トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認事項
一部変更承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2. 7. 2 臨床薬理の概要

シンバイオ製薬株式会社

用語及び略語一覧

用語及び略語	説　　明
AUC	area under the plasma concentration-time curve, 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{all}	all area under the plasma concentration-time curve, 投与開始から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積
95%CI	95% confidence interval,　95%信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EOI	end of infusion, 点滴静注終了時点
LC-MS/MS	high performance tandem mass spectrometry, 高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー
LLOQ	lower limit of quantification, 定量下限値
M3	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-benzimidazo-2-yl}-γ-hydroxybutanoic acid, ベンダムスチンの代謝物（γ-hydroxybendamustine）
M4	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-benzimidazo-2-yl}butanoic acid, ベンダムスチンの代謝物（N-des-methylbendamustine）
MCL	Mantle cell lymphoma, MCL
NHL	Non-Hodgkin’s lymphoma, NHL
PPK	population pharmacokinetics, 母集団薬物動態
QTcB	Bazett 法により心拍数補正した QTc 値
QTcF	Fridericia 法により心拍数補正した QTc 値
$t_{1/2}$	plasma elimination half-life,血漿中消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度到達時間

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　2008002 試験 4
2.7.2.2.2　C18083/3070 試験 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.3.1　薬物相互作用 6
2.7.2.3.1.1　ベンダムスチンの薬物動態に及ぼすリツキシマブの影響 6
2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態（PPK）解析 7
2.7.2.4　特別な試験 9
2.7.2.5　付録 10

図表目次

表 2.7.2-1　承認申請に用いる臨床試験 4
表 2.7.2-2　ベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータ 5
表 2.7.2-3　ベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータ（2006001 試験） 6

図 2.7.2-1　ベンダムスチン未変化体の C_{max} 及び AUC 7
図 2.7.2-2　リツキシマブ併用時と単独投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度 [6] 8

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

ベンダムスチン（以下、本剤）の再発・難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）に対する承認申請時の薬物動態成績（初回承認時資料 2.5.3、2.7.2 項）に記載している薬物動態の概括を 2.5.3.1 項に示す。

本剤の適応症及び用法・用量の本承認事項一部変更承認申請において新たに**薬物動態を検討する試験**として、中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤とリツキシマブを併用投与（以下、BR 療法）した国内第 I 相臨床試験（2008002 試験）及び未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法を行い、本剤とリツキシマブの薬物相互作用を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（C18083/3070 試験）を評価資料とした（表 2. 7. 2-1）。

表 2.7.2-1　　承認申請に用いる臨床試験

試験番号 添付資料番号 資料の取扱い	試験デザイン （試験相）	試験の対象 （被験者数）	治験薬	用量及び投与方法
2008002 5.3.3.3-1 評価資料	多施設共同 オープン試験 （第 I 相）	再発又は難治性 の Agg-NHL （9 例）	B/R	Day 1: リツキシマブ 375 mg/m^2 投与 Day 2 & 3: 本剤 90 又は 120 mg/m^2 を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注、 1 投与サイクル 21 日間とし、最大 6 サイクル
C18083/3070 5.3.3.3-2 評価資料	多施設共同 非盲検試験 （第 III 相）	未治療の L-NHL & MCL （54 例）	B/R	Day1:リツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与、 Day 1 & 2: 本剤 90 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 1 投与サイクル 28 日間とし、最大 8 サイクル

注）Agg-NHL：中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、L-NHL：低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、B：ベンダムスチン、R：リツキシマブ

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

以下に国内 2008002 試験の薬物動態解析及び海外第 3 相臨床試験（C18083/3070 試験）の PPK 解析の成績を示す。なお、特に説明のない場合には平均値±標準偏差の数値を記載する。
なお、今回の承認事項一部変更承認申請に用いる臨床薬理試験の要約を表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.2.1　2008002 試験

本試験では、本剤 90 mg/m^2/日投与 3 例及び 120 mg/m^2/日投与 6 例が登録され、全例が薬物動態の検討対象となった。薬物動態検討用に、第 1 サイクル Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2 投与後、Day 2 の治験薬点滴開始直前、点滴開始 30 分後、点滴終了時、点滴終了 30 分後、点滴終了 1 時間後、点滴終了 2 時間後の計 6 ポイントで採血した。

リツキシマブ 375 mg/m^2 投与後、本剤 90 mg/m^2/日投与群及び 120 mg/m^2/日投与群の血漿中ベンダムスチン未変化体の $t_{1/2}$、T_{max}、C_{max} 及び AUC_{all} を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2　　ベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータ

ベンダムスチン投与量 (mg/m^2/日)		症例番号	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUCall (ng·h/mL)
90		1-1	0.42	1.0	4891.81	5906.00
		1-2	0.32	1.0	4129.80	4886.59
		1-3	0.33	1.0	2411.27	2846.78
	平均	Mean	0.36	1.0	3810.96	4546.46
		SD	0.06	0.0	1270.64	1557.71
120		2-1	0.34	1.0	4772.37	5655.44
		2-2	0.29	1.0	7774.56	8502.99
		2-3	0.39	1.0	5659.06	7558.70
		2-4	0.26	1.0	6247.84	6502.07
		2-5	0.42	1.0	3919.76	4417.57
		2-6	0.23	1.0	4059.02	4237.13
	平均	Mean	0.32	1.0	5405.44	6145.65
		SD	0.07	0.0	1470.21	1705.86

※コホート 1（表記：90 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）

※コホート 2（表記：120 mg/m^2/日群）：リツキシマブ 375 mg/m^2＋ベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 120 mg/m^2/日）

（CSR　表 11-6）

2.7.2.2.2　C18083/3070 試験

本試験では、登録された 54 例中 53 例に本剤 90 mg/m^2/日が投与され、血中濃度データ、投薬日及び時間の記録が欠損した 3 例を除く 49 例を薬物動態の検討対象とした。

本剤の薬物動態検討用に、当初の 30 例に関しては第 1 サイクル Day2 のベンダムスチン点滴開始直前、点滴終了時、点滴終了 1 時間後に採血した。

ベンダムスチンとリツキシマブとの薬物相互作用を検討するためプロトコールが改訂され、改訂後に組み入れられた 21 例の患者では第 1 サイクル Day1 のベンダムスチン点滴開始直前、点滴終了時、点滴終了 15 分後、30 分後、第 1 サイクル Day2 の点滴開始直前、点滴終了時、点滴終了 15 分後、30 分後、1 時間後、3 時間後、5 時間後に採血を行った。

さらに血清中のリツキシマブ薬物動態の測定のため、プロトコール改訂後に組み入れられた 21 例の患者では第 1 サイクルベンダムスチン投与前（リツキシマブ点滴前と点滴終了時）とベンダムスチン投与後（Day2、2 回目のベンダムスチン投与前、Day7 と Day14 の Visit 時、Day28 のリツキシマブ点滴直前）の 6 ポイントで採血を行った。

得られた血漿中ベンダムスチン未変化体濃度より、PPK 解析を行った。血清中リツキシマブ濃度は、実測値を公表文献[1-4]値と比較した。
また、低悪性度 B 細胞性 NHL 及び MCL 患者を対象に本剤とリツキシマブ併用下の薬物相互作用を PPK 解析により評価した。

リツキシマブ併用下における本剤のクリアランスの中央値 [最小値、最大値]は 32.9 L/h [0.9 L/h、58.5 L/h]であった。一方、本剤単独投与時の PPK モデル[5]から推定されたクリアランスの中央値[最小値、最大値]は 31.8 L/h [13.1 L/h、70.6 L/h]であった。

リツキシマブ単独投与での点滴終了時のリツキシマブ血清中濃度中央値 [最小値、最大値]は 173.0 μg/mL [74.5 μg/mL、299.0 μg/mL]であり、ベンダムスチンの併用時におけるリツキシマブ点滴終了後 24 時間及び 7 日目のリツキシマブ血清中濃度中央値はそれぞれ 105.0 μg/mL [4.62 μg/mL、176 μg/mL]及び 30.5 μg/mL [0.256 μg/mL、73.3 μg/mL]であった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物相互作用

2.7.2.3.1.1 ベンダムスチンの薬物動態に及ぼすリツキシマブの影響

日本人の L-NHL 患者にベンダムスチン 90 mg/m^2/日（3 例）又は 120 mg/m^2/日（6 例）を 1 時間かけて静脈内持続点滴を行った際の薬物動態を検討した 2006001 試験におけるベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。また、各被験者のベンダムスチン未変化体の C_{max} 及び AUC_{all} について、ベンダムスチン単独投与時（2006001 試験）とリツキシマブ併用時（2008002 試験）の比較を図 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-3　　ベンダムスチン未変化体の薬物動態パラメータ（2006001 試験）

投与量（例数）		$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{all} (ng•h/mL)
90 mg/m^2/日（3 例）	平均値	0.53	0.8	7249.52	8327.12
	標準偏差	0.09	0.3	3303.48	3625.73
120 mg/m^2/日（6 例）	平均値	0.47	0.9	8615.92	10212.39
	標準偏差	0.05	0.2	4487.78	5759.35

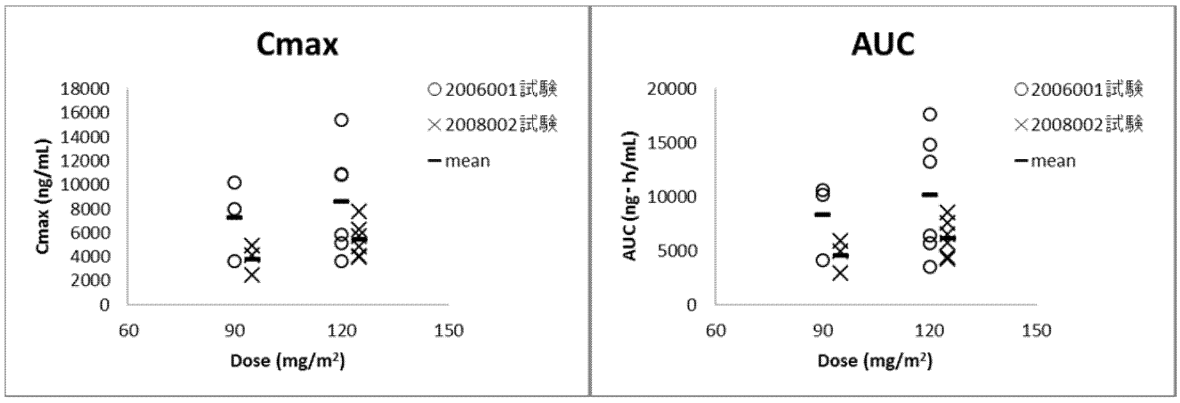


図 2.7.2-1　ベンダムスチン未変化体の C_{max} 及び AUC

ベンダムスチン 90 mg/m^2 投与時において、リツキシマブ併用試験（2008002 試験）における被験者の C_{max} 及び AUC 値の平均は 3810.96 ng/mL、4546.46 ng•h/mL であり、ベンタムスチン単独投与試験（2006001 試験）における被験者の C_{max} 及び AUC 値の平均値は 7249.52 ng/mL 及び 8327.12 ng•h/mL であった。

ベンダムスチン 120 mg/m^2 投与時において、リツキシマブ併用試験（2008002 試験）における被験者の C_{max} 及び AUC 値の平均は 5405.44 ng/mL、6145.65 ng•h/mL であり、ベンタムスチン単独投与試験（2006001 試験）における被験者の C_{max} 及び AUC 値の平均値は 8615.92 ng/mL 及び 10212.39 ng•h/mL であった。

2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態（PPK）解析

リツキシマブのベンダムスチンに対する薬物相互作用を評価した。リツキシマブ併用下にベンダムスチンを 2 日間連日点滴静脈内投与した海外第 3 相臨床試験（C18083/3070 試験）で得られたリツキシマブ併用下でのベンダムスチン未変化体薬物動態パラメータを、ベンダムスチン単独投与時の海外第 3 相臨床試験の PPK 解析モデル [5] をもとに推定したベンダムスチン未変化体薬物動態パラメータと比較した [6]。また、ベンダムスチンのリツキシマブへの影響は、本試験で得られたリツキシマブの血清中濃度を公表文献 [1-4] 値と比較することにより検討した。

リツキシマブ併用時のベンダムスチン未変化体血漿中濃度実測値の中央値、10 及び 90 パーセンタイル値は、ベンダムスチン単独投与後の PPK 解析モデルをもとに推定したベンダムスチン未変化体血漿中濃度の中央値、10 及び 90 パーセンタイル値と共に図 2.7.2-2 に示す。

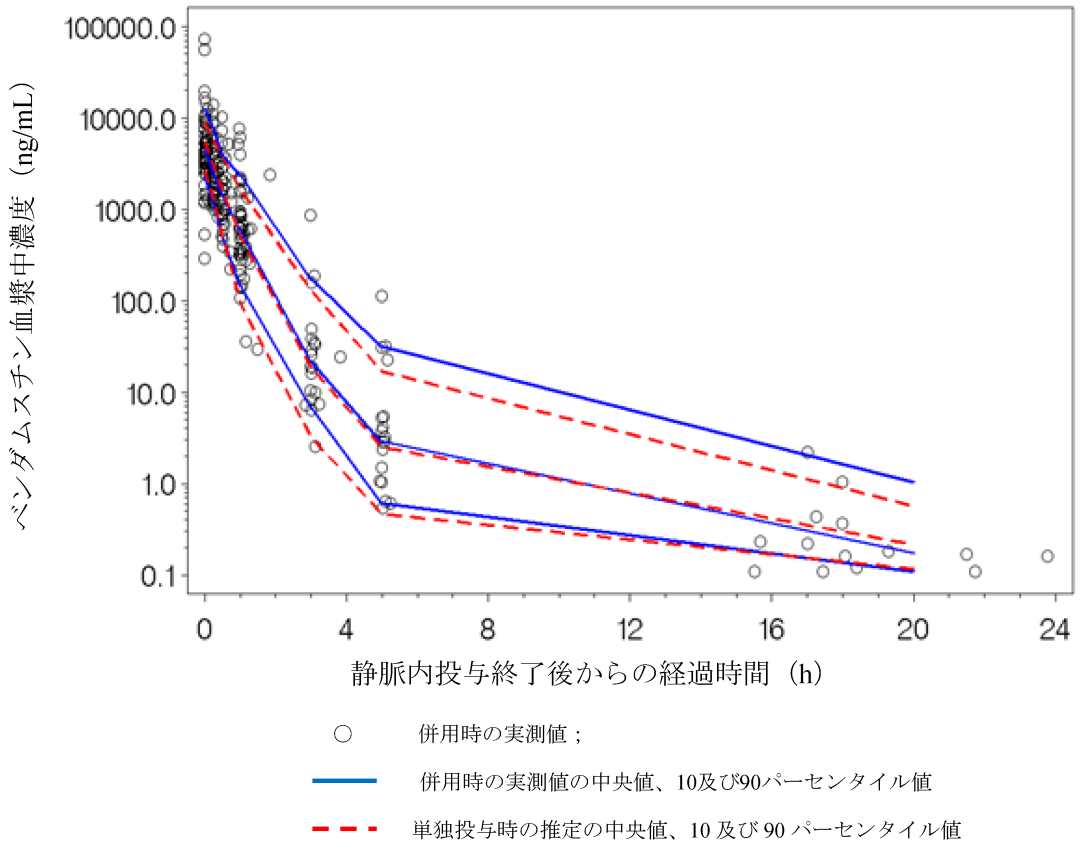


図 2.7.2-2　　リツキシマブ併用時と単独投与時の血漿中ベンダムスチン未変化体濃度 [6)]

