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

2.7.4 臨床的安全性の概要

シンバイオ製薬株式会社

目次

医薬品製造販売承認事項 1
一部変更承認申請書添付資料 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1 評価資料とした試験における曝露状況 16
2.7.4.1.2.2 参考資料とした試験における曝露状況 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 20
2.7.4.1.3.2 ベースライン疾患の特性 26
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 27
2.7.4.2.1.2 死亡 41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 44
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象 50
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 51
2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1 血液生化学的検査 52
2.7.4.3.1.1 評価資料とした試験 52
2.7.4.3.1.2 参考資料とした試験 56
2.7.4.3.2 血液学的検査 57
2.7.4.3.2.1 評価資料とした試験 57
2.7.4.3.2.2 参考資料とした試験 59
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 59
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 59
2.7.4.4.1.1 評価資料とした試験 59
2.7.4.4.1.2 参考資料とした試験 60
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.5.1 内因性要因 60
2.7.4.5.1.1 年齢別 60
2.7.4.5.1.2 性別 61
2.7.4.5.2 外因性要因 62
2.7.4.5.3 薬物相互作用 62

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 63
2.7.4.5.5　過量投与 63
2.7.4.5.6　薬物乱用 63
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 63
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 63
2.7.4.6　市販後データ 63
2.7.4.6.1　国内の製造販売後調査の概要 63
2.7.4.6.1.1　安全性 63
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 72
2.7.4.7　付録 73

表

用語及び略語一覧 5

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験 8
表 2.7.4.1-2 試験別の安全性解析対象集団 10
表 2.7.4.1-3 治験薬との関連性の定義 10
表 2.7.4.1-4 有害事象名のコード化のための統制用語辞書及び重症度判定に用いられた基準 11
表 2.7.4.1-5 臨床検査項目 12
表 2.7.4.1-6 バイタルサイン、心電図、理学的検査及びその他の観察項目 14
表 2.7.4.1-7 投与サイクル数（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験） 18
表 2.7.4.1-8 総投与量、用量強度及び相対用量強度（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験） 19
表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験） 21
表 2.7.4.1-10 人口統計学的及び他の基準値の特性（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫） 22
表 2.7.4.1-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（マントル細胞リンパ腫） 24
表 2.7.4.1-12 ベースライン時の疾患特性（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験） 26
表 2.7.4.2-1 有害事象の発現例数（%）（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合） 28
表 2.7.4.2-2 重症度別の有害事象の発現例数 (%)（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合） 30
表 2.7.4.2-3 有害事象（10%以上）（2006001 試験及び 2007002 試験併合データ） 32
表 2.7.4.2-4 有害事象の発現例数（%）（発現率 10%以上、NHL 1-2003 試験） 35
表 2.7.4.2-5 重症度別の有害事象の発現例数（%）（発現率 10%以上、NHL 1-2003 試験） 36

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現例数（%）　（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）.....38
表 2.7.4.2-7 重症度別の有害事象の発現例数（%）　（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）.....40
表 2.7.4.2-8 死亡例数（%）　（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）.....42
表 2.7.4.2-9 治験薬最終投与後 30 日以内の死亡例一覧　（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）.....43
表 2.7.4.2-10 投与中止に至った有害事象の発現例数（%）　（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験、2011002 試験）.....45
表 2.7.4.2-11 投与の変更に至った症例数（%）及びサイクル数（%）　（NHL 1-2003、C18083/3064/NL/MN、2011002 試験）.....46
表 2.7.4.2-12 脱毛症の発現例数（%）　（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）.....49
表 2.7.4.3-1 重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）　（2011002 試験）.....53
表 2.7.4.3-2 重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）　（NHL 1-2003 試験）.....54
表 2.7.4.3-3　重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）　（C18083/3064/NL/MN 試験）　55
表 2.7.4.3-4　Grade3 以上の臨床検査値の異常　（2006001 試験及び 2007002 試験併合データ）　56
表 2.7.4.3-5　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）　（2011002 試験）.....57
表 2.7.4.3-6　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）　（NHL 1-2003 試験）　58
表 2.7.4.3-7　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）（C18083/3064/NL/MN 試験）.....59
表 2.7.4.4-1 バイタルサインの臨床的に重要な異常の発現例数（%）　（C18083/3064/NL/MN 試験）.....60
表 2.7.4.6-1 副作用発現状況一覧表.....65
表 2.7.4.6-2 転帰「死亡」の副作用発現状況一覧表.....72
表 2.7.4.7- 1 死亡例一覧（NHL 1-2003 試験）.....74
表 2.7.4.7-2 死亡例一覧（C18083/3064/NL/MN 試験）.....303
表 2.7.4.7- 3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（2011002 試験）.....354
表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象を発現した症例一覧（NHL 1-2003 試験）.....378
表 2.7.4.7- 5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（C18083/3064/NL/MN 試験）.....930
表 2.7.4.7- 6 重篤な有害事象を発現した症例一覧（2006001 試験）.....1153
表 2.7.4.7- 7 重篤な有害事象を発現した症例一覧（2007002 試験）.....1154
表 2.7.4.7-8 有害事象の発現例数（%）　（2006001 試験及び 2007002 試験併合）.....1159

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase), アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve, （血中）濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve of increased airway resistance from week zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	all area under the 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
AUC_{inf}	area under the curve of increased airway resistance from zero to infinity, 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration, 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
BMF	bendamustine+methotrexate+5-fluorouracil, ベンダムスチン+メトトレキサート+5-フルオロウラシルの併用療法
BOP	bendamustine+vincristine (Oncovin)+prednisolone, ベンダムスチン+ビンクリスチン+プレドニゾロンの併用療法
BR	bendamustine+rituximab, ベンダムスチン+リツキシマブの併用療法
BSA	body surface area, 体表面積
BUN	blood urea nitrogen, 血中尿素窒素
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
CD4	cluster of differentiation 4, 白血球表面分化抗原：分類番号 4
CD8	cluster of differentiation 8, 白血球表面分化抗原：分類番号 8
CECT	contrast enhanced computed tomography, 造影コンピュータ断層撮影法
CHOP	cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine (Oncovin)+prednisolone, 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
CI	confidence interval, 信頼区間
CL	clearance, クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum concentration, 最高（血中）濃度
CMF	cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil, シクロホスファミド+メトトレキサート+5-フルオロウラシルの併用療法
CML	Chronic myelogenous leukemia, 慢性骨髄性白血病
COP	cyclophosphamide+vincristine (Oncovin)+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
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
CR	Complete Response, 完全寛解
CRF	Case record form, 症例報告書/症例記録用紙
CRP	C-reactive protein, C-反応性蛋白
CRu	Complete Response / unconfirmed, 不確定完全寛解/不確定完全奏効
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）
CT	computerized tomography, コンピュータ断層撮影法
CTC	common toxicity criteria, 共通毒性規準
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語規準
CVP	cyclophosphamide+vincristine (Oncovin)+prednisolone, 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
CYP	cytochrome P450, 薬物代謝酵素チトクローム P450
CYP1A2	cytochrome P450, 薬物代謝酵素チトクローム P450 1A2
DIC	disseminated intravascular coagulation, 播種性血管内凝固症候群
DLT	dose-limiting toxicity, 用量制限毒性／投与制限毒性
DNA	deoxyribonucleic 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）
ECG	electrocardiogram, 心電図

