11(1.66)
血中カリウム増加	4(5.13)	2(0.34)	6(0.91)
血圧上昇	1(1.28)	－	1(0.15)
血中ナトリウム減少	3(3.85)	3(0.51)	6(0.91)
血中トリグリセリド増加	－	1(0.17)	1(0.15)
血中尿素減少	1(1.28)	－	1(0.15)
血中尿素増加	3(3.85)	10(1.72)	13(1.97)
血中尿酸増加	2(2.56)	14(2.40)	16(2.42)
Ｃ－反応性蛋白増加	37(47.44)	72(12.35)	109(16.49)
ＣＤ４リンパ球減少	54(69.23)	2(0.34)	56(8.47)
ＣＤ４／ＣＤ８比減少	9(11.54)	－	9(1.36)
心電図ＱＴ延長	7(8.97)	－	7(1.06)
心電図Ｔ波振幅減少	1(1.28)	－	1(0.15)
好酸球数増加	6(7.69)	9(1.54)	15(2.27)
フィブリンＤダイマー増加	－	1(0.17)	1(0.15)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(19.23)	10(1.72)	25(3.78)
尿中ブドウ糖	1(1.28)	1(0.17)	2(0.30)
顆粒球数減少	－	4(0.69)	4(0.61)
ヘマトクリット減少	－	16(2.74)	16(2.42)
尿中血陽性	4(5.13)	5(0.86)	9(1.36)
ヘモグロビン減少	54(69.23)	38(6.52)	92(13.92)
ヘモグロビン増加	1(1.28)	－	1(0.15)
リンパ球数減少	72(92.31)	419(71.87)	491(74.28)
単球数減少	－	2(0.34)	2(0.30)
単球数増加	－	1(0.17)	1(0.15)
好中球数減少	68(87.18)	324(55.57)	392(59.30)
好中球数増加	1(1.28)	－	1(0.15)
血小板数減少	60(76.92)	234(40.14)	294(44.48)
総蛋白減少	19(24.36)	3(0.51)	22(3.33)
脈拍異常	4(5.13)	－	4(0.61)
赤血球数減少	54(69.23)	16(2.74)	70(10.59)
体重減少	26(33.33)	2(0.34)	28(4.24)
体重増加	1(1.28)	3(0.51)	4(0.61)
白血球数減少	76(97.44)	335(57.46)	411(62.18)
白血球数増加	2(2.56)	－	2(0.30)
血中リン減少	－	1(0.17)	1(0.15)
ＣＤ４／ＣＤ８比増加	1(1.28)	－	1(0.15)
サイトメガロウイルス検査陽性	－	1(0.17)	1(0.15)
血中β－Ｄ－グルカン増加	－	1(0.17)	1(0.15)
尿中蛋白陽性	－	2(0.34)	2(0.30)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	－	1(0.17)	1(0.15)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(1.28)	－	1(0.15)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(15.38)	9(1.54)	21(3.18)
肝酵素上昇	－	1(0.17)	1(0.15)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
リンパ球形態異常	－	1(0.17)	1(0.15)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	－	1(0.17)	1(0.15)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(1.28)	－	1(0.15)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.00)	1(0.17)	1(0.15)
硬膜下血腫	－	1(0.17)	1(0.15)

注：副作用は、「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.18.0」に基づき分類した。
注：調査症例数を分母として発現率（%）を算出した。
注：器官別大分類（SOC）の集計は症例数、基本語（PT）の集計は件数（同一症例内で、同じ事象が 2 回以上発現している場合は 1 件）とした。

表 2.7.4.6.1-2　転帰「死亡」の副作用発現状況一覧表

	関連あり	関連不明	合計
副作用の転帰「死亡」の発現症例数	8	6	13
副作用の転帰「死亡」の発現件数	10	6	16
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例(件数)率（%）**		
感染症および寄生虫症	4(0.69)	2(0.34)	6(1.03)
真菌感染	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
肺炎	2(0.34)	0(0.00)	2(0.34)
サイトメガロウイルス性肺炎	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
敗血症	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2(0.34)	0(0.00)	2(0.34)
血液およびリンパ系障害	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
発熱性好中球減少症	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
神経系障害	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
脳出血	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
心臓障害	1(0.17)	1(0.17)	2(0.34)
急性心不全	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
うっ血性心不全	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.34)	1(0.17)	3(0.51)
間質性肺疾患	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
呼吸性アシドーシス	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)
器質化肺炎	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
胃腸障害	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
胃腸出血	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)
疾患進行	0(0.00)	1(0.17)	1(0.17)

注：副作用は、「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.18.0」に基づき分類した。
注：器官別大分類（SOC）の集計は症例数、基本語（PT）の集計は件数（同一症例内で、同じ事象が 2 回以上発現している場合は 1 件）とした。

2.7.4.6.2　国外を含む市販後における副作用発現状況の概要

第 3 回及び第 4 回 PBRER（2014 年 1 月■日～2014 年 7 月■日及び 2014 年 7 月■日～2015 年 1 月■日）の要約を示す。

当該調査単位期間中に、約40,000人の患者にベンダムスチン塩酸塩が使用されたと推定された。

安全性全体の評価では、安全性プロファイルに影響を与える情報はなかった。

本剤の確立した全般的なベネフィットーリスクプロファイルに関して、新たな重要な所見はない。本剤のベネフィットーリスクプロファイルは、好ましいと考えられる。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧（02CLL III 試験）
表 2.7.4.7-2 有害事象により治験薬投与を終了した症例の有害事象一覧（02CLLⅢ試験）
表 2.7.4.7-3 有害事象により治験薬投与を終了した症例の有害事象一覧（2012003 試験）
表 2.7.4.7-4 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（2012003 試験）