ベンダムスチンがリツキシマブ併用時においてクリアランスに影響するかを検討した。

ベンダムスチンクリアランスのベイズ推定値をリツキシマブ存在下[5)]及び非存在下（3070 試験）で比較した。結果を箱髭図で図 2.7.2-3 に示す。

ベンダムスチンのクリアランスの中央値は 32.9 L/h であり、単独投与時におけるクリアランスの中央値は 31.8 L/h であった。また、対数変換したクリアランス値に対して Wilcoxon 符号順位検定（両側）を実施し、2 群間に有意差はみられなかった（P＞0.93）。

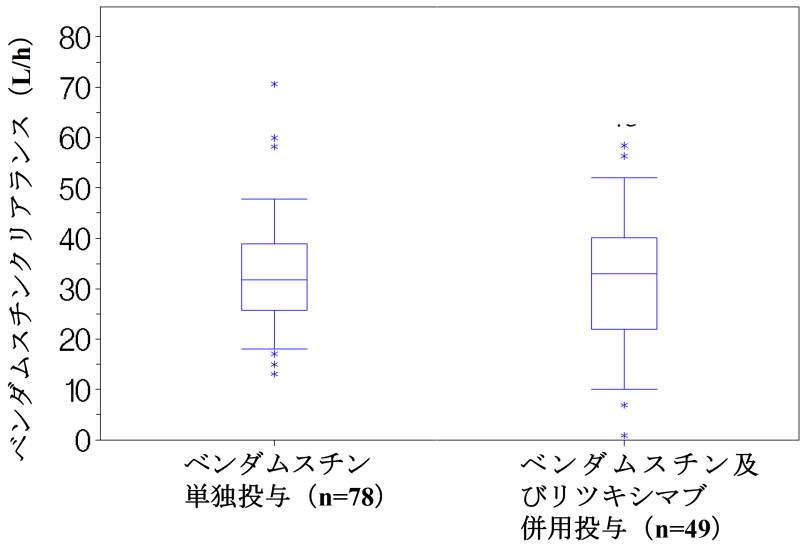


図 2.7.2 -3　　リツキシマブ併用時と単独投与時におけるベンダムスチンのクリアランス [6)]

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	PK 検討被験者数 対象 年齢	投与方法	パラメータの平均値 （標準偏差）				試験報告書添付場所
					$t_{1/2}$	T_{max}	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	
2008002 試験 （日本） 評価資料	リツキシマブ併用下の本剤の安全性、第 2 相臨床試験における推奨投与量及び PK の検討	オープン	9 例 DLBCL：5 例 MCL：2 例 形質転換型リンパ腫：2 例 65 歳（中央値）	90 mg/m^2/日 静脈内 60 分点滴	0.36 h （0.06）	1.0 h (0)	3810.96 （1270.64）	4546.46 （1557.71）	5.3.3.3-1
				120 mg/m^2/日 静脈内 60 分点滴	0.32 h （0.07）	1.0 h (0)	5405.44 (1470.21)	6145.65 (1705.86)	
C18083/3070 試験 （海外） 参考資料	本剤とリツキシマブ併用下の QT 間隔に及ぼす影響を検討した海外第 3 相臨床試験	オープン	Lg-NHL 及び MCL 49 例* 64 歳（中央値）	90 mg/m^2/日 静脈内 30 分点滴	ベイズ推定によるベンダムスチンのクリアランス（L/h）：(n=49) 最小値　中央値　最大値 0.9　32.9　58.5 リツキシマブ血清中濃度（μg/mL）： 最小値　中央値　最大値 投与後 0.5h (n=19)　74.5　173　299 投与後 24h (n=19)　4.62　105　176 投与後 7day (n=17)　0.256　30.5　73.3				5.3.3.3-2

注）Agg-NHL：中高悪性度非ホジキンリンパ腫、L-NHL：低悪性度非ホジキンリンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、B：ベンダムスチン、R：リツキシマブ

参考文献

1) Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, *et al*., Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit. 2005;27:785–792.
2) Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, *et al*., McLaughlin P, Shen D. Association of serum rituximab (IDEC–C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low–grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1998;9:995–1001.
3) Lazzarino M, Arcaini L, Bernasconi P, Alessandrino EP, Gargantini L, Cairoli R, *et al.*, A sequence of immunochemotherapy with rituximab, mobilization of in vivo purged stem cells, high-dose chemotherapy and autotransplant is an effective and non-toxic treatment for advanced follicular and mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2002;116:229–235.
4) Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, *et al*., Rituximab (IDEC–C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. Ther Drug Monit. 2000;22:295–301.
5) Owen JS, Melhem M, Passarell JA, D'Andrea D, Darwish M, Kahl B. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;66:1039–1049.
6) Darwish M, Burke JM, Hellriegel E, Robertson P Jr, Phillips L, Ludwig E, *et al*. An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73:1119–1127.

トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

第 2 部　（モジュール 2）CTD の概要

2. 7. 3　臨床的有効性の概要

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.3.1.1.1　評価資料とした臨床試験 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1　評価資料とした臨床試験 13
2.7.3.2.1.1　NHL 1-2003 試験 13
2.7.3.2.1.2　C18083/3064/NL/MN 試験 22
2.7.3.2.1.3　2011002 試験 25
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1　試験対象集団 28
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1　抗腫瘍効果 36
2.7.3.3.2.2　無増悪生存期間 37
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 40
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 40
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 41
2.7.3.6　付録 41

表

用語及び略語一覧 4
表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験 7
表 2.7.3.2-1 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（全病型）-NHL 1-2003 試験- 15
表 2.7.3.2-2 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験- 16
表 2.7.3.2-3 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験- 17
表 2.7.3.2-4 最良総合効果（治験責任医師判定　「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（全病型）-NHL 1-2003 試験- 19
表 2.7.3.2-5 最良総合効果（治験責任医師判定　「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験- 19
表 2.7.3.2-6 最良総合効果（治験責任医師判定）　「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験- 20

表 2.7.3.2-7 最良総合効果（IRC 評価に基づく「WHO」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-.....21
表 2.7.3.2-8 最良総合効果（IRC 評価に基づく「WHO」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-.....21
表 2.7.3.2-9 最良総合効果（IRC 評価に基づく「Revised RC」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-.....21
表 2.7.3.2-10 最良総合効果（IRC 評価に基づく「Revised RC」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-.....22
表 2.7.3.2-11IRC 判定による投与群別の最良総合効果.....23
表 2.7.3.2-12 総合効果（IWRC）の要約（施設外効果判定委員会判定、FAS）-2011002 試験-.....26
表 2.7.3.3-1 試験別の被験者の内訳-登録例集団-.....28
表 2.7.3.3-2 臨床試験で規定した選択基準.....29
表 2.7.3.3-3 臨床試験で規定した除外基準.....32
表 2.7.3.3-4 ベースライン時の疾患特性（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験、2011002 試験）.....34
表 2.7.3.3-5 全試験における人口統計学的特性.....35
表 2.7.3.3-6 評価基準を統一した奏効率の比較.....36

図

図 2.7.3.2-1 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（全病型）-NHL 1-2003 試験-.....15
図 2.7.3.2-2 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-.....16
図 2.7.3.2-3 無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-.....17
図 2.7.3.3-1 生存曲線.....37
図 2.7.3.3-2 無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図 （NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：全病型.....38
図 2.7.3.3-3 無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図（NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：L-NHL.....39
図 2.7.3.3-4 無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図（NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：MCL.....40

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ALT（GPT）	alanine aminotransferase、アラニン･アミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	aspartate aminotransferase、アスパラギン酸･アミノトランスフェラーゼ
BR	bendamustine-rituximab　ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブの併用
BSA	body surface area、体表面積
CB/CC NHL	centroblastic /centrocytic lymphoma、中心芽胞/中心細胞性リンパ腫
CC NHL	centrocytic lymphoma、中心細胞性リンパ腫
CD20	cluster of differentiation 20、白血球表面分化抗原：分類番号 20
CHOP	cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisolone、シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
CI	confidence interval、信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia、慢性リンパ性白血病
CR	complete response、完全寛解
CR 率	complete response rate、完全寛解率（総合効果が CR 又は CRu を示した被験者の割合）
CRu	complete response / unconfirmed、不確定完全寛解/不確定完全奏効
CT	computerized tomography、コンピュータ断層撮影法
CVP	cyclophosphamide + vincristine + prednisolone、 シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
DIC	disseminated intravascular coagulation、播種性血管内凝固症候群
DNA	deoxyribo nucleic acid、デオキシリボ核酸
DOR	duration of response、奏効期間（総合効果が CR、CRu 又は PR であった期間）
Dose Intensity	用量強度
ECOG	East Clinical Oncology Group、 米国東部臨床腫瘍研究グループ
EFS	event free survival、無イベント生存期間
EDR	early discrepancy rate、治験責任医師が IRC よりも早く PD と評価した割合
EMZL	extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue （MALT） lymphoma、MALT 関連節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer、欧州がん研究治療機関
FAS	full analysis set、完全解析対象例
FDA	Food and Drug Administration、米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma、濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index、濾胞性リンパ腫国際予後指標
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor、顆粒球コロニー刺激因子
HBc	hepatitis B core antigen、B 型肝炎コア抗原
HBs	hepatitis B surface、B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus、C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus、ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio、ハザード比
IRC	Independent Review Committee、独立評価委員会
ITT	Intent-to treat poplation、無作為化対象集団
IWRC	International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）、非ホジキンリンパ腫国際ワークショップ判定基準
LDH	lactate dehydrogenase、乳酸脱水素酵素
LDR	late discrepancy rate、IRC が治験責任医師よりも早く PD と評価した割合
L-NHL	low-grade non-Hodgkin's lymphoma、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
LP-IC	lymphoplasmacytoid immunocytoma、リンパ形質細胞性免疫細胞腫
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma、リンパ形質細胞性リンパ腫
LVEF	left ventricular ejection fraction、左室駆出率
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue、粘膜関連リンパ組織
MCL	mantle cell lymphoma、マントル細胞リンパ腫
MRI	magnetic resonance imaging、磁気共鳴映像法
MUGA	multiple gated acquisition scan、マルチゲート収集法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network、全米を代表とする 21 のがん情報ネットワーク
NHL	non-Hodgkin's lymphoma、非ホジキンリンパ腫

用語及び略語	説明
NMZL	nodal marginal zone b-cell lymphoma、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫
NYHA	New York Heart Association、ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate、奏効率
OS	overall survival、全生存期間
P.S.	performance status、全身状態
PaO_2	partial pressure of oxygen in arterial blood、動脈血酸素分圧
PAS	primary analysis set、主要解析対象集団
PD	progressive disease、増悪/進行
PFS	progression-free survival、無増悪生存期間
PPS	per protocol set、治験実施計画書適合例
PR	partial response、部分寛解/部分奏効
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire、30 項目からなる QoL に関する質問票
QoL	quality of life、クオリティ・オブ・ライフ
R-CHOP	rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine （Oncovin） + prednisolone、リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+オンコビン+プレドニゾロンの併用療法
R-CVP	rituximab + cyclophosphamide + vincristine （Oncovin） + prednisolone、リツキシマブ+シクロホスファミド+オンコビン+プレドニゾロンの併用療法
Relative Dose Intensity	相対用量強度
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）、非ホジキンリンパ腫国際ワークショップ判定基準改定版
SAS	safety analysis set、安全性解析対象集団
SD	stable disease、安定
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SLL	small lymphocytic lymphoma、小リンパ球性リンパ腫
SMZL	splenic marginal zone B-cell lymphoma、脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫
WHO	World Health Organization、世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象に SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩：以下、本剤）とリツキシマブを併用投与（以下、BR 療法）時の有効性を検討した。評価資料として、海外第 III 相臨床試験（NHL 1-2003 試験）、海外第 III 相臨床試験（C18083/3064/NL/MN 試験）、及び国内第 II 相臨床試験（2011002 試験：2014001 追跡調査試験を含む）とした。

NHL 1-2003 試験は、主要評価項目である 50%無増悪生存期間において、初回治療時に繁用される R-CHOP 療法に対して BR 療法の優越性が認められた試験であるため評価資料とした。また、2014001 追跡調査を含む 2011002 試験は、NHL 1-2003 試験の 50%無増悪生存期間と比較するために評価資料とした。

C18083/3064/NL/MN 試験は、主要評価項目である完全寛解率において、BR 療法の R-CHOP/R-CVP 療法に対する非劣性が示された試験であるため評価資料とした。また、2011002 試験は、主要評価項目である完全寛解率を C18083/3064/NL/MN 試験と比較するために評価資料とした。