用語及び略語	説明
ECOG	East Clinical Oncology Group, 米国東部臨床腫瘍研究グループ
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
FAS	Full Analysis Set, 完全解析対象例
FL	Follicular Lymphoma, 濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index, 濾胞性リンパ腫に対する予後指標
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor, 顆粒球コロニー刺激因子
GGT	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
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
HP1	4-[5-[(2-Chloroethyl)-(2-hydroxy-ethyl)amino]-1-methyl-benzimidazo-2-yl]butanoic acid, ベンダムスチンの加水分解生成物/代謝物（monohydrolyzed bendamustine; HP-1）
HP2	4-[5-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-1-methyl-benzimidazo-2-yl]butanoic acid, ベンダムスチンの加水分解生成物/代謝物（dihydrolyzed bendamustine; HP-2）
HPLC	high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー
IPI	International Prognostic Index, 国際予後指標
IWRC	Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, 非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry, 高速液体クロマトグラフタンデム質量分析
LD50	50% lethal dose, 50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
Lg-NHL	low-grade non-Hodgkin's lymphoma, 低悪性度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
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体（γ-hydroxybendamustine）
M4	4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-benzimidazo-2-yl}butanoic acid, ベンダムスチンの代謝体（N-des-methylbendamustine）
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
MedDRA, MedDRA/J	medical dictionary regulatory activities, ICH 国際医薬用語集
MP	melphalan+prednisolone, メルファラン+プレドニゾロンの併用療法
MRI	magnetic resonance imaging, 磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
NCI	National Cancer Institute, 米国国立がん研究所
NCI-CTC	National Cancer Institute common toxicity criteria, 米国国立がん研究所共通毒性規準
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma, 非ホジキンリンパ腫
NMZL	Nodal marginal zone B-cell lymphoma, 節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫
NONMEM	NON liner Mixed Effects Model, 非線形混合効果モデル
ORR	Overall Response Rate, 奏効率
PaO_2	partial pressure of O_2, O_2 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
PK	pharmacokinetics, 薬物動態
PPK 解析	population pharmacokinetic analysis, 母集団薬物動態解析
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
P.S.	Performance Status, 全身状態
PT	Preferred Term, 基本語
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

用語及び略語	説明
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
RD	Relapsed Disease, 再発
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, 欧米悪性リンパ腫病理分類改訂版
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, 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
SLL	small lymphocytic lymphoma, 小細胞リンパ腫
SMZL	splenic marginal zone B-cell lymphoma, 脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫
SOC	System Organ Class, 器官別大分類
SPD	Sum of the Products of the Greatest Diameters, （標的病変の）二方向積和
ST 合剤	sulfamethoxazole-trimethoprim combination, スルファメトキサゾール-トリメトプリム合剤
$t_{1/2}$	elimination half-life, 消失半減期
$t_{1/2,intermediate}$	intermediate phase elimination half-life, 中間相消失半減期
$t_{1/2\beta}$	β-phase elimination half-life, β相消失半減期
t_{max}	maximum drug concentration time, 最高血中濃度到達時間
Vc	distribution volume of the central compartment, 中央コンパートメント分布容積
Vss	distribution volume at steady state , 定常状態分布容積
Vz	distribution volume, 分布容積
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase, γ-グルタミル・トランスフェラーゼ

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩；本剤）の安全性評価には、未治療の低悪性度 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患者を対象とした、国内第 II 相試験である 2011002 試験、海外第 III 相試験である NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験の 3 試験を評価資料として用いた。

再発・難治性低悪性度 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対象とした国内第 I 相試験である 2006001 試験、国内第 II 相試験である 2007002 試験の 2 試験は、対象疾患が異なる本剤単剤投与試験であるが、日本人の本剤及びリツキシマブ併用（BR 併用）投与下における安全性プロファイルと比較検討するために参考資料として用いた。本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

	相	試験番号 （実施場所/例数）	試験の対象 （試験デザイン）	本剤の用法・用量
評価資料	II	2011002 （国内/70 例）	未治療の低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
	III	NHL 1-2003 （海外/549 例）	未治療の低悪性度 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 （非盲検試験、比較）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
	III	C18083/3064/NL/MN （海外/447 例）	未治療の低悪性度 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 （非盲検試験、比較）	1 回 90 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1, 2）/サイクル（28 日間）
参考資料	I	2006001 （国内/10 例）	再発・難治性低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 90 又は 120 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1,2）/サイクル（21 日間）
	II	2007002 （国内/69 例）	再発・難治性低悪性度 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 （オープン試験）	1 回 120 mg/m^2/日 2 日間投与（Day 1,2）/サイクル（21 日間）

以下に安全性評価に用いた臨床試験の試験方法の概要を示す。なお有効性評価に用いられた評価資料 3 試験における用法・用量及び解析対象集団については 2.7.3 項に記載した。

（1）　評価資料とした試験

1）　国内第 II 相試験（2011002）

本治験は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした本剤とリツキシマブとの併用（BR 療法）による多施設共同、非盲検試験であった。安全性は、有害事象、臨床検査値の推移、理学検査所見に基づき評価した（試験結果の要約は 2.7.6.3 項参照）。本試験には 70 例が登録されたが、未投与例の 1 例が除かれた。

2）　海外第 III 相試験（NHL 1-2003）

本治験は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とし、BR 療法とリツキシマブ、シクロフホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの多剤併用療法（R-CHOP 療法）を比較した多施設共同、無作為化比較対照非盲検試験であった。安全性は、有害事象、臨床検査、WHO 全身状態、併用薬の使用に基づき評価した（試験結果の要約は 2.7.6.1 項参照）。未投与例として BR 療法群 8 例、R-CHOP 療法群 22 例が除かれた。

3)　海外第 III 相試験（C18083/3064/NL/MN）

本試験は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とし、BR 療法と R-CHOP 療法又はリツキシマブ、シクロフホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロンの多剤併用療法（R-CVP 療法）を比較した多施設共同、無作為化比較対照非盲検試験であった。安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重を含む身体所見、ECOG performance status 及び併用薬の使用に基づき評価した（試験結果の要約は 2.7.6.2 項参照）。未投与例として BR 療法群 3 例、R-CHOP/R-CVP 療法群 8 例が除かれた。

（2）　参考資料とした試験

1)　国内第 I 相試験（2006001）

本試験は、再発・難治性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とし、用量漸増法を用いた、第 I 相、多施設共同、単剤投与オープン試験であった。試験の目的は、本剤の耐容性を検討し第 II 相臨床試験での推奨投与量を推定すること並びに薬物動態及び抗腫瘍効果について検討することであった。第 1 サイクルの安全性データから臨界毒性の検討を行った。投与量群は 2 用量（90、120 mg/m^2/日）を設定し、原則として 1 サイクルのみ本剤の投与を行うこと（第 1 サイクルの Day 1 及び 2 の 2 日間）とするが、継続投与の条件を満たす場合には最大 3 サイクルまでの投与を可能とした。安全性は臨界毒性の発現例数に基づき評価した。また、Performance Status（P.S.）、理学検査、臨床検査及び有害事象の発現状況についても評価を行った（試験結果の要約は 2.7.6.7 項参照）。本試験には 10 例が登録され、安全性解析対象例数は 9 例であった。

2)　国内第 II 相試験（2007002）

本試験は、再発・難治性低悪性度 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対象とした、第 II 相、多施設共同、単剤投与オープン試験であった。試験の目的は、本剤の抗腫瘍効果及び安全性の検討であった。本剤は 120 mg/m^2/日、3～6 サイクル投与（1 サイクル：2 日間連日点滴静脈内投与、その後 19 日間経過観察）することとした。安全性は有害事象（種類、発現頻度、程度、可逆性）及び臨床検査値の推移に基づき評価した（試験結果の要約は 2.7.6.8 項参照）。本試験には 69 例が登録され、安全性解析対象例数も 69 例であった。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

評価資料とした試験及び参考資料とした試験における（1）安全性解析対象集団、（2）有害事象、（3）臨床検査項目、（4）バイタルサイン、心電図、理学的検査及び安全性に関するその他の観察項目、（5）集計及び解析方法についてそれぞれ説明する。