BR 療法の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　　有効性評価に用いた臨床試験

試験番号	実施施設数 （実施国）	登録症例数 （解析対象例）	試験の相 種類 試験期間	試験の主目的	BR 療法の用法・用量 投与期間	対象	主要評価項目
NHL 1-2003 （評価資料）	81 施設 （ドイツ）	登録症例数 549 例 解析対象例 BR 群 274 例 R-CHOP 群 275 例	III 多施設共同 無作為化比較対照 非盲検試験 2003 年 9 月～ 20■ 年■月（安全性及び全生存期間のデータカットオフ日）	BR 療法と R-CHOP 療法の無増悪生存期間の比較検討	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与 1 サイクル 4 週で、最大 6 サイクル	L-NHL、MCL 患者	無増悪生存期間 （治験責任医師評価） （WHO 効果判定基準）
C18083/3064 /NL/MN （評価資料）	94 施設 （カナダ、米国、ブラジル、ペルー、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド）	登録症例数 447 例 解析対象例 BR 群 213 例 R-CHOP/CVP 群 206 例	III 多施設共同 無作為化比較対照 非盲検試験 2009 年 4 月～ 2012 年 3 月（データカットオフ）	BR 療法と対照治療（R-CHOP 療法又は R-CVP 療法）の完全寛解率を非劣性マージン 0.88 として、BR 療法が対照治療に対して非劣性であること、およびその安全性の検証	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与 1 サイクル 4 週で、最大 8 サイクル	L-NHL、MCL 患者	完全寛解率 （IRC 判定） （Revised RC 基準）
2011002 （評価資料）	21 施設 （日本）	登録症例数 70 例 解析対象例 69 例	II 多施設共同 非対照 非盲検試験 2011 年 11 月～ 2013 年 11 月	ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブを併用投与した際の有効性及び安全性の検討	B：Day 1、2 に 90 mg/ m^2/日を静脈内投与 R：Day 1 に 375 mg/ m^2 を静脈内投与（第 1 サイクルは Day 0） 1 サイクル 4 週で、最大 6 サイクル	L-NHL、造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫患者	完全寛解率 （施設外効果判定委員会判定） （IWRC 基準）

試験番号	実施施設数 （実施国）	登録症例数 （解析対象例）	試験の相 種類 試験期間	試験の主目的	BR 療法の用法・用量 投与期間	対象	主要評価項目
2014001 （2011002 の追跡調査 ）	18 施設 （日本）	解析対象例 69 例	II 多施設共同 非対照 追跡調査（非介入試験） 20■ 年 ■ 月～ 20■ 年■月	2011002 試験終了後の追跡情報による生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）の更新	該当なし	L-NHL、2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者	無増悪生存期間 （施設外効果判定委員会判定） （IWRC 基準） 全生存期間

IRC 判定：独立評価委員会判定
IWRC：Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas
WHO 効果判定基準：WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）
Revised RC：Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma

2.7.3.1.1.1　評価資料とした臨床試験

2.7.3.1.1.1.1　　NHL 1-2003 試験

L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 療法の R-CHOP 療法に対する無増悪生存期間を比較検討することを目的として、2003 年 9 月から 20■ 年■月までドイツで実施された多施設共同無作為化比較対照非盲検試験である。

1)　目的

BR 療法と R-CHOP 療法の無増悪生存期間の比較検討*。

本試験は、計画当初に無イベント生存期間を主要評価項目とする非劣性試験としてデザインされており、20■年の治験実施計画書の改訂において、主要評価項目は無イベント生存期間から無増悪生存期間に変更された。

*：治験実施計画書において非劣性から優越性の検証目的には改訂されていない。

2)　投与方法及びスケジュール

28 日間を 1 サイクルとし、本剤 90 mg/m^2/日を投与サイクルの 1 日目と 2 日目に 30 分間かけて静脈内投与し、1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与した。被験薬投与終了後、26 日間経過観察した後に次のサイクルの投与を開始した。まず 3 サイクルの治療を実施し、効果が認められる場合は治療を継続し、最大 6 サイクルまで実施することとした。

有効性は、第 3 サイクル終了時及び治療終了時（最大 6 サイクル）に評価した。また、投与終了後 3 年間は追跡調査を実施し、その期間中は 3 ヵ月ごとに転帰を調査することとした。

3)　試験デザインの概要

a)　目標症例数

目標症例数：214 例（107 例/群）

20■年■月に非劣性のマージンを 15%から 10%に変更したことに伴い、目標症例数が 214 例から 478 例（239 例/群）に変更された。

20■年 ■月に主要評価項目を無増悪生存期間に変更したが、目標症例数の見直しは行わなかった。

b)　有効性の評価項目

臨床試験を開始した当初は主要評価項目を無イベント生存期間としていたが、2007 年に有効性評価基準である「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma」（以下、「Revised RC」）の発行に伴い主要評価項目を「WHO 効果判定基準」を用いた治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間に変更した。治験責任医師判定の妥当性を検討するため、独立評価委員会（IRC）による判定が行われた。

「WHO 効果判定基準」を用いた無増悪生存期間並びに「Revised RC」を用いた無増悪生存期間を評価した。また、副次評価項目は「WHO 効果判定基準」又は「Revised RC」を用いて判定した奏効率、全生存期間及び無イベント生存期間とした。探索的評価項目として奏効期間を設定した。

c)　対照療法の選択

未治療の進行期低悪性度リンパ腫における標準的治療法と位置付けられる R-CHOP 療法を対照療法として選択した。

d)　割付方法および統計解析方法

主要評価項目である無増悪生存期間の解析には、無作為化対象集団を用いた。病理組織学的サブタイプによる層別無作為化を実施したため、治療群間での無増悪生存期間の比較には、層別 log-rank 検定を用いた。治験調整医師による複数回の中間解析に用いたハザード比（HR）とその 99%信頼区間は比例ハザードモデルを用いて算出し、無増悪生存期間に関しては Kaplan-Meier 法を用いて生存確率を推定した。また、無増悪生存期間の中央値及び 95%信頼区間も算出した。追跡期間の中央値は reverse Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

また、主要解析の頑健性を保証するために、感度分析及び二次的解析を実施した。副次評価項目である奏効率はカイ二乗検定、全生存期間及び無イベント生存期間は Kaplan-Meier 法による生存曲線を示し、Log-rank 検定を行った。探索的評価項目である奏効期間の解析では、Kaplan-Meier 法による生存曲線を示し、Log-rank 検定を行った。

2.7.3.1.1.1.2　　C18083/3064/NL/MN 試験

L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 療法の有効性及び安全性を R-CHOP 療法又は R-CVP 療法と比較する非劣性検証試験として 2009 年 4 月から 2012 年 3 月まで米国などで実施されている多施設共同無作為化比較対照非盲検試験である。

1）　目的

BR 療法の R-CHOP 療法または R-CVP 療法に対する有効性（非劣性）及び安全性の検証

2）　投与方法及びスケジュール

NHL 1-2003 試験と同様の投与方法及びスケジュールで本試験は計画された。

28 日間を 1 サイクルとし、本剤 90 mg/m^2/日を投与サイクルの 1 日目と 2 日目に 30 分間かけて静脈内投与し、1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与した。被験薬投与終了後、26 日間経過観察した後に次サイクルの投与を開始した。6 サイクルの治療を実施することとし、最大 8 サイクルまでの治療が可能とした。有効性の評価は、第 3 サイクル終了時及び最終サイクル終了時（中止時又は第 6 サイクル及び該当する場合第 8 サイクル）に実施した。また、投与終了から最低 5 年間は追跡調査期間とした。その期間中は本治験の最終登録症例の初回受診日から 5 年半、1 年ごとに転帰を調査することとした。

3）　試験デザインの概要

a)　目標症例数及び設定根拠

適切な非劣性マージンを決定するため、リツキシマブの単独療法及び R-CHOP など本剤以外の化学療法との併用療法の完全寛解率をメタアナリシスにて評価した。FDA のドラフトガイダンス（Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials）の例示 2 に従い、リツキシマブ単独療法時の完全寛解率の信頼区間の上限及びリツキシマブと化学療法による併用療法時の完全寛解率の信頼区間の下限を保守的に用い、リツキシマブ単独療法時と比較して BR 療法の完全寛解率が上回ることを棄却する棄却限界比を 0.68 と設定した。なお、BR 療法の完全寛解率は R-CHOP 療法を上回る知見が集

積されたこと［例：BR 群：40%、R-CHOP 群：31%］に基づいて、検出力の計算には BR 群がやや優れる（5%）という仮説に基づき各群 218 例と計画された。

b)　有効性の評価項目

主要評価項目は、「Revised RC」を用いた治験責任医師及び IRC 判定による完全寛解率とした。また、副次評価項目は奏効率、無増悪生存期間、無イベント生存期間、奏効期間、全生存期間及び QLQ-C30 スコアとした。

c)　対照療法の選択

対照療法として選択された R-CHOP 並びに R-CVP 治療は、L-NHL の代表病型である濾胞性リンパ腫の初回治療における標準的治療として NCCN ガイドライン [1)]で推奨されている。

実際の臨床現場では、高齢や医学的理由から強化化学療法の対象とならない MCL 患者に対する治療法としては R-CHOP 療法が使用され、特に心機能に配慮を要する症例では R-CVP 療法が使用されていることから、対照療法として選択した。

d)　割付方法および統計解析方法

本試験では無作為割付け前に、治験責任医師によってあらかじめ決められた R-CHOP 又は R-CVP、及びリンパ腫の病型により層別化した。

有効性の解析は主として評価可能解析対象集団で行った。

主要評価項目の完全寛解率は層別化 Z 検定により解析した。群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群）とその 95%信頼区間は、層別化因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて算出した。完全寛解率に関しては、まず非劣性を検証し、非劣性が証明された場合は次に優越性を検証した。

副次評価項目のうち、奏効率は完全寛解率と同様に解析した。イベント発現までの期間で評価する無増悪生存期間、無イベント生存期間、奏効期間及び全生存期間は治療効果について、層別化因子による log-rank 検定を用いて比較検討した。ハザード比とその 95%信頼区間を層別化因子で調整した比例ハザードモデルを用いて算出した。中央値とその 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

2.7.3.1.1.1.3　　2011002 試験

未治療進行期の L-NHL 及び造血幹細胞移植の適応とならない MCL 患者を対象とした多施設共同非盲検試験として 2011 年 11 月から 2013 年 11 月まで実施した国内第 II 相臨床試験である。

1）　目的

BR 療法の有効性及び安全性の検討

2）　投与方法及びスケジュール

28 日間を 1 サイクルとし、本剤 90 mg/m^2/日を各サイクルの 1 日目と 2 日目に 60 分間かけて点滴静脈内投与し、1 日目（第 1 サイクルは 0 日目）にリツキシマブ 375 mg/m^2 を点滴静脈内投与した。被験薬投与終了後、26 日間経過観察した後に次サイクルの投与を開始した。最大 6 サイクルの治療を実施することとした。有効性の評価項目のうち、無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間に関し

ては最終サイクル投与開始日+10 週まで評価し、その後も可能な限り 3 ヵ月に 1 回程度、本治験の最終症例における最終サイクル投与開始日+10 週まで転帰調査を行うこととした。

3)　試験デザインの概要

a)　目標症例数及び設定根拠

L-NHL に関して、期待完全寛解率を 66%、閾値完全寛解率を 47%とし、片側有意水準 α＝0.025、検出力 80%の条件で算出された必要症例数は 52 例となり、解析除外例を 10%として 57 例を目標症例数とした。

MCL に関しては、期待完全寛解率を 38%、閾値完全寛解率を 8%とし、片側有意水準 α＝0.05、検出力 80%の条件で算出される例数を基に 10 例と設定した。

b)　有効性の評価項目

主要評価項目は、「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）」（以下、「IWRC」）を用いた施設外効果判定委員会判定による完全寛解率［完全寛解又は不確定完全寛解（以下、Cru）と判定された被験者の割合］とした。また、副次評価項目は、「IWRC」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率、「Revised RC」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率及び完全寛解率、「WHO 効果判定基準」を用いた施設外効果判定委員会判定による奏効率及び完全寛解率、並びに施設外効果判定委員会判定に基づく無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間とした。なお、施設外効果判定委員会判定と主治医判定が異なる場合は施設外効果判定委員会判定を優先した。

c)　統計解析方法

主要評価項目として、「IWRC」を用いて判定した総合効果の完全寛解率［総合効果において完全寛解又は CRu と判定された被験者の割合］と、その 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目として、「IWRC」を用いて判定した総合効果の奏効率（抗腫瘍効果：PR 以上と判定された症例の割合）、「Revised RC」及び「WHO 効果判定基準」を用いて判定した総合効果の完全寛解率及び奏効率と、その 95%信頼区間を算出した。また、無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間について Kaplan-Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による中央値及びその 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 図を作成し、さらに無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間の記述統計量を算出した。

2.7.3.1.1.1.4　　2014001 試験（追跡調査）

2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者を対象として、20■年■月から 20■年■月まで実施した追跡調査である。

1)　目的

2011002 試験終了後の追跡調査による生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）の更新

2）　投与方法及びスケジュール

治験薬投与及び本治験のための新たな検査等は実施せず、2011002 試験終了後から本治験の同意取得時までの生存状況、L-NHL 又はマントル細胞リンパ腫の増悪の有無、治療、進行又は再発の予防を目的とした薬剤又は処置及び他の悪性腫瘍発現に関する調査を行うこととした。

3）　試験デザインの概要

a)　目標症例数及び設定根拠

2011002 試験において一度でも治験薬が投与された、L-NHL59 例、MCL10 例を目標症例数とした。

b)　有効性の評価項目

有効性の評価項目は、「IWRC」を用いた施設外効果判定委員会判定に基づく無増悪生存期間、及び全生存期間とした。

c)　統計解析方法

無増悪生存期間及び全生存期間について Kaplan-Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による中央値及びその 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 図を作成し、さらに無増悪生存期間及び全生存期間の記述統計量を算出した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

海外試験データを評価資料として使用することについて、内因性民族的要因及び外因性民族的要因について検討した。

内因性民族的要因：ベンダムスチン単剤の薬物動態の民族的要因による影響は認められず（1.13.3、初回承認時資料）、リツキシマブ単剤においても同様に、民族的要因による影響は報告されていない[2)]また、リツキシマブは本剤の薬物動態には影響しない（2.7.2 項）ことから、海外試験データを本申請に使用可能と判断した。

外因性民族的要因：対象疾患の病理診断については、国内外ともに WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2008)[3)]（以下、「WHO 分類」）を用いている。また、未治療進行期の患者を選択しており、前治療の影響を受けないことから海外試験データを本申請に使用可能と判断した。

2.7.3.2.1　評価資料とした臨床試験

2.7.3.2.1.1　NHL 1-2003 試験

2.7.3.2.1.1.1　主要評価項目の評価結果

1）　治験責任医師による評価結果

L-NHL 及び MCL（無作為化対象集団）において、主要評価項目である治験責任医師の評価に基づく無増悪生存期間を比較した結果、BR 群の R-CHOP 群に対する優越性が認められた。無増悪生存期

間の中央値は、BR 群で 61.4 ヵ月、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月であった［HR=0.607（99%信頼区間=0.43, 0.86）、p < 0.0001］（表 2.7.3.2-1、図 2.7.3.2-1）。

L-NHL（BR 群：224 例、R-CHOP 群：223 例）の無増悪生存期間の中央値は、BR 群では算出できず、R-CHOP 群では 36.6 ヵ月であった（表 2.7.3.2-2 、図 2.7.3.2-2 ）。

MCL（BR 群：50 例、R-CHOP 群：52 例）の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 35.9 ヵ月、23.7 ヵ月であり、有意な差が認められた［HR=0.534（95%信頼区間=0.31, 0.92）、p=0.0209］（表 2.7.3.2-3、図 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.2-1　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（全病型）-NHL 1-2003 試験-

無増悪生存期間	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	ハザード比 (99% 信頼区間)[a]	p 値[b]
イベント発現例数、n (%)	125 (45)	96 (35)		
増悪	105 (38)	77 (28)		
死亡	20 (7)	19 (7)		
打ち切りデータ症例数、n (%)	150 (55)	178 (65)		
四分位値（月）［95% 信頼区間］				
25%	16.3 (13.8, 18.3)	23.0 (19.1, 31.5)		
50%（中央値）	31.3 (25.4, 40.7)	61.4 (45.3, NAV)	0.607 (0.43, 0.86)	<0.0001
75%	73.1 (65.7, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定量（累積生存率）				
36 ヵ月	44.7 (69)	62.5 (104)		
観察期間中央値［95% 信頼区間］	40.4 (35.7, 47.1)	42.4 (39.7, 48.1)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 24
[a] ハザード比及び 99%信頼区間は治療群及び組織学的病型（マントル細胞とその他）を考慮した比例ハザードモデルに基づく。
[b] p 値は組織学的病型（マントル細胞とその他）による層別ログランク検定を用いて算出した
NAV=not available.

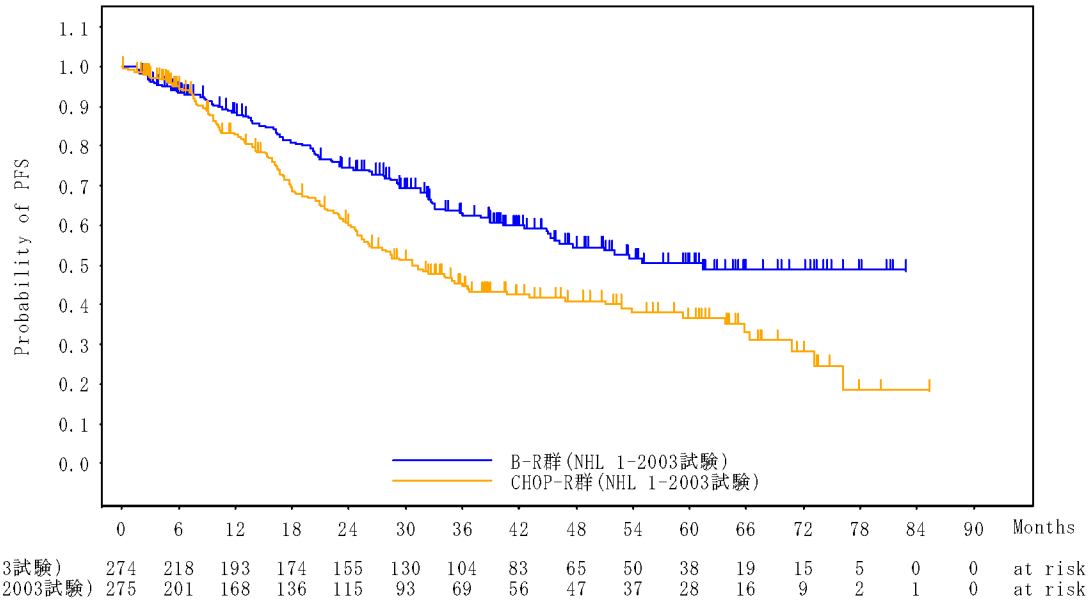


図 2.7.3.2-1　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（全病型）-NHL 1-2003 試験-

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Figrue 4. R-CHOP 群に割付けられた被験者 1 名が BR 療法を受けたため BR 群として集計されている.

表 2.7.3.2-2　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-

無増悪生存期間	R-CHOP (N=223)	BR (N=224)	ハザード比 (95% 信頼区間)[a]	p 値[b]
イベント発現例数、n (%)	95 (43)	71(32)		
増悪	78 (35)	55 (25)		
死亡	17 (8)	16 (7)		
打ち切りデータ症例数、n (%)	128 (57)	153 (68)		
四分位値（月）［95% 信頼区間］				
25%	16.5 (12.9, 21.4)	22.2 (17.1, 32.8)		
50%	36.6 (27.6, 59.3)	NAV (53.7, NAV)	0.611 (0.45, 0.83)	0.0015
75%	76.2 (66.3, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定量（累積生存率）				
36 ヵ月	50.2 (63)	65.8 (90)		
観察期間中央値［95% 信頼区間］	40.5 (35.7, 48.8)	41.9 (39.6, 48.1)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 25
[a] ハザード比及び 95%信頼区間は治療群を考慮した比例ハザードモデルに基づく。
[b] p 値は非層別ログランク検定を用いて算出した。
NAV=not available.

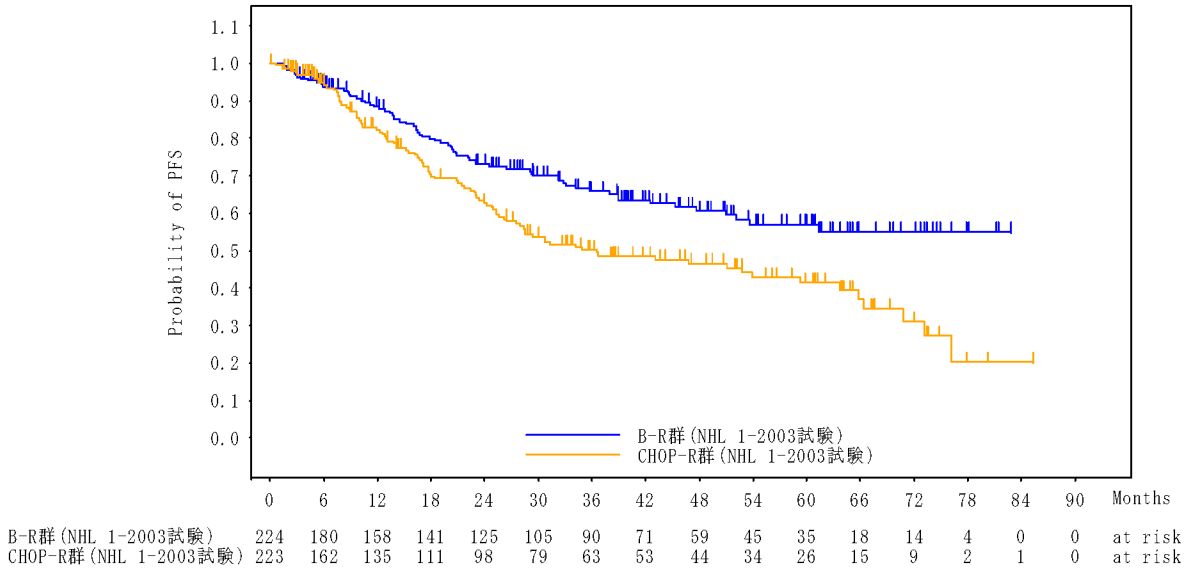


図 2.7.3.2-2　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Figure 5. R-CHOP 群に割付けられた被験者 1 名が BR 療法を受けたため BR 群として集計されている.

表 2.7.3.2-3　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（MCL）-NHL 1-2003 試験-

無増悪生存期間	R-CHOP (N=52)	BR (N=50)	ハザード比 (95% 信頼区間)[a]	p 値[b]
イベント発現例数、n (%)	30 (58)	25 (50)		
増悪	27 (52)	22 (44)		
死亡	3 (6)	3 (6)		
打ち切りデータ症例数、n (%)	22 (42)	25 (50)		
四分位値（月）［95% 信頼区間］				
25%	16.3 (10.5, 19.1)	27.8 (20.2, 32.5)		
50%	23.7 (18.0, 31.9)	35.9 (31.5, 45.7)	0.534 (0.31, 092)	0.0209
75%	35.2 (26.0, NAV)	55.0 (44.9, NAV)		
Kaplan-Meier 推定量（累積生存率）				
24 ヵ月	48.9 (17)	80.6 (30)		
観察期間中央値［95% 信頼区間］	37.0 (32.1, 61.7)	45.8 (32.0, 59.6)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Table 4
[a] ハザード比及び 95%信頼区間は比例ハザードモデルに基づく.
[b] p 値はログランク検定を用いて算出した.
NAV=not available.

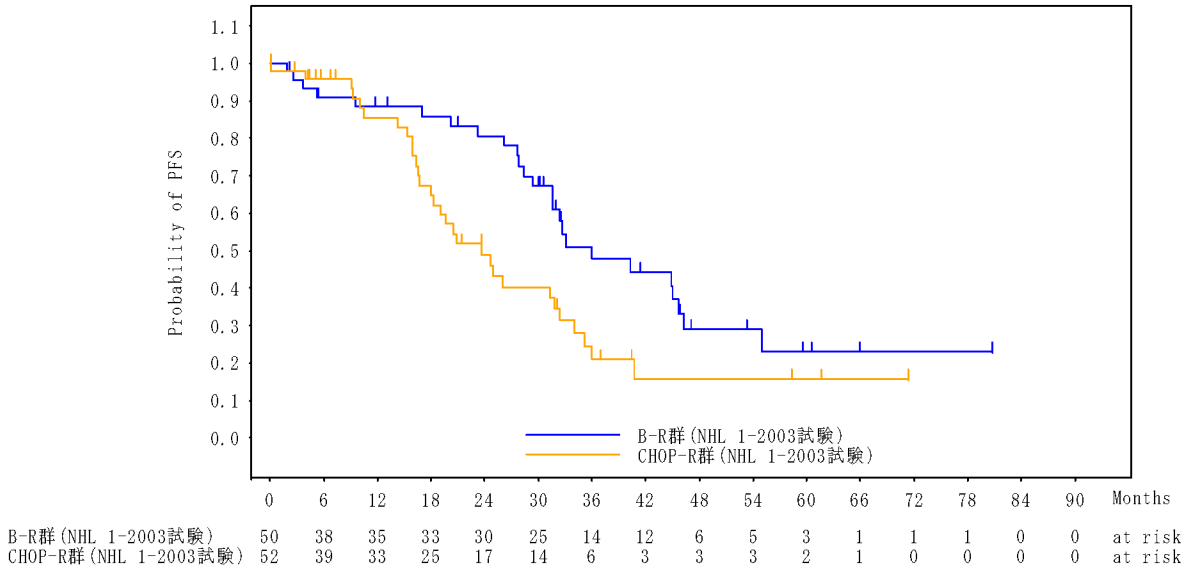


図 2.7.3.2-3　　無増悪生存期間（治験責任医師判定、無作為化対象集団）
（MCL）-NHL 1-2003 試験-

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Fig2. R-CHOP 群に割付けられた被験者 1 名が BR 療法を受けたため BR 群として集計されている.