（1） 安全性解析対象集団

治験登録例のうち、治験薬を一度でも投与された症例を安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）として定義した（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2 試験別の安全性解析対象集団

試験番号	症例数				
	BR	R-CHOP	R-CVP	R	Total
評価資料とした試験					
2011002 試験	69	-	-	-	69
NHL 1-2003 試験	267[a]	252[a]	-	-	519
C18083/3064/NL/MN 試験	221	98	116	1[b]	436
小計	**557**	**350**	**116**	**1**	**1,024**
参考資料とした試験					
2006001 試験	9	-	-	-	9
2007002 試験	69	-	-	-	69
小計	**78**	**-**	**-**	**-**	**78**
全試験	**635**	**350**	**116**	**1**	**1,102**

引用：総括報告書（2011002 試験）表 11-1、総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 7、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 8、総括報告書（2006001 試験）表 10-1、総括報告書（2007002 試験）表 11-1
a R-CHOP 群に割り付けられ誤って BR を投与された 1 例を BR 群に含めた。
b 本症例は R-CVP 群に割付けられたが、リツキシマブ初回投与後に同意を撤回した。R-CVP 群としては集計されていないが、R-CHOP/R-CVP 群としては集計されている。

（2） 有害事象

1） 有害事象の定義

全ての試験において、有害事象は、「治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは予測できない徴候、症状、疾患（臨床検査値の異常変動も含む）であり、当該治験薬との因果関係は問わない」と定義した。

2） 関連性の定義

治験薬との関連性は、表 2.7.4.1-3 の定義により判定され、「関連性なし」以外のものを全て「因果関係が否定できない」ものとして定義した。

表 2.7.4.1-3 治験薬との関連性の定義

	評価資料			参考資料
試験番号	**2011002**	**NHL 1-2003**	**C18083/3064/NL/MN**	**2006001、2007002**
因果関係の判定基準	・関連性あり ・関連性なし	・definitely related ・possibly related ・definitely not related	・Definite ・Probable ・Possible ・Unlikely ・Not Related	・明らかに関連あり ・おそらく関連あり ・関連あるかもしれない ・関連性は考えにくい ・関連なし
“因果関係が否定できない事象”と定義した上記の判断基準	・関連性あり	・definitely related ・possibly related	・Definite ・Probable ・Possible	・明らかに関連あり ・おそらく関連あり ・関連あるかもしれない ・関連性は考えにくい

引用：総括報告書（2011002 試験）9.5.1.11 項、総括報告書（NHL 1-2003 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（2006001 試験）9.5.1.4 項、総括報告書（2007002 試験）9.5.1.10 項

3)　有害事象の収集内容

収集された情報は、有害事象名、発現日、重症度、重篤度、処置、転帰日、有害事象の転帰、治験薬との因果関係であった。

4)　使用した有害事象名の統制用語辞書及び重症度判定基準

有害事象名に対しコード化に用いられた統制用語辞書及び有害事象の重症度判定に用いられた基準を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4 有害事象名のコード化のための統制用語辞書及び重症度判定に用いられた基準

	試験番号	有害事象名の統制用語辞書	重症度判定基準
評価資料	2011002	MedDRA/J version 16.1	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版.（CTCAE v4.0-JCOG）
	NHL 1-2003	MedDRA version 13.0	WHO grading criteria/ CTCAE version 3.0
	C18083/3064/NL/MN	MedDRA version 15.0	CTCAE version 3.0
参考資料	2006001	MedDRA/J version 10.0	CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
	2007002	MedDRA/J version 11.1	CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版

引用：総括報告書（2011002 試験）9.5.1.11、12.2 項、総括報告書（NHL 1-2003 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）9.7.1.4 項、総括報告書（2006001 試験）9.5.1.4 項、総括報告書（2007002 試験）9.5.1.10 項

参考資料である 2006001 試験及び 2007002 試験は、対象疾患が同様であるため、両試験の有害事象を併合した。また、日本人における BR 療法と本剤単独療法における有害事象を比較するため、2011002 試験及び 2006001 試験/2007002 試験については有害事象を MedDRA/J version 18.0（ICH 国際医薬用語集日本語版）を基に集計した。

5)　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下のとおり定義した。重篤な有害事象とは、治験薬（投与量にかかわらない）が投与された際に生じた、あらゆる好ましくない医療上の出来事のうち以下のものをいう。

・死に至るもの
・生命を脅かすもの
・治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
・先天異常・先天性欠損をきたすもの
・その他の医学的に重要な事象・反応（直ちに死亡や入院には至らなくとも、症例を危機にさらすおそれ、又は上記のような結果に至らぬよう処置や治療を必要とするような重要な事象が該当する）

(3)　臨床検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5 臨床検査項目

		評価資料			参考資料	
	項目	2011002	NHL 1-2003	C18083/3064 /NL/MN	2006001	2007002
血液学的検査	白血球数	○	○	○	○	○
	好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）	○	○	○	○	○
	リンパ球数	○	○	○	○	○
	赤血球数	○	○	○	○	○
	ヘモグロビン量	○	○	○	○	○
	血小板数	○	○	○	○	○
	白血球分画	○	－	○	○	○
	好中球%	○	－	○	○	○
	好酸球%	○	－	○	○	○
	好塩基球%	○	－	○	○	○
	単球%	○	－	○	○	○
	リンパ球%	○	－	○	○	○
	腫瘍細胞%	○	－	－	○	○
	異型リンパ球%	－	－	○	－	－
	単球数	－	○	－	－	－
	網状赤血球数	－	○	－	－	－
	PaO_2	○*	－	－	○	○
	ヘマトクリット値	－	－	○	－	－

表 2.7.4.1-5 臨床検査項目（続き）

		評価資料			参考資料	
項目		2011002	NHL 1-2003	C18083/3064 /NL/MN	2006001	2007002
血液生化学的検査	総蛋白	○	○	○	○	○
	アルブミン	○	○	○	○	○
	総ビリルビン	○	○	○	○	○
	AST（GOT）	○	○	○	○	○
	ALT（GPT）	○	○	○	○	○
	LDH	○	○	○	○	○
	CRP	○	—	—	○	○
	ALP	○	○	○	○	○
	γ-GTP	○	—	○	○	○
	BUN	○	—	○	○	○
	クレアチニン	○	○	○	○	○
	尿酸	○	—	○	○	○
	Na	○	—	○	○	○
	K	○	—	○	○	○
	Cl	○	—	○	○	○
	Ca	○	—	○	○	○
	リン酸	—	—	○	—	—
	Mg	—	—	○	—	—
	血糖	—	—	○	○	—
	重炭酸塩又は CO_2	—	—	○	—	—
尿検査	pH	—	○	○*	—	—
	糖	○	○	○*	○	○
	蛋白	○	○	○*	○	○
	潜血	○	○	○*	○	○
	ケトン体	—	○	○*	—	—
	ウロビリノーゲン	○	○	○*	○	○
	ビリルビン	—	○	—	—	—
	比重	—	—	○*	—	—
	顕微鏡検査	—	—	○*	—	—
免疫学的検査	CD4 リンパ球数	○	○	—	○	○
	CD8 リンパ球数	—	○	—	○	—
	血清免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）	○	○	—	○	○
	β2-マイクログロブリン	○	○	○*	—	—
	パラプロテイン	—	○	—	—	—
	クームス試験	—	○	—	—	—

○：実施、－：未実施、*:スクリーニング時のみ実施

引用：総括報告書（2011002 試験）9.5.1.7 項、総括報告書（NHL 1-2003 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（2006001 試験）9.5.1.5 項、総括報告書（2007002 試験）9.5.1.5 項