2）　感度分析

主要評価項目での結果の頑健性を検討するため、以下の定義に基づき感度分析を実施した。

感度分析 A：両治療群間の評価来院日の差により治療効果を推定する際にバイアスが生じた可能性を評価するため、母数モデルを無増悪生存期間データに当てはめた。結果は主要解析と同様であり、無増悪生存期間については BR 群の優越性が示された（HR=0.59、p=0.0001）。

感度分析 B：客観的評価のみを使用して増悪日を決定し、増悪を示す客観的データ（画像など）が得られなかった患者においては、増悪日を適切な評価時点で打ち切りとした。さらに、その評価後 8 ヵ月以降に増悪が認められた患者のデータは、イベント発生日より前に適切な評価が行われた最後の日で打ち切りとした。ここでも結果から、BR 群の優越性が示された（HR=0.65、p=0.0104）。

感度分析 C：データカットオフ日直後の来院から継続する寛解のエビデンスがない場合、カットオフ日以降に得られたデータが継続的な寛解を示さない限り、予定されている次回評価（最終来院日＋3 ヵ月）で BR 群の患者の増悪が認められるという最悪のシナリオが検討された。R-CHOP 群の患者のデータは、最終来院日で打ち切りとした。この解析では、BR 群の無増悪生存期間中央値は依然として R-CHOP 群よりも長かった（45.3 ヵ月対 31.3 ヵ月）。ただし、この改善は統計学的に有意ではなかった（HR=0.815、p=0.0676）。

3)　独立評価委員会による二次評価結果

有効性に関する主要な解析結果の一貫性並びに客観性を確認するために、IRC にて本試験で得られた画像情報及び関連臨床データの盲検下中央評価を行った。IRC 評価は「WHO 効果判定基準」及び「Revised RC」に基づいて行われた。ただし、IRC による盲検下中央評価は事前に計画されたものではなく、レトロスペクティブに集めた画像であり、一部の被験者については画像情報を入手できなかった。

「WHO 効果判定基準」で評価可能と判断された 353 例の L-NHL 及び MCL の被験者を対象として IRC 評価を行った結果、無増悪生存期間の中央値は、BR 群で 30.6 ヵ月、R-CHOP 群で 23.3 ヵ月であり、有意差は認められなかったものの、BR 群において無増悪生存期間イベントの発現リスクが 27%減少した［HR=0.735（99%信頼区間=0.5, 1.08）、p=0.0420］。また、「Revised RC」で評価可能となった 347 例の無増悪生存期間の中央値は、BR 群で 33.1 ヵ月、R-CHOP 群で 28.2 ヵ月であり、WHO 効果判定基準を用いた場合と同様に有意差は認められなかったものの、BR 群において、無増悪生存期間イベントの発現リスクが 31%減少した［HR=0.687（99%信頼区間=0.45, 1.05）、p=0.0329］。

L-NHL での無増悪生存期間の中央値は、「WHO 効果判定基準」で BR 群 26.7 ヵ月（153 例）、R-CHOP 群 23.9 ヵ月（137 例）であり、有意差は認められなかった［HR=0.802（95%信頼区間=0.58, 1.12）、p=0.1915］。また、「Revised RC」で BR 群 32.9 ヵ月、R-CHOP 群 28.5 ヵ月であり、有意差は認められなかった［HR=0.724（95%信頼区間=0.50, 1.05）、p=0.0853］。

MCL での無増悪生存期間の中央値は、「WHO 効果判定基準」で BR 群 33.1 ヵ月（29 例）、R-CHOP 群 16.0 ヵ月（34 例）と算出されたものの、有意差は認められなかった［HR=0.551（95%信頼区間=0.29, 1.03）、p=0.0596］。また、「Revised RC」では BR 群 34.7 ヵ月（28 例）、R-CHOP 群 27.6 ヵ月（33 例）となり、BR 群の方が長い傾向は認められたが、有意差は認められなかった［HR=0.636（95%信頼区間=0.32, 1.26）、p=0.1925］。

2.7.3.2.1.1.2　副次評価項目の評価結果

1)　治験責任医師判定による奏効率及び完全寛解率

全病型における奏効率は、BR 群で 88%（95%信頼区間：83.50, 91.56）、R-CHOP 群で 83%（95%信頼区間：77.93, 87.16）と両群に差は認められなかった（p=0.0938）（表 2.7.3.2-4）。完全寛解率では、有意な差が認められた（BR 群：43%、R-CHOP 群：29%、p=0.0009）。

L-NHL での奏効率は、有意な差が認められた［BR 群：91%（203/224 例）、R-CHOP 群：82%（183/223 例）、p=0.0084］。完全寛解率でも有意な差が認められた［BR 群：42%（95/224 例）、R-CHOP 群：28%（62/223 例）、p=0.0012］（表 2.7.3.2-5）。

MCL での奏効率は、BR 群で 76%（38/50 例）、R-CHOP 群で 87%（45/52 例）であり、治療群間で有意な差は認められなかった（p=0.1717）。完全寛解率も BR 群で 46%（23/50 例）、R-CHOP 群で 37%（19/52 例）であり、治療群間で有意な差は認められなかった（p=0.3317）（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-4　最良総合効果（治験責任医師判定　「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（全病型）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n (%)				
完全寛解 (CR)	81 (29)	118 (43)		
部分寛解 (PR)	147 (53)	123 (45)		
最小寛解 (MR)	8 (3)	2 (<1)		
安定 (SD)	5 (2)	5 (2)		
増悪 (PD)	1 (<1)	6 (2)		
不明	33 (12)	20 (7)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	228 (83)	241 (88)	0.0938	5.05 (-0.86, 10.95)
95%信頼区間 [c]	77.93, 87.16	83.50, 91.56		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	81 (29)	118 (43)	0.0009	13.61 (5.57, 21.65)
95%信頼区間 [c]	24.13, 35.23	37.12, 49.16		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 38
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出。
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく。差は(BR)-(R-CHOP)により算出。
[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出。

表 2.7.3.2-5　最良総合効果（治験責任医師判定　「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=223)	BR (N=224)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n (%)				
完全寛解 (CR)	62 (28)	95 (42)		
部分寛解 (PR)	121 (54)	108 (48)		
最小寛解 (MR)	8 (4)	2 (<1)		
安定 (SD)	4 (2)	1 (<1)		
増悪 (PD)	1 (<1)	5 (2)		
不明	27 (12)	13 (6)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	183 (82)	203 (91)	0.0084	8.56 (2.20, 14.93)
95%信頼区間 [c]	76.39, 86.87	86.03, 94.10		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	62 (28)	95 (42)	0.0012	14.61 (5.76, 23.46)
95%信頼区間 [c]	22.03, 34.18	35.85, 49.17		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 39
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出。
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく。差は(BR)-(R-CHOP)により算出。

[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出。

表 2.7.3.2-6　　最良総合効果（治験責任医師判定）「WHO」効果判定基準、無作為化対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=52)	BR (N=50)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n (%)				
完全寛解 (CR)	19 (37)	23 (46)		
部分寛解 (PR)	26 (50)	15 (30)		
最小寛解 (MR)	0	0		
安定 (SD)	1 (2)	4 (8)		
増悪 (PD)	0	1 (2)		
不明	6 (12)	7 (14)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	45 (87)	38 (76)	0.1717	-10.54 (-25.65, 4.58)
95%信頼区間 [c]	(74.21, 94.41)	(61.83, 86.94)		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	19 (37)	23 (46)	0.3317	9.46 (-9.64, 28.57)
95%信頼区間 [c]	(23.62, 51.04)	(31.81, 60.68)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Table 10
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出。
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく。差は(BR)-(R-CHOP)により算出。
[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出。

2.7.3.2.1.1.3　　IRC 判定による奏効率及び完全寛解率

「WHO 効果判定基準」を用いた奏効率は、全病型では BR 群で 51%（92/182 例）、R-CHOP 群で 44%（76/171 例）であり、治療群間で有意な差は認められなかった（p=0.2511）。また、完全寛解率においても BR 群で 3%（6/182 例）、R-CHOP 群で 1%未満（1/171 例）と、治療群間で有意な差は認められなかった（p=0.0678）（表 2.7.6.1-16）。

L-NHL における奏効率は、BR 群と R-CHOP 群で同程度であった［BR 群：53%（81/153 例）、R-CHOP 群：42%（58/137 例）、p=0.0711］。また、完全寛解率においては、BR 群で 4%（6/153 例）、R-CHOP 群で 0%（0/137 例）と有意な差が認められた（p=0.0192）（表 2.7.3.2-7）。

MCL における奏効率［BR 群：38%（11/29 例）、R-CHOP 群：53%（18/34 例）、p=0.2335］及び完全寛解率［BR 群：0%（0/29 例）、R-CHOP 群：3%（1/34 例）、p=0.3519］は、ともに有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-8）。

「Revised RC」を用いた奏効率は、全病型では BR 群で 66%（119/180 例）、R-CHOP 群で 59%（99/167 例）であり、有意な差は認められなかった（p=0.1884）。また、完全寛解率においては BR 群で 17%（31/180 例）、R-CHOP 群で 9%（15/167 例）と、有意な差が認められた（p=0.0237）（表 2.7.6.1-17）。

L-NHL では、奏効率［BR 群：68%（103/152 例）、R-CHOP 群：57%（77/134 例）、p=0.0719］で有意な差は認められなかったが、完全寛解率では有意な差が認められた［BR 群：18%（27/152 例）、R-CHOP 群：7%（9/134 例）、p=0.0049］（表 2.7.3.2-9）。

MCL においては、奏効率［BR 群：57%（16/28 例）、R-CHOP 群 67%（22/33 例）、p=0.4444］及び完全寛解率［BR 群：14%（4/28 例）、R-CHOP 群 18%（6/33 例）、p=0.6821］であり、有意な差は認められなかった、（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-7　　最良総合効果（IRC 評価に基づく「WHO」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=137)	BR (N=153)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n（%）				
完全寛解（CR）	0	6 (4)		
部分寛解（PR）	58 (42)	75 (49)		
安定（SD）	29 (21)	31 (20)		
増悪（PD）	10 (7)	16 (10)		
不明	40 (29)	25 (16)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	58 (42)	81 (53)	0.0711	10.61 (–0.91, 22.12)
95%信頼区間 [c]	33.95, 51.06	44.72, 61.05		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	0	6 (4)	0.0192	3.92 (0.64, 7.20)
95%信頼区間 [c]	0, 2.66	1.45, 8.34		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 45
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出.
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく。差は(BR)-(R-CHOP)により算出.
[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出.

表 2.7.3.2-8　　最良総合効果（IRC 評価に基づく「WHO」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=34)	BR (N=29)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n（%）				
完全寛解(CR)	1 (3)	0		
部分寛解(PR)	17 (50)	11 (38)		
安定 (SD)	7 (21)	7 (24)		
増悪 (PD)	4 (12)	2 (7)		
不明	5 (15)	9 (31)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	18 (53)	11 (38)	0.2335	-15.01(-39.70, 9.68)
95%信頼区間 [c]	(35.13, 70.22)	(20.69, 57.74)		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	1 (3)	0	0.3519	2.94(-9.13, 3.25)
95%信頼区間 [c]	(0.07, 15.33)	(0.00, 11.94)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Table13
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出.
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく。差は(BR)-(R-CHOP)により算出.
[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出.

表 2.7.3.2-9　　最良総合効果（IRC 評価に基づく「Revised RC」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（L-NHL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=134)	BR (N=152)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n（%）				
完全寛解(CR)	9 (7)	27 (18)		
部分寛解(PR)	68 (51)	76 (50)		
安定 (SD)	15 (11)	12 (8)		
増悪 (PD)	6 (4)	8 (5)		
不明	36 (27)	29 (19)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	77 (57)	103 (68)	0.0719	10.30 (-0.92, 21.52)
95%信頼区間 [c]	48.63, 65.96	59.71, 75.11		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	9 (7)	27(18)	0.0049	11.05 (3.34, 18.75)
95%信頼区間 [c]	3.12, 12.37	12.04, 24.78		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 47
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出.
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく．差は(BR)-(R-CHOP)により算出.

[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出

表 2.7.3.2-10　最良総合効果（IRC 評価に基づく「Revised RC」効果判定基準、IRC 評価可能対象集団）（MCL）-NHL 1-2003 試験-

カテゴリー	R-CHOP (N=33)	BR (N=28)	p 値 [a]	割合の差 (95% 信頼区間 [b])
最良総合効果、n（%）				
完全寛解(CR)	6 (18)	4 (14)		
部分寛解(PR)	16 (48)	12 (43)		
安定 (SD)	2 (6)	1 (4)		
増悪 (PD)	3 (9)	0		
不明	6 (18)	11 (39)		
全奏効率（ORR=CR+PR）、n (%)	22 (67)	16 (57)	0.4444	-9.52(-33.93, 14.88)
95%信頼区間 [c]	(48.17, 82.04)	(37.18, 75.54)		
完全寛解率（CR rate）、n (%)	6 (18)	4 (14)	0.6821	-3.90(-22.54, 14.75)
95%信頼区間 [c]	(6.98, 35.46)	(4.03, 32.67)		

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Table14
[a] p 値は Pearson のカイ二乗検定を用いて算出.
[b] 95%信頼区間は併合分散推定値を用いた差の正規近似に基づく．差は(BR)-(R-CHOP)により算出.
[c] 95%信頼区間は二項分布に基づき算出.

2.7.3.2.1.1.4　全生存期間及び無イベント生存期間

全生存期間は、無作為割付けした日から死亡日までと定義した。データカットオフ時点までの最終追跡調査にて生存していた症例は、その時点で打ち切りとした。

本治験ではデータカットオフ時点［BR 群（54.3 ヵ月）、R-CHOP 群（49.4 ヵ月）］において死亡率が BR 群で 20%（55/274 例）、R-CHOP 群で 17%（47/275 例）であり、50%に満たなかったため全生存期間の中央値は算出できなかった。しかし、36 ヵ月の生存率は BR 群で 84.0%、R-CHOP 群で 86.5%であった。全生存期間に関する観察期間が短いために、治療群間での全生存期間の違いに関する結論を導くことはできなかった（表 2.7.6.1-18）。

無イベント生存期間は、無作為割付けからイベント発現までの期間とし、イベントは、疾患進行、3 サイクル後で部分寛解に達しない、続発性腫瘍の発現、又は原因を問わない死亡、のいずれか早い方を採用することと定義した。

治験責任医師の評価に基づく無イベント生存期間の中央値は BR 群では 50.3 ヵ月、R-CHOP 群では 26.0 ヵ月であり、治療群間には有意な差が認められた［（HR＝0.659（95%信頼区間=0.51, 0.84）、p=0.0005］。BR 群の 57.1%、R-CHOP 群の 41.1%が無作為割付け後 36 ヵ月間イベントはなかった（表 2.7.6.1-19）。

2.7.3.2.1.2　C18083/3064/NL/MN 試験

2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目の評価結果

1）　IRC 判定による完全寛解率

主要評価項目である IRC 判定に基づく、評価可能解析対象集団における完全寛解（CR）率の判定結果は、BR 群 31%（67/213 例、95% 信頼区間: 25.3～38.2）、R-CHOP/R-CVP 群 25%（52/206 例、95% 信頼区間: 19.5～31.7）であった（表 2.7.3.2-11）。

表 2.7.3.2-11　IRC 判定による投与群別の最良総合効果
（評価可能解析対象集団）

カテゴリー	BR (N=213)	R-CHOP/ R-CVP (N=206)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	保持率 (%)	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）						
完全寛解（CR）	67 (31)	52 (25)				
部分寛解（PR）	139 (65)	135 (66)				
安定（SD）	6 (3)	18 (9)				
増悪（PD）	1 (<1)	0				
臨床的進行 [d]	0	0				
不明	0	1 (<1)				
完全寛解（CR）、n（%）	67 (31)	52 (25)	1.26	0.0225	100	0.1269
95%信頼区間	(25.3, 38.2)	(19.5, 31.7)	(0.93, 1.73)		(69, 100)	
奏効（CR+PR）、n（%）	206 (97)	187 (91)				
95%信頼区間	(93.3, 98.7)	(86.0, 94.4)				

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療及びリンパ腫の病型（マントル細胞型又はその他）で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない
注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 25 より

2）　治験責任医師判定による完全寛解率

治験医師判定に基づく、評価可能解析対象集団における完全寛解（CR）率の判定結果は、BR 群 31%（66/213 例、95% 信頼区間: 24.8～37.7）、R-CHOP/R-CVP 群 19%（40/206 例、95% 信頼区間: 14.2～25.5）であった（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12　治験責任医師判定による投与群別の最良総合効果
（評価可能解析対象集団）

カテゴリー	BR (N=213)	R-CHOP/ R-CVP (N=206)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）					
完全寛解（CR）	66 (31)	40 (19)			
部分寛解（PR）	140 (66)	152 (74)			
安定（SD）	5 (2)	12 (6)			
増悪（PD）	0	1 (<1)			

カテゴリー	BR (N=213)	R-CHOP/ R-CVP (N=206)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	p 値 (Sup)[b]
臨床的進行 [d]	1 (<1)	1 (<1)			
不明	1 (<1)	0			
完全寛解（CR）、n（%）	66 (31)	40 (19)	1.51	0.0020	0.0052
95%信頼区間	(24.8, 37.7)	(14.2, 25.5)	(1.07, 2.12)		
奏効（CR+PR）、n（%）	206 (97)	192 (93)			
95%信頼区間	(93.3, 98.7)	(88.9, 96.2)			

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療及びリンパ腫の病型（マントル細胞型又はその他）で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない、注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 37 より

2.7.3.2.1.2.2　副次評価項目の評価結果

1）　奏効率

IRC 判定に基づく、評価可能解析対象集団における奏効率（ORR）は、BR 群 97%（206/213 例、95% 信頼区間: 93.3～98.7）、R-CHOP/R-CVP 群 91%（187/206 例、95% 信頼区間: 86.0～94.4）であった（表 2.7.3.2-11）。

治験責任医師判定に基づく、評価可能解析対象集団における奏効率（ORR）は、BR 群 97%（206/213 例、95% 信頼区間: 93.3～98.7）、R-CHOP/R-CVP 群 93%（192/206 例、95% 信頼区間: 88.9～96.2）であった（表 2.7.3.2-12）。

2）　他の有効性評価項目

2012 年 3 月 31 日のデータカットオフにおいて、無作為化対象集団のうち、病状進行、再発又は死亡例は BR 群 17 例（8%）、R-CHOP/R-CVP 群 8 例（4%）であった。このため、無増悪生存期間を含む副次評価項目（無イベント生存期間、奏効期間及び全生存期間）は、評価時期が尚早であるため、本試験総括報告書では記載していない。

また、Quality of Life の評価は本試験総括報告書の Addendum として別途作成する予定である。

2.7.3.2.1.3　2011002 試験

2.7.3.2.1.3.1　主要評価項目の評価結果

1)　施設外効果判定委員会の判定による完全寛解率

施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した総合効果の完全寛解率を表 2.7.3.2-13 に示した。

全病型では、68.1%（47/69 例、95%信頼区間：55.8～78.8）であった。

L-NHL では、67.8%（40/59 例、95%信頼区間：54.4～79.4）であった。この成績は、計画時の期待完全寛解率 66%を上回り、かつ、その 95%信頼区間の下限値（54.4%）も計画時の閾値完全寛解率（47.0%）を上回った。

MCL では、完全寛解率は 70.0%（7/10 例、95%信頼区間：34.8～93.3）で、完全寛解率の 95%信頼区間の下限は 34.8%となり、計画時の期待完全寛解率の 38%、閾値完全寛解率の 8%を上回った。

なお、治験実施計画書に当初記載していた 90%信頼区間は、39.3～91.3%であり、完全寛解率の 90%信頼区間の下限は 39.3%と計画時の閾値完全寛解率の 8%を上回り、計画時の期待完全寛解率 38%を上回り、高い完全寛解率が示された。

表 2.7.3.2-13　　総合効果（IWRC）の要約（施設外効果判定委員会判定、FAS）-2011002 試験-

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果(IWRC[1])　例数(%)						奏効率[2]	奏効率 95%信頼区間[3]	完全寛解率[4]	完全寛解率 95%信頼区間[3]
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE				
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	66 (95.7)	87.8 ～ 99.1	47 (68.1)	55.8 ～ 78.8
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	57 (96.6)	88.3 ～ 99.6	40 (67.8)	54.4 ～ 79.4
マントル細胞リンパ腫	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	55.5 ～ 99.7	7 (70.0)	34.8 ～ 93.3

引用：総括報告書（2011002 試験）表 11-4

1) International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）に従って判定

2) PR 以上

3) 2 項確率に基づく正確な 95%信頼区間

4) CRu 以上

2.7.3.2.1.3.2　副次評価項目の評価結果

1)　奏効率

施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した奏効率は、全病型で 95.7%（66/69 例、95%信頼区間：87.8～99.1）、L-NHL で 96.6%（57/59 例、95%信頼区間：88.3～99.6）、MCL で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった（表 2.7.3.2-13）。

施設外効果判定委員会が「Revised RC」に従って判定した奏効率は、全病型で 95.7%（66/69 例、95%信頼区間：87.8～99.1）、L-NHL で 96.6%（57/59 例、95%信頼区間：88.3～99.6）、MCL で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった（表 2.7.6.3-12）。

施設外効果判定委員会が「WHO」に従って判定した奏効率は、全病型で 87.0%（60/69 例、95%信頼区間：76.7～93.9）、L-NHL で 86.4%（51/59 例、95%信頼区間：75.0～94.0）、MCL で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった（表 2.7.6.3-13）。

2)　完全寛解率

施設外効果判定委員会が「Revised RC」に従って判定した完全寛解率は、全病型で 66.7%（46/69 例、95%信頼区間：54.3～77.6）、L-NHL で 64.4%（38/59 例、95%信頼区間：50.9～76.4）、MCL で 80.0%（8/10 例、95%信頼区間：44.4～97.5）であった（表 2.7.6.3-12）。

施設外効果判定委員会が「WHO」に従って判定した完全寛解率は、全病型で 24.6%（17/69 例、95%信頼区間：15.1～36.5）、L-NHL で 22.0%（13/59 例、95%信頼区間：12.3～34.7）、MCL で 40.0%（4/10 例、95%信頼区間：12.2～73.8）であった（表 2.7.6.3-13）。

3)　無増悪生存期間

観察期間（中央値：501.0 日、範囲：58 日～677 日）における無増悪生存率は 57.7%（95%信頼区間：19.4～83.2）であり、50%無増悪生存期間は得られなかった。

また、試験終了後の追跡調査（2014001 試験）を実施し、20■年■月■日までのデータを収集し、生存期間を更新した。この追跡調査の結果においても 50%無増悪生存期間は求められなかった。1.5 年無増悪生存率は 79.7%（95%信頼区間：68.2～87.4）に、2.5 年無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。

4)　奏効期間

全病型の奏効例 66 例のうち 11 例にイベントが認められた。イベントの発現率が観察期間中に 50%を超えなかったため、50%奏効期間は得られなかった（図 2.7.6.3-3）。

5)　全生存期間

死亡は認められなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

各試験において臨床的有効性の概要に含まれる被験者を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　試験別の被験者の内訳-登録例集団-

被験者の内訳	海外第 III 相試験 （NHL 1-2003 試験）	海外第 III 相試験 （C18083/3064/NL/MN 試験）	国内第 II 相試験 （2011002 試験）
登録症例数	549 （BR：274 R-CHOP：275）	447 （BR：224、R-CHOP/R-CVP：223）	70
被験薬が投与されていない症例数	30 （BR：8、 R-CHOP：22）	11 （BR：3、R-CHOP/R-CVP：8）	1
被験薬が 1 回以上投与された症例数	519 （BR：267、 R-CHOP：252）[1)]	436 （BR：221、R-CHOP/R-CVP：215）	69

1)　R-CHOP群に割付られ誤ってBRを投与された1例をBR群に含めた.

各試験で規定した選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に示す。各試験における選択基準及び除外基準に違いはみられなかった。
また、全試験における有効性の解析対象集団の構成及び比較対照試験における人口統計学的特性を、表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示す。

表 2.7.3.3-2　　臨床試験で規定した選択基準

NHL 1-2003 試験	C18083/3064/NL/MN 試験	2011002 試験
過去 6 ヵ月以内の組織学的検査結果を有する患者 CD20 陽性の患者 組織学的検査による以下の診断を有する B 細胞性リンパ腫の患者 ・ grade 1 and 2 follicular lymphoma ・ lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma (including Waldenström macroglobulinemia) ・ small lymphocytic lymphoma ・ nodular and generalized (nodal and extranodal) marginal zone lymphoma ・ mantle cell lymphoma 生検検体量の不足、リンパ節以外の骨髄又は他の部位の生検による診断若しくは世界保健機関（WHO）の組織学的分類のいずれにも該当しない等により、より詳細な分類が不能であるが低悪性度の B 細胞性であることが確認されたリンパ腫	リンパ節又は他のリンパ腫病変部の検体に CD20 陽性 B 細胞を認める患者 同意取得前 6 ヵ月以内の組織学的検査により、下記のうち一つが確認された者 ・ follicular lymphoma (grade 1 or 2) ・ immunoplasmacytoma/immunocytoma (Waldenstrom's macroglobulinemia) ・ splenic marginal zone B-cell lymphoma ・ extra-nodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tumor (MALT) type ・ nodal marginal zone B-cell lymphoma ・ mantle cell lymphoma	症例登録前 6 ヵ月以内に実施したリンパ節生検又は評価可能な生検組織にて、以下の CD20 陽性低悪性度 B 細胞性 NHL 又は MCL のいずれかであることが病理組織学的に確認されている患者 WHO 分類（第 4 版）： ・ Small lymphocytic lymphoma ・ Splenic marginal zone B-cell lymphoma ・ Lymphoplasmacytic lymphoma ・ Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue （MALT lymphoma） ・ Nodal marginal zone B-cell lymphoma ・ Follicular lymphoma（Grade 1,2,3a） ・ Mantle cell lymphoma

NHL 1-2003 試験	C18083/3064/NL/MN 試験	2011002 試験
以下のいずれかに該当し治療の必要性を有する患者（MCL 患者を除く） ・ B 症状を有する（38℃ を超える原因不明の発熱、盗汗、又はベースライン時点から 6 ヵ月以内に 10%以上の体重減少） ・ 長径 5 cm を超える病変を 3 領域以上、又は長径 7.5 cm を超える病変を 1 領域以上有する ・ 単クローン性免疫グロブリン血症による過粘稠度症候群を有する ・ 尿管又は胆管の狭窄、再発性の脾臓梗塞、腫瘍による臓器の圧迫、リンパ腫による疼痛等のリンパ腫に起因する合併症を有する ・ 造血機能障害を有する（脾腫以外の原因で顆粒球 1,500/μL 未満、ヘモグロビン 10 g/dL 未満、血小板 1,000,000/μL 未満の末梢血球減少） ・ 過去 6 ヵ月以内で 50%以上のリンパ腫細胞の数の増加又は腫瘤の増大を認める	以下のいずれかに該当し、治療の必要性を有する患者（MCL 患者を除く） ・ B 症状を有する（38°C を超える原因不明の発熱、盗汗、又はベースライン時点から 6 ヵ月以内に 10%以上の体重減少） ・ 長径 3 cm を超える病変を 3 領域以上、又は長径 7 cm を超える病変を 1 領域以上有する ・ 単クローン性免疫グロブリン血症による過粘稠度症候群を有する ・ 尿管又は胆管の狭窄、腫瘍による臓器の圧迫、リンパ腫による疼痛、リンパ腫や白血病に起因する血球減少症、脾腫、胸水、腹水等のリンパ腫に起因する合併症を有する ・ 治験薬投与開始前 30 日以内の検査において下記に示す十分な造血機能を有する患者（ただし、骨髄へのリンパ腫細胞の浸潤又はリンパ腫による脾機能亢進症に関連した異常を除く） ・ヘモグロビン値が 10.0g/dl 以上 ・ANC（好中球絶対数）が $1.5x10^9$/L 以上 ・血小板数が $100x10^9$/L 以上	以下の臨床症状又は徴候を少なくとも 1 つ有する患者（MCL を除く） ・ B 症状（38°C を超える原因不明の発熱、盗汗、又は症例登録前 6 ヵ月以内の 10%を超える体重減少） ・ CT による長径 7 cm を超える巨大腫瘤（bulky disease）（脾臓を除く） ・ CT による長径 3 cm を超えるリンパ節が 3 領域以上 ・ 血清 LDH 又はβ2-マイクログロブリンの上昇 ・ 症候性脾腫 ・ 圧迫症状 ・ 胸水／腹水の貯留 ・ 骨髄の機能が十分に保持されている患者（好中球数：1,500 /mm^3 以上、血小板数：75,000 /mm^3 以上）

30

表 2.7.3.3-2　　臨床試験で規定した選択基準（続き）

NHL 1-2003 試験	C18083/3064/NL/MN 試験	2011002 試験
-	・十分な肝機能を有する患者 ・血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下、若しくは Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿から算出したクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の患者 ・R-CHOP 群へ割付ける場合は、治験薬投与開始前 30 日以内の MUGA スキャン又は心エコーで左室駆出分画率（LVEF）が 50%以上であった患者	主要臓器（心、肺、肝、腎など）の機能が十分に保持されている患者 ・ ALT（GPT）：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・ AST（GOT）：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・ 総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・ 血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・ 動脈血酸素分圧（PaO_2）：65 mmHg 以上 ・ 心電図に治療を要する異常所見がない ・ 心エコーによる左室駆出率（LVEF）：55%以上
腫瘍増殖抑制剤、インターフェロン又はモノクローナル抗体による治療歴のない患者	2 方向で計測可能で長径が 2 cm 以上の病変部を 1 個以上有し、当該病変部への放射線照射が行われていない患者	測定可能病変（CT による長径：＞1.5 cm）を有する患者 治療歴のない患者
18 歳以上の患者 全身状態が WHO 効果判定基準で 0、1 又は 2 の患者	同意取得時点で 18 歳以上であり、Eastern Cooperative Oncology Group （ECOG） performance status スコアが 2 以下、かつ、6 ヵ月以上の余命が期待できる患者	年齢 20 歳以上 79 歳以下の患者（症例登録時） ECOG Performance Status（P.S.）が 0～2 の患者 少なくとも 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者
臨床病期が III 又は IV の患者	出産の可能性（避妊手術を受けていない、又は閉経後少なくとも 12 ヵ月経過していない）を有する女性は、医学的に認められた避妊方法を、治験期間中、及び治験終了後 30 日間は用いることに同意した患者 避妊手術を受けていない男性は、治験期間中、及び治験終了後 30 日間は避妊することに同意した患者	
文書同意が得られている患者	文書による同意が可能な患者	患者本人より、本治験への参加について文書にて同意が得られた患者