（4） バイタルサイン、心電図、理学的検査及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン、心電図、理学的検査及び安全性に関するその他の観察項目を表 2.7.4.1-6 に示した。安全性に関するその他の観察項目は、全身状態（ECOG 基準又は WHO 基準）及び血液学的支持療法の実施状況であった。

表 2.7.4.1-6 バイタルサイン、心電図、理学的検査及びその他の観察項目

		評価資料			参考資料	
項目		2011002	NHL 1-2003	C18083/3064/NL/MN	2006001	2007002
バイタルサイン	血圧	○	－	○	○	○
	脈拍数	○	－	○	○	○
	体温	○	－	○	○	○
	呼吸数	－	－	○	－	－
心電図	12 誘導心電図	○	－	○*	○	○
理学的検査	体重	○	○	○	○	○
その他	全身状態（ECOG P.S.）	○	－	○	○	○
	全身状態（WHO P.S.）	－	○	－	－	－
	血液学的支持療法の実施状況	○	○	○	－	○

○：実施、－：未実施 *:スクリーニング時のみ実施
ECOG P.S.: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, WHO P.S.: WHO Performance Status
引用：総括報告書（2011002 試験）9.5.1.3, 9.5.1.4 項、総括報告書（NHL 1-2003 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）9.5.1.2 項、総括報告書（2006001 試験）9.5.1.3 項、総括報告書（2007002 試験）9.5.1.2, 9.5.1.3 項

（5） 集計及び解析方法

1） 有害事象

臨床試験ごとに、発現した全ての有害事象を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計し、発現率を算出した。なお、同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合は 1 例とした。

重症度別の集計では、同一症例で、同一の PT 又は SOC に該当する有害事象が複数回発現した場合は、最も重症度の高い事象を 1 例として、Grade 別に発現例数、全 Grade 及び Grade 3～5 の発現率を集計した。ただし、重症度別の集計においては、採用された評価基準が異なるため、臨床試験ごとに集計し、まとめることとした。

その他に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を算出した。

2011002 試験、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験では、有害事象の発現率を症例の背景因子（年齢層別及び性別）ごとに集計した。

2） 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象をそれぞれ集計した。

3） 臨床検査値、バイタルサイン、全身状態、体重

評価は実際に投与された薬剤群ごとに行った。各検査項目について、治験薬投与前後の測定値及び各サイクルの投与前値からの変化量を記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を用いて要約した。

Grade 3 以上の臨床検査値異常について、検査項目ごとに発現例数、発現率を集計した。ただし、好中球絶対数及びリンパ球絶対数について、以下の計算式から導出した。

好中球絶対数＝（好中球%＋桿状核好中球%）×白血球数/100

リンパ球絶対数＝リンパ球%×白血球数/100

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

評価資料 3 試験の安全性解析対象集団に含まれる 1,024 例のうち、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の初回治療として BR 療法を受けた症例は、557 例であり、467 例が対照療法を受けた（2011002 試験、NHL 1-2003 試験及び C18083/3064/NL/MN 試験）。また参考資料 2 試験では、再発・難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫に対して本剤単独療法を受けた症例は 78 例（2006001 試験、2007002 試験）であった。

治験薬の曝露状況は、、投与サイクル数を基に用量強度を求め、相対用量強度で評価した。本剤のような細胞毒性抗腫瘍薬の治療においては、一回の薬剤投与量を増やして縮小率を高めるより、腫瘍が増大する時間を与えないように休薬期間をなるべく短くする Dose-Dense Chemotherapy が有効であるとされている[i)]。用量強度及び相対用量強度は以下に示す方法で算出し、投与量及び投与期間に休薬期間、減量状況を加味して、曝露状況を総合的に把握する指標である。

（1）　用量強度

用量強度は単位期間あたりの薬剤投与量であり、がん化学療法の週単位の治療強度を評価する指標である。

次の計算式で求めた。

2011002 試験：用量強度＝｛総投与量（mg）/登録時体表面積（m^2）｝/［｛（最終サイクル Day 1－投与開始日）+28 日｝/7 日］

NHL 1-2003 試験：実際の用量強度=総投与量（mg/m^2）／（投与サイクルの補正値*×1 サイクル当たりの計画上の投与日数)

*投与サイクルの補正値＝実際のサイクル期間／計画上のサイクル期間

C18083/3064 試験：用量強度=総投与量（mg）／第 1 サイクル開始日から最終サイクル最終日の期間の日数

2007002 試験：用量強度(mg/m^2/週)＝（総投与量［mg］/登録時体表面積［m^2］）/（最終サイクル Day 1－第 1 サイクル Day 1）＋21 日）/7 日

（2）　相対用量強度

相対用量強度は標準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する指標である。

次の計算式で求めた。

2011002 試験：相対用量強度(%)＝［用量強度（mg/m^2/週）/｛1 日投与量（mg/m^2/日）×2 日/1 サイクルの週数｝］×100

NHL1-2003 試験、C18083/3064 試験：相対用量強度 (%)＝（実際の用量強度／計画上の用量強度）×100

2007002 試験：相対用量強度 (%)＝［用量強度（mg/m^2/週）/120×2（$mg/m^{2/}$日）/3］×100

2.7.4.1.2.1　　評価資料とした試験における曝露状況

評価資料の 3 試験で、Day 1 及び Day 2 に本剤 90 mg/m^2/日を、Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m^2/日を点滴静脈内投与し、1 サイクルを 28 日間とした。ただし、2011002 試験、NHL 1-2003 試験では、第 1 サイクルのみリツキシマブを Day 0 に投与することとした。

用量強度の計算に用いた投与サイクル数を表 2.7.4.1-7 に、総投与量、用量強度及び相対用量強度を表 2.7.4.1-8 に示す。

3 試験ともに第 1 サイクルから第 3 サイクルまでは、96%以上の症例で投与され、第 4 サイクルから第 6 サイクルまでは 75%以上の症例で推奨投与量及び用法が継続された（表 2.7.4.1-7）。また、相対用量強度は、3 試験において 88.0～97.5%であった（表 2.7.4.1-8）。

表 2.7.4.1-7 投与サイクル数
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

	投与サイクルごとの治験薬の投与症例数（%）							
試験	サイクル							
治療群 (N)	1	2	3	4	5	6	7	8
NHL 1-2003 試験								
BR (267)	265 (>99)	263 (99)	255 (96)	243 (91)	237 (89)	224 (84)	-	-
R-CHOP (252)	252 (100)	245 (97)	243 (96)	230 (91)	227 (90)	216 (86)	-	-
合計 (519)	517 (>99)	508 (98)	498 (96)	473 (91)	464 (89)	440 (85)	-	-
C18083/3064/NL/MN 試験								
BR (221)	221 (100)	219 (>99)	215 (97)	209 (95)	206 (93)	203 (92)	50 (23)	46 (21)
R-CHOP (98)	98 (100)	98 (100)	98 (100)	97 (99)	97 (99)	93 (95)	27 (28)	26 (27)
R-CVP (116)	116 (100)	112 (97)	108 (93)	103 (89)	103 (89)	102 (88)	46 (40)	45 (39)
R-CHOP/R-CVP (215)	215 (100)	211 (98)	207 (96)	201 (93)	201 (93)	196 (91)	74 (34)	72 (33)
合計 (436)	436 (100)	430 (99)	422 (97)	410 (94)	407 (93)	399 (92)	124 (28)	118 (27)
2011002 試験								
BR (69)	69 (100)	67 (97)	66 (96)	59 (86)	56 (81)	52 (75)	-	-
BR 合計（557）	555	549	536	511	499	479	50	46
対照療法合計（467）	467	456	450	431	428	412	74	72

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 64、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 52、53、総括報告書（2011002 試験）表 12-1

表 2.7.4.1-8 総投与量、用量強度及び相対用量強度
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