表 2.7.3.3-3　　臨床試験で規定した除外基準

NHL 1-2003 試験	C18083/3064/NL/MN 試験	2011002 試験
	慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、グレード 3 の濾胞性リンパ腫の患者 白血病性の病態などへの移行が認められる患者	65 歳以下の MCL の患者（症例登録時）
前治療歴を有する患者（ただし、照射野が 2 つの隣接するリンパ節を超えない範囲での、1 回の局所放射線治療は除く）	NHL に対する治療歴を有する患者（ただし、照射野が 2 つの隣接するリンパ節を超えない範囲での 1 コースの局所放射線療法を除く）	過去に化学療法、放射線療法、抗体療法又は抗腫瘍目的のステロイド療法を受けた患者
	中枢神経浸潤又は軟膜リンパ腫を有するもしくは既往のある患者	病理組織学的に形質転換が確認された患者 中枢神経系への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者
重複癌を有する、又は外科的手術による治癒が確認されていない悪性腫瘍の既往を有する患者	過去 3 年以内に NHL 以外の活動性の悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし、ホルモン療法を受けた限局性前立腺がん、子宮頸上皮内がん、非浸潤性乳がん、及び確実に治療された非メラノーマ皮膚がんを除く）	活動性の重複癌を有する患者
根治的放射線療法の適応となる患者		
	治験登録前 28 日以内にリンパ腫の治療で副腎皮質ステロイドを使用した患者	症例登録前検査－14 日以内に、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、エリスロポエチンなどのサイトカイン製剤の投与又は輸血を受けた患者 症例登録前 3 ヵ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者 過去に造血幹細胞移植を受けた患者
以下を含む、治験実施計画書に従った治験薬の投与ができない合併症を有する患者 ・　重篤な心機能障害（NYHA 分類 III 又は IV）、肺機能障害（グレード III 又は IV）、肝機能障害又は腎機能障害（クレアチニン 2 mg/dL 超、SGOT、SGPT 又はビリルビンが基準値の 3 倍を超える）ただし、リンパ腫によるものを除く ・　過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞 ・　薬物治療でコントロールできない重篤な高血圧症	NYHA クラス III 又は IV に相当する心機能障害、不整脈又は不安定狭心症、心電図で確認された虚血又は伝導系の異常、過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者	重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全など）を有する患者 重篤な心疾患（例：心筋梗塞、虚血性心疾患）の合併あるいは症例登録前 2 年以内に既往歴を有する患者及び治療を要する不整脈を有する患者 重篤な消化器症状（高度又は重度の悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者 重篤な出血傾向［播種性血管内凝固症候群（DIC）など］を有する患者 間質性肺炎、肺線維症、治療を要する肺気腫の合併あるいは既往歴を有する患者 自己免疫性溶血性貧血の合併あるいは既往歴を有する患者

32

表 2.7.3.3-3　　臨床試験で規定した除外基準（続き）

NHL 1-2003 試験	C18083/3064/NL/MN 試験	2011002 試験
活動性のウイルス性肝炎を有する患者	ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルスに感染している患者	重篤な活動性の感染症（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を有する）を有する患者 HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者（HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し陽性を示す患者）
重篤な精神障害を有する患者	プロトコールの規定に従った治療の継続が困難と思えるほど、重篤な内科的又は精神的疾患を有する患者	薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者
服薬遵守が期待できない患者	患者を容認し難い危険にさらす、又は、治験責任医師がデータの解釈困難となる状態の患者	
妊娠中又は授乳中の患者	妊娠中、授乳中の患者	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
	治験登録前 28 日以内に他の治験薬を投与された患者	男女を問わず、避妊が承諾できない患者
	ベンダムスチン、マンニトール、又は他の本治験に関係する薬剤に対して過敏症を有する患者	その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
	Ann Arbor 分類で病期 I の患者	

表 2.7.3.3-4　　ベースライン時の疾患特性

（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験、2011002 試験）

カテゴリー	症例数 (%)						
	NHL 1-2003 試験			C18083/3064/NL/MN 試験			2011002 試験
	BR (N=274)	R-CHOP (N=275)	総数 (N=549)	BR (N=224)	R-CHOP /R-CVP (N=223)	総数 (N=447)	BR (N=69)
全身状態 [a]							
0	112 (41)	97 (35)	209 (38)	144 (64)	143 (64)	287 (64)	49 (71)
1	130 (47)	141 (51)	271 (49)	70 (31)	69 (31)	139(31)	19 (28)
2	19 (7)	17 (6)	36 (7)	9 (4)	10 (4)	19 (4)	1 (1)
3 又は 4	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0 (0)
不明	12 (4)	20 (7)	32 (6)	0	0	0	0 (0)
組織学的サブタイプ							
Follicular	146 (53)	146 (53)	292 (53)	154 (69)	160 (72)	314 (70)	51 (74)
Small lymphocytic lymphoma	-	-	-	-	-	-	2(3)
Immunocytoma /lymphoplasmacytic	33 (12)	39 (14)	72 (13)	5 (2)	6 (3)	11 (2)	2(3)
Marginal zones	38 (14)	31 (11)	69 (13)	28 (13)	18 (8)	46 (10)	4(6)
Mantle cell	50 (18)	52 (19)	102 (19)	36 (16)	38 (17)	74 (17)	10(14)
分類不能又は不明	7 (3)	7 (3)	14 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)
症状 [b]							
リンパ節腫大	214 (78)	212 (77)	426 (78)	—	—	—	—
疼痛	80 (29)	59 (21)	139 (25)	—	—	—	—
咳嗽	20 (7)	28 (10)	48 (9)	—	—	—	—
肝脾腫	47 (17)	55 (20)	102 (19)	—	—	—	—
肝腫大	—	—	—	—	—	—	4 (6)
脾腫	—	—	—	—	—	—	19 (28)
B 症状（体重減少）	43 (16)	36 (13)	79 (14)	—	—	—	2 (3)
B 症状（発熱）	7 (3)	3 (1)	10 (2)	—	—	—	0 (0)
B 症状（盗汗）	89 (32)	55 (20)	144 (26)	—	—	—	3 (4)
その他	117 (43)	109 (40)	226 (41)	—	—	—	—
不明	11 (4)	21 (8)	32 (6)	—	—	—	—

引用：、総括報告書（2011002 試験）表 11-2, -3、総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 11、Table 13、Summary 15.5、15.7、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 、13、18

[a] 全身状態の判定には NHL 1-2003 試験では WHO 効果判定基準、C18083/3064/NL/MN 試験及び 2011002 試験では ECOG 基準を用いた.

[b] NHL 1-2003 試験では 1 例の被験者が複数の症状に該当した場合も含む。C18083/3064/NL/MN 試験では症状についての情報を入手していない.

表 2.7.3.3-5　　全試験における人口統計学的特性

	NHL 1-2003 試験		C18083/3064/NL/MN 試験		2011002 試験
	BR 群 (N=274)	R-CHOP 群 (N=275)	BR 群 (N=224)	R-CHOP/R-CVP 群 (N=223)	BR 群 (N=69)
年齢					
平均値±標準偏差	62.1±10.35	61.9 ±10.32	60.0 ±11.37	58.2±12.11	-
中央値	64.0	64.0	60.0	58.0	64.0
範囲（最小値～最大値）	34.0～83.0	30.0～86.0	28.0～84.0	25.0～86.0	39～79
年齢グループ　例数（%）					
65 歳未満	142（52）	151（55）	—	—	36（52）
65 歳以上	132（48）	124（45）	—	—	33（48）
性別　例数（%）					
男性	142（52）	150（55）	136（61）	132（59）	31（45）
女性	132（48）	125（45）	88（39）	91（41）	38（55）
人種					
白人	—	—	207（92）	198（89）	—
黒人	—	—	1（<1）	3（1）	—
アジア人	—	—	2（<1）	7（3）	69（100）[a]
アメリカ・アラスカ先住民	—	—	0	1（<1）	—
その他	—	—	13（6）	12（5）	—
不明	—	—	1（<1）	2（<1）	—
体重					
平均値±標準偏差	76.3±14.57	77.3±15.67	81.9±18.48	82.4±17.93	-
中央値	74.0	75.0	80.0	80.0	59.3
範囲（最小値～最大値）	44.0～128.0	45.0～130.0	45.0～138.0	46.4～159.0	37.8～89.0
BSA（m^2）					
平均値±標準偏差	1.9 ± 0.20	1.9 ± 0.20	2.0 ± 0.25	2.0 ± 0.24	-
中央値	1.8	1.9	2.0	1.9	1.640
範囲（最小値～最大値）	1.4～2.5	1.4～2.5	1.4～2.7	1.4～2.8	1.28～2.00

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 9、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 9、総括報告書（2011002 試験）表 11-2、表 11-3 より集計.

[a] 2011002 試験の被験者は全員日本人であった.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　抗腫瘍効果

完全寛解率は、2011002 試験では 68.1%（95%信頼区間：55.8～78.8）、NHL1-2003 試験では 43%（95%信頼区間：37.1～49.2）、C18083/3064/NL/MN 試験では 31%（95%信頼区間：25.3～38.2）であった。

これらの 3 試験における完全寛解の判定については、「WHO 効果判定基準」では腫瘍関連の臨床検査値並びに血液系の正常化を含めた評価基準となっているため、完全寛解率を一律に評価することはできない。

一方、完全寛解と部分寛解の総和である奏効率は、上述の判定に用いる検査の影響が小さく、患者集団全体の有効性を評価し比較することが可能である。

NHL 1-2003 試験と 2011002 試験は、共に「WHO 効果判定基準」を基準として用いていることから、両試験結果を比較することが可能であると考えた。2011002 試験における奏効率は 87%（95%信頼区間：76.7～93.9）であるのに対し、NHL 1-2003 試験では 88%（95%信頼区間：83.50～91.56）であった（表 2.7.3.3-6）。

C18083/3064/NL/MN 試験と 2011002 試験は、共に「Revised RC」を基準として用いていることから、両試験結果を比較することが可能であると考えた。2011002 試験における奏効率では 96%（95%信頼区間：87.8～99.1）に対し、C18083/3064/NL/MN 試験では 97%（95%信頼区間：93.3～98.7）であった（表 2.7.3.3-6）。

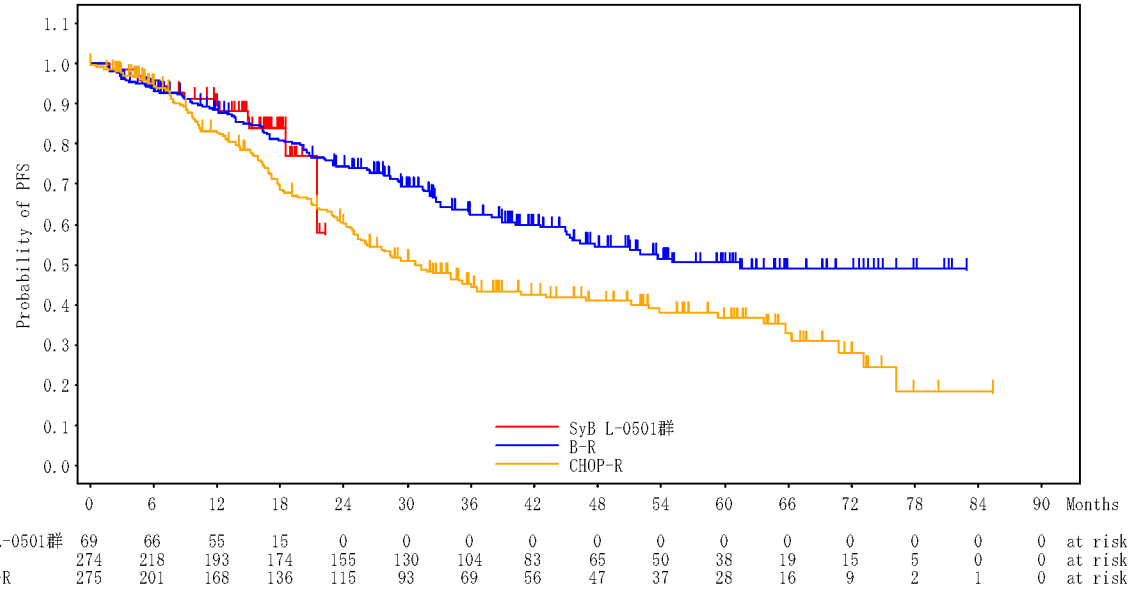
表 2.7.3.3-6　評価基準を統一した奏効率の比較

	2011002 試験	**NHL 1-2003 試験**	**2011002 試験**	**C18083/3064/NL/MN 試験**
評価者	施設外判定委員	医師	施設外判定委員	IRC
判定基準	WHO 効果判定基準		Revised RC	
全病型	87 (76.7-93.9)	88 (83.50-91.56)	96 (87.8-99.1)	97 (93.3-98.7)
L-NHL	86 (75.0-94.0)	91 (86.03-94.10)	97 (88.3-99.6)	97 (93.6-99.1)
MCL	90 (55.5-99.7)	76 (61.83-86.94)	90 (55.5-99.7)	94 (80.8-99.3)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table38、39、総括報告書（NHL 1-2003 試験 MCL サブ解析）Table10、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 25,27,29、総括報告書（2011002 試験）表 11-5、11-6 奏効率（95%信頼区間）

2.7.3.3.2.2　　無増悪生存期間

NHL 1-2003 試験では、50%無増悪生存期間は BR 群で 61.4 ヵ月（95%信頼区間：45.3～NA）、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月（95%信頼区間：25.4～40.7）という結果が得られ、これらに対して統計学的に有意な差が示された（p<0.0001）。2011002 試験では、観察期間中の無増悪生存率が 50%にまで減じなかったため、50%無増悪生存期間は求められず、1.5 年無増悪生存率として 84.0%（95%信頼区間：72.0～91.1）が得られた。一方、NHL 1-2003 試験の BR 群における 1.5 年無増悪生存率として 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）が得られており、両試験の BR 群における生存曲線は近似していた（図 2.7.3.3-1）。なお、C18083/3064/NL/MN 試験では、2017 年に無増悪生存期間の解析を予定している。



試験（群）	対象例数	増悪例数	打ち切り例数	無増悪生存期間（月）		観察期間（月）の記述統計量					無増悪生存率（%）		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
2011002試験/2014001試験（B-R群）	69	12	57	-	21.5 ～ -	15.2	4.2	16.5	1.9	22.2	18ヶ月	84.0	72.0 ～ 91.1
											30ヶ月	-	- ～ -
NHL 1-2003試験（B-R群）	274	96	178	61.4	45.3 ～ -	30.4	22.5	29.2	0.0	82.9	18ヶ月	81.0	75.2 ～ 85.5
											30ヶ月	69.3	62.7 ～ 75.0
NHL 1-2003試験（CHOP-R群）	275	125	150	31.3	25.4 ～ 40.7	24.3	21.7	17.9	0.0	85.3	18ヶ月	68.8	62.0 ～ 74.6
											30ヶ月	51.1	44.0 ～ 57.8

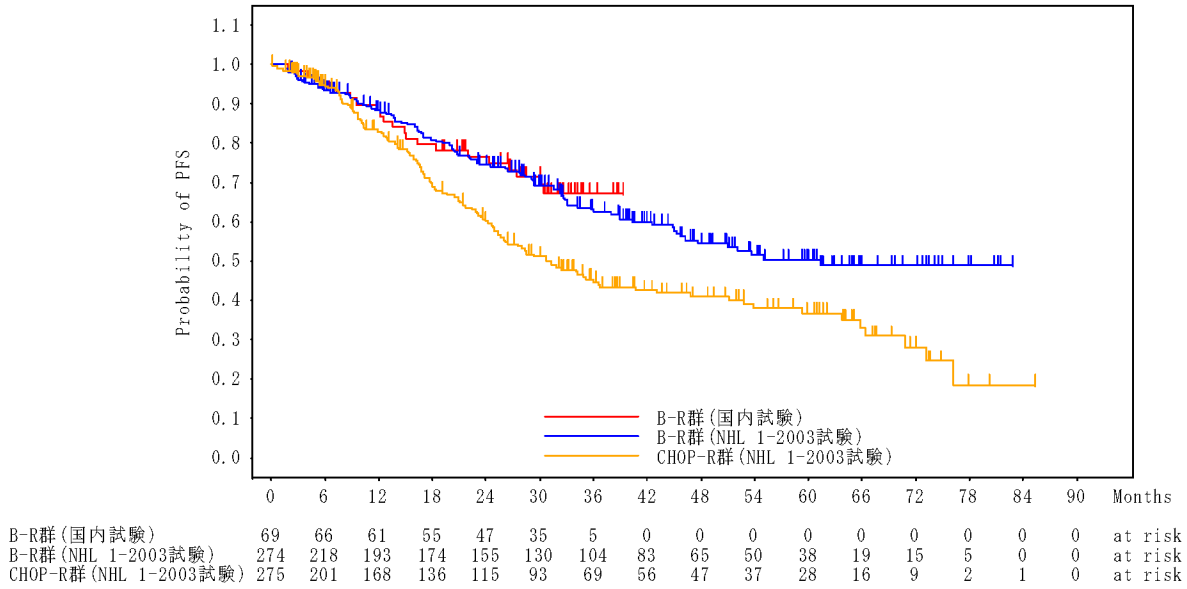
図 2.7.3.3-1　　生存曲線

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Figure 4、Table 24、16.2.6.03、総括報告書（2011002 試験）図 11-1

2011002 試験では、試験終了後の追跡調査（2014001 試験）を実施し、20■年■月■日までのデータを収集し、1.5 年無増悪生存率は 79.7%（95%信頼区間：68.2～87.4）に、2.5 年無増悪生存率は 71.5%（95%信頼区間：58.9～80.8）に更新された。これらの結果について NHL 1-2003 試験の 1.5 年無増悪生存率 81.0%（95%信頼区間：75.2～85.5）、2.5 年無増悪生存率 69.3%（95%信頼区間：62.7～75.0）と比較し、ほぼ同一の結果が得られていると考えられた（図 2.7.3.3-2）。

L-NHL 患者集団においては、NHL 1-2003 試験の 1.5 年無増悪生存率 79.8%（95%信頼区間：73.3～84.9）、2.5 年無増悪生存率 69.9%（95%信頼区間：62.6～76.1）に対し 2011002 試験での 1.5 年無増悪生存率は 78.0%（95%信頼区間：65.1～86.6）、追跡調査（2014001 試験）の結果を含めると 2.5 年無増悪生存率は 72.1%（95%信頼区間：58.5～82.0）であった（図 2.7.3.3-3）。

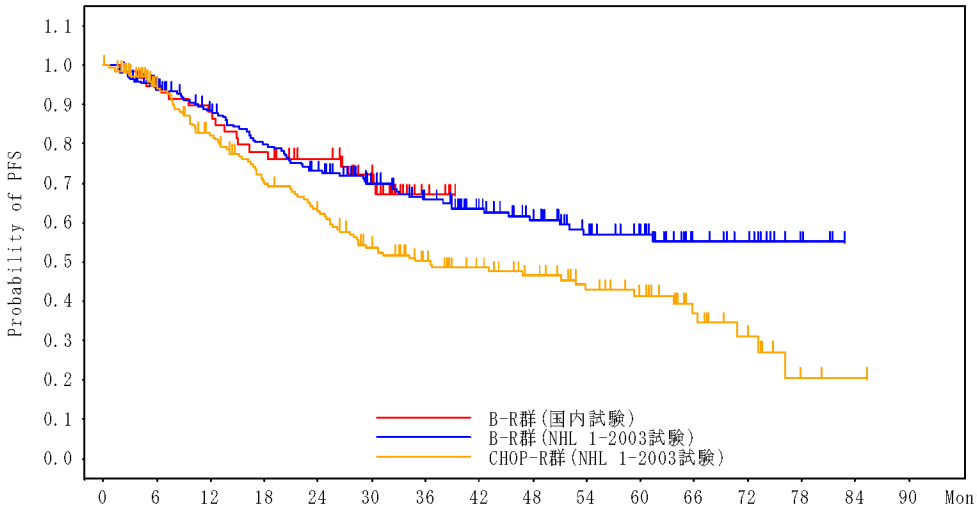
MCL 患者集団においては、NHL 1-2003 試験の 1.5 年無増悪生存率 85.9%（95%信頼区間：71.1～93.4）、2.5 年無増悪生存率 67.1%（95%信頼区間：50.1～79.5）に対し 2011002 試験での 1.5 年無増悪生存率は 90.0%（95%信頼区間：47.3～98.5）、追跡調査（2014001 試験）の結果を含めると 2.5 年無増悪生存率は 67.5%（95%信頼区間：29.1～88.2）であった（図 2.7.3.3-4）。



試験（群）	対象例数	増悪例数	打ち切り例数	無増悪生存期間（月）		観察期間（月）の記述統計量					無増悪生存率（%）		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
2011002試験/2014001試験（B-R群）	69	21	48	-	- ～ -	26.0	9.6	30.1	1.9	39.3	18ヶ月	79.7	68.2 ～ 87.4
											30ヶ月	71.5	58.9 ～ 80.8
NHL 1-2003試験（B-R群）	274	96	178	61.4	45.3 ～ -	30.4	22.5	29.2	0.0	82.9	18ヶ月	81.0	75.2 ～ 85.5
											30ヶ月	69.3	62.7 ～ 75.0
NHL 1-2003試験（CHOP-R群）	275	125	150	31.3	25.4 ～ 40.7	24.3	21.7	17.9	0.0	85.3	18ヶ月	68.8	62.0 ～ 74.6
											30ヶ月	51.1	44.0 ～ 57.8

図 2.7.3.3-2　　無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図
（NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：全病型

注）国内試験（2011002 及び 2014001 試験）の 95%信頼区間算出法に合わせ、NHL 1-2003 試験の 95%信頼区間を算出

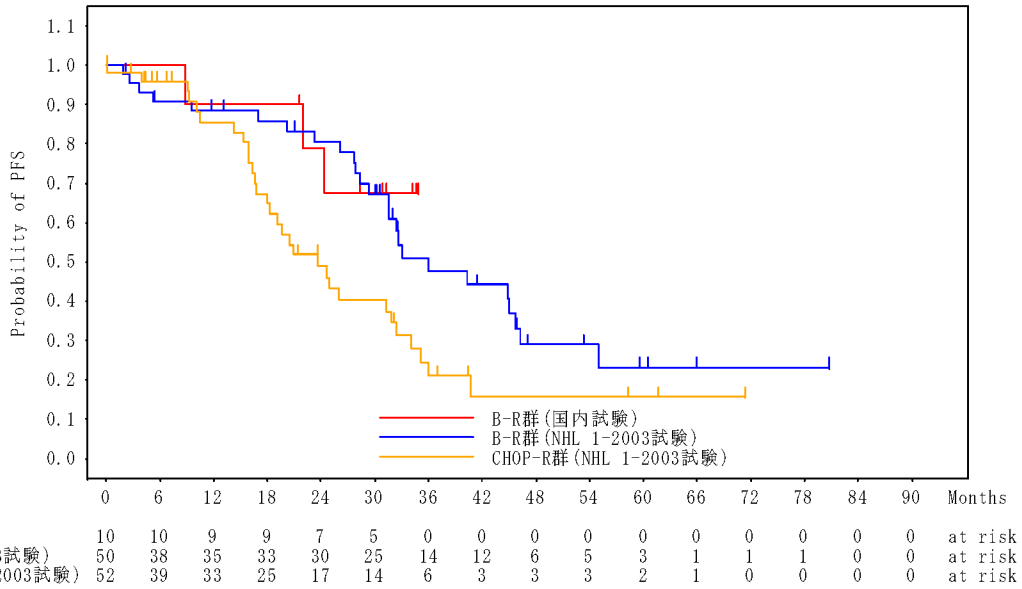


試験（群）	対象例数	増悪例数	打ち切り例数	無増悪生存期間（月）		観察期間（月）の記述統計量					無増悪生存率（%）		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
2011002試験/2014001試験（B-R群）	59	18	41	－	－ ～ －	25.8	9.9	30.1	1.9	39.3	18ヶ月	78.0	65.1 ～ 86.6
											30ヶ月	72.1	58.5 ～ 82.0
NHL 1-2003試験（B-R群）	224	71	153	－	52.0 ～ －	31.1	23.0	28.6	0.0	82.9	18ヶ月	79.8	73.3 ～ 84.9
											30ヶ月	69.9	62.6 ～ 76.1
NHL 1-2003試験（CHOP-R群）	223	95	128	36.6	26.5 ～ 59.3	25.3	22.7	17.9	0.0	85.3	18ヶ月	69.8	62.2 ～ 76.2
											30ヶ月	53.7	45.7 ～ 61.1

図 2.7.3.3-3　　無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図

（NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：L-NHL

注）国内試験（2011002 及び 2014001 試験）の 95%信頼区間算出法に合わせ、NHL 1-2003 試験の 95%信頼区間を算出



試験（群）	対象例数	増悪例数	打ち切り例数	無増悪生存期間（月）		観察期間（月）の記述統計量					無増悪生存率（%）		
				中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値			95%信頼区間
2011002試験/2014001試験（B-R群）	10	3	7	－	8.9 ～ －	27.1	8.2	29.7	8.9	34.9	18ヶ月	90.0	47.3 ～ 98.5
											30ヶ月	67.5	29.1 ～ 88.2
NHL 1-2003試験（B-R群）	50	25	25	35.9	31.5 ～ 45.7	27.5	20.0	29.7	0.0	80.7	18ヶ月	85.9	71.1 ～ 93.4
											30ヶ月	67.1	50.1 ～ 79.5
NHL 1-2003試験（CHOP-R群）	52	30	22	23.7	18.0 ～ 31.9	20.0	16.1	17.4	0.0	71.3	18ヶ月	64.8	47.8 ～ 77.5
											30ヶ月	40.3	24.7 ～ 55.4

図 2.7.3.3-4　　無増悪生存期間（PFS）Kaplan-Meier 図

（NHL 1-2003 試験、国内臨床試験）：MCL

注）国内試験（2011002 及び 2014001 試験）の 95%信頼区間算出法に合わせ、NHL 1-2003 試験の 95%信頼区間を算出

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

病型別の部分集団に関する有効性の比較については前章に記載した。

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

申請予定用法・用量は、以下のとおりである。

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

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

本申請に用いた評価資料の 3 試験の用法・用量を表 2.7.3.1-1 に示す。これら 3 試験では同じ用法・用量を用いている。

推奨用法・用量を検討するにあたって相対治療強度（Relative Dose Intensity）を用いた。相対治療強度は、治療期間内に予定された総投与量に対する実際の投与量の割合であり、がん化学療法の治療強度を相対的に評価し得る指標である。相対治療強度の中央値は、いずれの試験においても 92%以上を保っており、用法・用量は試験の中で適切に維持されていると考えた（表 2.7.4.1.-8）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期有効性のデータを収集するためにデザインされた比較対照試験を実施していない。

2.7.3.6　付録

該当なし。

文献

1) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines?):Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).
Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2) 衛研発 第3395号（平成15年8月28日）リツキシマブ審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200300045/38010100_21300AMY00273_A100_2.pdf
3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.