	NHL 1-2003 試験 BR (N=267)		C18083/3064/NL/MN 試験 BR (N=221)		2011002 試験 BR（N=69）	
	B (N=266)	R (N=266)	B (N=221)	R (N=221)	B (N=69)	R (N=69)
総投与量	(mg/m^2)		(mg)		(mg/m^2)	
N	265	265	221	221	69	69
平均値	931.9	2,035	2155.9	4499.2	919.1	1985.3
標準偏差	236.5	468.37	542.44	1147.65	238.16	484.45
中央値	1054	2220	2166.0	4560.0	1046.7	2210.5
最小値、最大値	171.0, 1196.0	300.0, 2683.0	300, 3852	630, 7976	173.6, 1080.0	372.5, 2289.2
用量強度	(mg/m^2/days/dose)		(mg/day)		(mg/m^2/week)	
N	265	265	221	221	69	69
平均値	79.2	345.4	12.1	25.6	40.3	86.7
標準偏差	15.09	49.33	1.71	3.71	4.22	5.92
中央値	85.2	357.8	12.1	25.6	41.7	88.5
最小値、最大値	27.5, 111.1	100.0, 447.8	7.6,17.2	12.9,35.8	25.0, 45.3	70.7, 94.8
相対用量強度，％						
N	265	265	221	221	69	69
平均値	88.0	92.1	96.1	97.5	89.6	92.5
標準偏差	16.77	13.15	6.23	5.65	9.38	6.32
中央値	94.7	95.4	98.2	99.5	92.7	94.4
最小値、最大値	30.5, 123.5	26.7, 119.4	65.6, 107.7	53.1, 106.8	55.6, 100.6	75.4, 101.1

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 65、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 54、総括報告書（2011002 試験）表 12-2

2.7.4.1.2.2　参考資料とした試験における曝露状況

（1）　国内第 I 相試験（2006001）

本試験では用量強度及び相対用量強度による曝露状況の評価は実施していない。

（2）　国内第 II 相試験（2007002）

各サイクルの平均投与期間はいずれも 2.0 日であり、平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、第 1、2、3、4、5、6 サイクルで各々 190.7 ± 21.3、188.8 ± 22.8、184.4 ± 27.9、182.8 ± 32.4、179.0 ± 37.7、176.2 ± 40.4 mg/日であり、総投与量は、381.4 ± 42.7、368.8 ± 60.5、361.5 ± 66.8、365.6 ± 64.7、358.0 ± 75.3、352.4 ± 80.8 mg であった。

治験薬が投与された 69 例の用量強度（平均値 ± 標準偏差）は、70.14 ± 8.78 mg/m^2/週、及び相対用量強度は、87.67 ± 10.98%であった、90%以上 100%未満が 69 例中 34 例と最も多く、75.4%（52/69 例）の症例において計画投与量の 80%以上の投与が可能であった〔総括報告書（2007002 試験）表 12-1 ～3〕。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

（1）　評価資料とした試験

年齢の中央値、性別、平均体重、及び平均 BSA を表 2.7.4.1-9 に示す。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

カテゴリー	2011002 試験	NHL 1-2003 試験			C18083/3064/NL/MN 試験		
	BR (N=69)	BR (N=274)	R-CHOP (N=275)	合計 (N=549)	BR (N=224)	R-CHOP /R-CVP (N=223)	合計 (N=447)
年齢(歳)							
症例数	69	274	275	549	224	223	447
平均値		62.1	61.9	62	60.0	58.2	59.1
標準偏差		10.35	10.32	10.33	11.37	12.11	11.77
中央値	64.0	64.0	64.0	64.0	60.0	58.0	59.0
最小値、最大値	39, 79	34.0, 83.0	30.0, 86.0	30.0, 86.0	28.0, 84.0	25.0, 86.0	25.0, 86.0
年齢グループ 症例数(%)							
<65 歳	36 (52)	142 (52)	151 (55)	293 (53)	-	-	-
≥65 歳	33 (48)	132 (48)	124 (45)	256 (47)	-	-	-
性別　症例数(%)							
症例数	69	274	275	549	224	223	447
男性	31 (45)	142 (52)	150 (55)	292 (53)	136 (61)	132 (59)	268 (60)
女性	38 (55)	132 (48)	125 (45)	257 (47)	88 (39)	91 (41)	179 (40)
体重、kg							
症例数	69	263	250	513	224	222	446
平均値		76.3	77.3	76.8	81.9	82.4	82.1
標準偏差		14.57	15.67	15.11	18.48	17.93	18.19
中央値	59.3	74.0	75.0	75.0	80.0	80.0	80.0
最小値、最大値	37.8, 89.0	44.0,128.0	45.0,130.0	44.0,130.0	45.0,138.0	46.4,159.0	45.0,159.0
BSA、m^2							
症例数	69	263	249	512	224	222	446
平均値		1.9	1.9	1.9	2.0	2.0	2.0
標準偏差		0.2	0.2	0.2	0.25	0.24	0.25
中央値	1.640	1.8	1.9	1.9	2.0	1.9	2.0
最小値、最大値	1.28, 2.00	1.4, 2.5	1.4, 2.5	1.4, 2.5	1.4, 2.7	1.4, 2.8	1.4, 2.8

引用：総括報告書（2011002 試験）表 11-2,-3 より集計、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

（2）　参考資料とした試験

それぞれの試験の症例の人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性を以下の表に示す（表 2.7.4.1-10、表 2.7.4.1-11：それぞれ初回承認資料 表 2.7.4.1-9、10 の再掲）。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的及び他の基準値の特性
（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		PⅠ＋PⅡ	PⅠ	PⅡ
	登録例数	66	8	58
	対象例数	66	8	58
年齢	中央値	58.0	51.0	58.5
	範囲(最小値～最大値)	33～75	36～68	33～75
性別	男性	37	4	33
	女性	29	4	25
全身状態	0	59	7	52
(ECOG基準)	1	7	1	6
診断名(WHO分類)	Small lymphocytic lymphoma	3	0	3
	Lymphoplasmacytic lymphoma	1	0	1
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma	0	0	0
	B-EMZL(MALT lymphoma)	1	0	1
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1	0	1
	Follicular lymphoma	60	8	52
臨床病期	Ⅰ－Ⅱ	11	4	7
(Ann Arbor分類)	Ⅲ	23	2	21
	Ⅳ	31	2	29
	不明	1	0	1
全身症状	症状なし	64	8	56
(Ann Arbor分類)	症状あり	2	0	2
直近に実施された療法	1.CHOP療法	2	0	2
	2.CVPまたはCOP療法	3	1	2
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	0	0	0
	4.アルキル化剤を含む他の治療	3	0	3
	5.プリンアナログ	4	1	3
	6.抗体療法	47	4	43
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	4	2	2
	9.副腎皮質ホルモン	1	0	1
	10.その他	2	0	2
前治療への反応	Responder	43	6	37
	Non-Responder	16	1	15
	不明	7	1	6
病巣部位	節性	58	－	58
	節外病巣≧２病巣	1	－	1
腫瘍径	5 cm未満	44	5	39
	5 cm以上	22	3	19

表 2.7.4.1-10　人口統計学的及び他の基準値の特性
（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）（続き）

患者背景項目		PⅠ＋PⅡ	PⅠ	PⅡ
	登録例数	66	8	58
	対象例数	66	8	58
LDH	正常値範囲内	50	6	44
	高値	16	2	14
前治療の種類（直近に実施された療法を含む）	化学療法　(1+2+3+4+5)	29	7	22
	1. CHOP療法	15	3	12
	2. CVPまたはCOP療法	7	3	4
	3. アントラサイクリン系を含む他の治療	5	2	3
	4. アルキル化剤を含む他の治療	10	0	10
	5. プリンアナログ	11	4	7
	6. 抗体療法	61	6	55
	7. 放射性抗体療法	2	0	2
	8. 放射線療法	9	2	7
	9. 副腎皮質ホルモン	3	0	3
	10. その他	9	1	8
前治療のレジメン数	中央値	2.0	2.0	2.0
	最頻値	2	2	2
	範囲（最小値～最大値）	1～9	1～7	1～9
	不明（例数）	0	0	0
最終前治療からの休薬期間（日数）	中央値	474.5	529.0	408.5
	範囲（最小値～最大値）	35～5385	471～760	35～5385
FLIPI risk category	Low　(score=0-1)	21	-	21
	Intermediate　(score=2)	13	-	13
	High　(score=3-5)	24	-	24
	不明	0	-	0
抗腫瘍効果	評価例数	66	8	58
	奏効例数（PR以上）	59	7	52
	非奏効例数（SD以下）	7	1	6
	奏効割合（%）	89.4	87.5	89.7

FLIPI：Follicular Lymphoma International Prognositic Index
PR：部分寛解、SD：安定

引用：初回承認時資料 表 2.7.4.1-9

表 2.7.4.1-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（マントル細胞リンパ腫）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		2006001 試験	2007002 試験	計
	登録例数	1	11	12
	対象例数	1	11	12
年齢	中央値	65.0	70.0	70.0
	範囲(最小値～最大値)	65～65	59～75	59～75
性別	男性	1	7	8
	女性	0	4	4
全身状態	0	1	7	8
(ECOG 基準)	1	0	4	4
診断名(WHO 分類)	Mantle cell lymphoma	1	11	12
臨床病期	I-II	1	4	5
	III	0	1	1
	IV	0	6	6
	不明	0	0	0
全身症状	症状なし	1	9	10
(Ann Arbor 分類)	症状あり	0	2	2
直近に実施された療法	1.CHOP 療法	0	0	0
	2.CVP 又は COP 療法	0	0	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	0	1	1
	4.アルキル化剤を含む他の治療	0	0	0
	5.プリンアナログ	0	2	2
	6.抗体療法	1	6	7
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	0	0	0
	9.副腎皮質ホルモン	0	0	0
	10.その他	0	2	2
前治療への反応	Responder	1	6	7
	Non-Responder	0	4	4
	不明	0	1	1
病巣部位	節性	-	0	0
	節外病巣 ≥2 病巣	-	0	0
腫瘍径	5 cm 未満	1	6	7
	5 cm 以上	0	5	5
LDH	正常値範囲内	0	8	8
	高値	1	3	4

表 2.7.4.1-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（マントル細胞リンパ腫）（続き）

解析対象集団：FAS

患者背景項目		2006001 試験	2007002 試験	計
	登録例数	1	11	12
	対象例数	1	11	12
前治療の種類	化学療法　(1+2+3+4+5)	0	8	8
	1.CHOP 療法	0	5	5
	2.CVP 又は COP 療法	0	0	0
	3.アントラサイクリン系を含む他の治療	0	3	3
	4.アルキル化剤を含む他の治療	0	4	4
	5.プリンアナログ	0	3	3
	6.抗体療法	1	11	12
	7.放射性抗体療法	0	0	0
	8.放射線療法	0	2	2
	9.副腎皮質ホルモン	0	0	0
	10.その他	0	4	4
前治療のレジメン数	中央値	1.0	4.0	3.5
	最頻値	1	4	1
	範囲(最小値～最大値)	1～1	1～16	1～16
	不明(例数)	0	0	0
最終前治療からの休薬期間(日数)	中央値	1326.0	202.0	212.5
	範囲(最小値～最大値)	1326～1326	33～1090	33～1326
IPI risk category	Low　(score=0-1)	-	2	2
	Low-Intermediate　(score=2)	-	7	7
	High-Intermediate　(score=3)	-	2	2
	High　(score=4-5)	-	0	0
	不明	-	0	0
抗腫瘍効果	評価例数	1	11	12
	奏効例数(PR 以上)	1	11	12
	非奏功例数(SD 以下)	0	0	0
	奏効率(%)	100.0	100.0	100.0

IPI: International Prognostic Index

引用：初回承認時資料 表 2.7.4.1-10

2.7.4.1.3.2　　ベースライン疾患の特性

（1）　評価資料とした試験

評価資料におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

表 2.7.4.1-12 ベースライン時の疾患特性
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

カテゴリー	症例数 (%)						
	2011002 試験	NHL 1-2003 試験			C18083/3064/NL/MN 試験		
	BR (N=69)	BR (N=274)	R-CHOP (N=275)	総数 (N=549)	B-R (N=224)	R-CHOP /R-CVP (N=223)	総数 (N=447)
全身状態							
0	49 (71)	112 (41)	97 (35)	209 (38)	144 (64)	143 (64)	287 (64)
1	19 (28)	130 (47)	141 (51)	271 (49)	70 (31)	69 (31)	139 (31)
2	1 (1)	19 (7)	17 (6)	36 (7)	9 (4)	10 (4)	19 (4)
3 又は 4	0 (0)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
不明	0 (0)	12 (4)	20 (7)	32 (6)	0	1 (<1)	1 (<1)
組織学的サブタイプ							
Follicular	51 (74)	146 (53)	146 (53)	292 (53)	154 (69)	160 (72)	314 (70)
Small lymphocytic lymphoma	2 (3)	-	-	-	-	-	-
Immunocytoma /lymphoplasmacytic	2 (3)	33 (12)	39 (14)	72 (13)	5 (2)	6 (3)	11 (2)
Marginal zones	4 (6)	38 (14)	31 (11)	69 (13)	28 (13)	18 (8)	46 (10)
Mantle cell	10 (14)	50 (18)	52 (19)	102 (19)	36 (16)	38 (17)	74 (17)
分類不能又は不明	0 (0)	7 (3)	7 (3)	14 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
症状							
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）	2 (3)	43 (16)	36 (13)	79 (14)	-	-	-
B 症状（発熱）	0 (0)	7 (3)	3 (1)	10 (2)	-	-	-
B 症状（盗汗）	3 (4)	89 (32)	55 (20)	144 (26)	-	-	-
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、11-3、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

（2）　参考資料とした試験

参考資料とした試験の対象は再発難治例であり、評価資料で対象とした未治療例とはベースライン時における種々の特性値が異なるため、記載しない。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

治験薬との因果関係を問わない又は因果関係を否定できない有害事象発現率と、重症度別の有害事象発現率について要約した。

有害事象の重症度判定は、NHL 1-2003 試験では WHO 基準を使用し、C18083/3064/NL/MN 試験では NCI-CTCAE v3.0、2011002 試験では CTCAE v4.0-JCOG を使用した。また、以下の集計は有害事象が多数発現する疾患分野であることから、いずれかの群における発現率が「10%以上」を基本的な下限値の目安とした。

（1）　日本人における BR 療法と本剤単独療法において発現した有害事象

1）　2011002 試験

治験期間中に発現した有害事象は、全例 69 例に認められた。比較的よくみられる有害事象として定義した、発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-1 に示した。

最も発現頻度の高い有害事象は、白血球数減少（100.0%）、リンパ球数減少（97.1%）、好中球数減少（94.2%）、CD4 リンパ球減少（92.8%）、悪心（66.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は全例に認められた。Grade 4 の主な有害事象は、リンパ球数減少（89.9%）、CD4 リンパ球減少（49.3%）、好中球数減少（49.3%）であった（表 2.7.4.2-2）。

2）　国内第 I/II 相試験（2006001 試験及び 2007002 試験併合；参考資料）

2006001 試験及び 2007002 試験では、本剤を投与された全例 78 例に有害事象が認められた。発現頻度が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-1 に示した。最も発現頻度の高い有害事象は、白血球数減少（97.4%）、リンパ球数減少（92.3%）、好中球数減少（87.2%）、悪心（87.2%）、血小板数減少（76.9%）であった。

2006001 試験及び 2007002 試験では、Grade 3 以上の有害事象は全例に認められた（表 2.7.4.2-3：初回承認時資料　表 2.7.4.2-1 の再掲）。

Grade 4 の主な有害事象は、リンパ球数減少（67.9%）、好中球数減少（43.6%）、CD4 リンパ球減少（33.3%）、白血球数減少（10.3%）、血小板数減少（5.1%）であった（表 2.7.4.2-2）。

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合）

解析対象集団：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	2011002 試験 (評価資料)		2006001 試験+2007002 試験 (参考資料)	
		因果関係を問わない	因果関係が否定できない	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
対象例数		69		78	
発現例数		69(100.0)	69(100.0)	78(100.0)	78(100.0)
血液およびリンパ系障害		24(34.8)	24(34.8)	2(2.6)	2(2.6)
	貧血	24(34.8)	24(34.8)	2(2.6)	2(2.6)
胃腸障害		63(91.3)	61(88.4)	73(93.6)	73(93.6)
	腹部不快感	1(1.4)	1(1.4)	8(10.3)	8(10.3)
	便秘	45(65.2)	43(62.3)	37(47.4)	37(47.4)
	下痢	11(15.9)	8(11.6)	20(25.6)	18(23.1)
	悪心	46(66.7)	46(66.7)	68(87.2)	67(85.9)
	口内炎	15(21.7)	14(20.3)	14(17.9)	14(17.9)
	嘔吐	13(18.8)	13(18.8)	32(41.0)	32(41.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		54(78.3)	54(78.3)	60(76.9)	60(76.9)
	疲労	6(8.7)	6(8.7)	31(39.7)	31(39.7)
	注射部位疼痛	8(11.6)	8(11.6)	1(1.3)	1(1.3)
	注射部位反応	8(11.6)	7(10.1)	17(21.8)	17(21.8)
	倦怠感	37(53.6)	37(53.6)	21(26.9)	21(26.9)
	発熱	17(24.6)	16(23.2)	27(34.6)	27(34.6)
感染症および寄生虫症		14(20.3)	9(13.0)	11(14.1)	10(12.8)
	鼻咽頭炎	14(20.3)	9(13.0)	11(14.1)	10(12.8)
傷害、中毒および処置合併症		28(40.6)	28(40.6)	0(0.0)	0(0.0)
	注入に伴う反応	28(40.6)	28(40.6)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		69(100.0)	69(100.0)	78(100.0)	78(100.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(26.1)	18(26.1)	30(38.5)	28(35.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(31.9)	22(31.9)	32(41.0)	30(38.5)
	血中アルブミン減少	5(7.2)	5(7.2)	8(10.3)	8(10.3)
	血中ビリルビン増加	3(4.3)	3(4.3)	8(10.3)	8(10.3)
	血中クレアチニン増加	5(7.2)	4(5.8)	18(23.1)	18(23.1)
	血中免疫グロブリンA減少	21(30.4)	21(30.4)	25(32.1)	24(30.8)
	血中免疫グロブリンG減少	21(30.4)	21(30.4)	24(30.8)	23(29.5)
	血中免疫グロブリンM減少	32(46.4)	32(46.4)	35(44.9)	34(43.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	22(31.9)	21(30.4)	40(51.3)	39(50.0)
	Ｃ－反応性蛋白増加	18(26.1)	15(21.7)	38(48.7)	37(47.4)
	ＣＤ４リンパ球減少	64(92.8)	64(92.8)	54(69.2)	54(69.2)
	ＣＤ４／ＣＤ８比減少	0(0.0)	0(0.0)	9(11.5)	9(11.5)
	心電図ＱＴ延長	2(2.9)	2(2.9)	8(10.3)	7(9.0)
	好酸球数増加	11(15.9)	11(15.9)	6(7.7)	6(7.7)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(21.7)	15(21.7)	17(21.8)	15(19.2)
	ヘモグロビン減少	7(10.1)	7(10.1)	54(69.2)	54(69.2)
	リンパ球数減少	67(97.1)	67(97.1)	72(92.3)	72(92.3)
	好中球数減少	65(94.2)	65(94.2)	68(87.2)	68(87.2)
	好中球数増加	9(13.0)	2(2.9)	2(2.6)	1(1.3)
	血小板数減少	38(55.1)	38(55.1)	60(76.9)	60(76.9)
	総蛋白減少	8(11.6)	8(11.6)	19(24.4)	19(24.4)

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合）（続き）

解析対象集団：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	2011002 試験 (評価資料)		2006001 試験+2007002 試験 (参考資料)	
		因果関係を問わない	因果関係が否定できない	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
対象例数		69		78	
	赤血球数減少	9(13.0)	9(13.0)	54(69.2)	54(69.2)
	体重減少	9(13.0)	8(11.6)	26(33.3)	26(33.3)
	白血球数減少	69(100.0)	69(100.0)	76(97.4)	76(97.4)
	血中アルカリホスファターゼ増加	13(18.8)	13(18.8)	13(16.7)	12(15.4)
代謝および栄養障害		30(43.5)	30(43.5)	51(65.4)	51(65.4)
	食欲減退	30(43.5)	30(43.5)	51(65.4)	51(65.4)
神経系障害		22(31.9)	21(30.4)	35(44.9)	34(43.6)
	味覚異常	13(18.8)	12(17.4)	19(24.4)	19(24.4)
	頭痛	12(17.4)	12(17.4)	23(29.5)	22(28.2)
精神障害		19(27.5)	9(13.0)	10(12.8)	6(7.7)
	不眠症	19(27.5)	9(13.0)	10(12.8)	6(7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3(4.3)	3(4.3)	8(10.3)	6(7.7)
	咳嗽	3(4.3)	3(4.3)	8(10.3)	6(7.7)
皮膚および皮下組織障害		37(53.6)	34(49.3)	36(46.2)	34(43.6)
	そう痒症	13(18.8)	12(17.4)	9(11.5)	9(11.5)
	発疹	29(42.0)	27(39.1)	31(39.7)	29(37.2)
	斑状丘疹状皮疹	7(10.1)	7(10.1)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害		34(49.3)	34(49.3)	37(47.4)	37(47.4)
	静脈炎	4(5.8)	4(5.8)	24(30.8)	24(30.8)
	血管痛	11(15.9)	11(15.9)	21(26.9)	21(26.9)
	血管炎	20(29.0)	20(29.0)	0(0.0)	0(0.0)

引用：総括報告書（2011002 試験）表 12-7 表 14-31、トレアキシン点滴静注用 100mg 申請資料(平成 21 年 10 月 30 日申請) 2.7.4 表 2.7.4.2-1、2.7.4.2-2

表 2.7.4.2-2 重症度別の有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合）

解析対象集団：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	2011002 試験 (評価資料)			2006001 試験+2007002 試験 (参考資料)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
対象例数		69			78		
発現例数		69(100.0)	3(4.3)	66(95.7)	78(100.0)	7(9.0)	67(85.9)
血液およびリンパ系障害		24(34.8)	3(4.3)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
	貧血	24(34.8)	3(4.3)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害		63(91.3)	1(1.4)	0(0.0)	73(93.6)	3(3.8)	0(0.0)
	腹部不快感	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	45(65.2)	0(0.0)	0(0.0)	37(47.4)	0(0.0)	0(0.0)
	下痢	11(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	20(25.6)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	46(66.7)	1(1.4)	0(0.0)	68(87.2)	0(0.0)	0(0.0)
	口内炎	15(21.7)	0(0.0)	0(0.0)	14(17.9)	0(0.0)	0(0.0)
	嘔吐	13(18.8)	1(1.4)	0(0.0)	32(41.0)	3(3.8)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		54(78.3)	1(1.4)	0(0.0)	60(76.9)	0(0.0)	0(0.0)
	疲労	6(8.7)	1(1.4)	0(0.0)	31(39.7)	0(0.0)	0(0.0)
	注射部位疼痛	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
	注射部位反応	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	17(21.8)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	37(53.6)	0(0.0)	0(0.0)	21(26.9)	0(0.0)	0(0.0)
	発熱	17(24.6)	0(0.0)	0(0.0)	27(34.6)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症		14(20.3)	0(0.0)	0(0.0)	11(14.1)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻咽頭炎	14(20.3)	0(0.0)	0(0.0)	11(14.1)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		28(40.6)	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	注入に伴う反応	28(40.6)	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		69(100.0)	3(4.3)	66(95.7)	78(100.0)	7(9.0)	67(85.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(26.1)	2(2.9)	0(0.0)	30(38.5)	2(2.6)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(31.9)	2(2.9)	0(0.0)	32(41.0)	1(1.3)	0(0.0)
	血中アルブミン減少	5(7.2)	0(0.0)	0(0.0)	8(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
	血中ビリルビン増加	3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	5(7.2)	0(0.0)	0(0.0)	18(23.1)	0(0.0)	0(0.0)
	血中免疫グロブリンA減少	21(30.4)	0(0.0)	0(0.0)	25(32.1)	0(0.0)	0(0.0)
	血中免疫グロブリンG減少	21(30.4)	0(0.0)	0(0.0)	24(30.8)	0(0.0)	0(0.0)
	血中免疫グロブリンM減少	32(46.4)	0(0.0)	0(0.0)	35(44.9)	0(0.0)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	22(31.9)	0(0.0)	0(0.0)	40(51.3)	1(1.3)	0(0.0)
	C－反応性蛋白増加	18(26.1)	0(0.0)	0(0.0)	38(48.7)	1(1.3)	0(0.0)
	CD４リンパ球減少	64(92.8)	29(42.0)	34(49.3)	54(69.2)	24(30.8)	26(33.3)
	CD４／CD８比減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(11.5)	0(0.0)	0(0.0)
	心電図ＱＴ延長	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	8(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
	好酸球数増加	11(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.7)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(21.7)	1(1.4)	0(0.0)	17(21.8)	4(5.1)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	7(10.1)	0(0.0)	0(0.0)	54(69.2)	2(2.6)	2(2.6)
	リンパ球数減少	67(97.1)	5(7.2)	62(89.9)	72(92.3)	18(23.1)	53(67.9)
	好中球数減少	65(94.2)	25(36.2)	34(49.3)	68(87.2)	19(24.4)	34(43.6)
	好中球数増加	9(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数減少	38(55.1)	3(4.3)	2(2.9)	60(76.9)	7(9.0)	4(5.1)
	総蛋白減少	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)	19(24.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.2-2 重症度別の有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、2011002 試験、2006001 試験及び 2007002 試験併合）（続き）

解析対象集団：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	2011002 試験 (評価資料)			2006001 試験+2007002 試験 (参考資料)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
対象例数		69			78		
	赤血球数減少	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (69.2)	2 (2.6)	0 (0.0)
	体重減少	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (33.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
	白血球数減少	69 (100.0)	45 (65.2)	12 (17.4)	76 (97.4)	41 (52.6)	8 (10.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	13 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (16.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		30 (43.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	51 (65.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	食欲減退	30 (43.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	51 (65.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
神経系障害		22 (31.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (44.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	13 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (24.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	12 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (29.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		19 (27.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	10 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	19 (27.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	10 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		37 (53.6)	4 (5.8)	0 (0.0)	36 (46.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
	そう痒症	13 (18.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	9 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	29 (42.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	31 (39.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
	斑状丘疹状皮疹	7 (10.1)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		34 (49.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (47.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	静脈炎	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (30.8)	2 (2.6)	0 (0.0)
	血管痛	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管炎	20 (29.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用：総括報告書（2011002 試験）表 14-28、初回承認時資料 表 2.7.4.2-2

表 2.7.4.2-3 有害事象（10%以上）

（2006001 試験及び 2007002 試験併合データ）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	発現例数	発現件数	grade(例数) <1	1	2	3	4	5	発現頻度(%) grade <1-5	grade 3-5
対象例数		78									
発現例数		78	2703	0	0	0	10	68	0	100.0	100.0
胃腸障害		73	423	0	34	35	4	0	0	93.6	5.1
	便秘	37	50	0	31	6	0	0	0	47.4	0.0
	下痢	20	30	0	15	5	0	0	0	25.6	0.0
	悪心	68	197	0	39	29	0	0	0	87.2	0.0
	胃不快感	8	11	0	6	2	0	0	0	10.3	0.0
	口内炎	14	16	0	11	3	0	0	0	17.9	0.0
	嘔吐	32	81	0	15	14	3	0	0	41.0	3.8
全身障害及び投与局所様態		62	209	1	40	21	0	0	0	79.5	0.0
	疲労	31	57	0	26	5	0	0	0	39.7	0.0
	注射部位反応	19	25	0	16	3	0	0	0	24.4	0.0
	倦怠感	21	40	0	18	3	0	0	0	26.9	0.0
	発熱	27	48	6	15	6	0	0	0	34.6	0.0
感染症及び寄生虫症		25	35	0	16	4	5	0	0	32.1	6.4
	鼻咽頭炎	11	12	0	10	1	0	0	0	14.1	0.0
臨床検査		78	1505	0	1	3	7	67	0	100.0	94.9
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30	55	0	23	5	2	0	0	38.5	2.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32	56	0	27	4	1	0	0	41.0	1.3
	血中アルブミン減少	8	16	0	8	0	0	0	0	10.3	0.0
	血中ビリルビン増加	8	15	0	5	3	0	0	0	10.3	0.0
	血中クレアチニン増加	18	40	0	17	1	0	0	0	23.1	0.0
	血中免疫グロブリンA減少	25	26	0	25	0	0	0	0	32.1	0.0
	血中免疫グロブリンG減少	24	28	0	24	0	0	0	0	30.8	0.0
	血中免疫グロブリンM減少	35	36	0	35	0	0	0	0	44.9	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	40	70	0	38	1	1	0	0	51.3	1.3
	Ｃ－反応性蛋白増加	38	79	0	34	3	1	0	0	48.7	1.3
	ＣＤ４リンパ球減少	54	54	0	0	4	24	26	0	69.2	64.1
	ＣＤ４／ＣＤ８比減少	9	10	0	9	0	0	0	0	11.5	0.0
	心電図ＱＴ延長	8	13	0	7	1	0	0	0	10.3	0.0
	γ-グルタミル・トランスフェラーゼ増加	17	24	0	12	1	4	0	0	21.8	5.1

表 2.7.4.2-3 有害事象（10%以上）
2006001 試験及び 2007002 試験併合データ）（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver 11.1) SOC	PT	発現例数	発現件数	grade(例数) <1	1	2	3	4	5	発現頻度(%) grade <1-5	grade 3-5
対象例数		78									
発現例数		78	2703	0	0	0	10	68	0	100.0	100.0
臨床検査（続き）		78	1505	0	1	3	7	67	0	100.0	94.9
	ヘモグロビン減少	54	92	0	30	20	2	2	0	69.2	5.1
	リンパ球数減少	72	192	0	0	1	18	53	0	92.3	91.0
	好中球数減少	68	147	0	2	13	19	34	0	87.2	67.9
	血小板数減少	60	120	0	36	13	7	4	0	76.9	14.1
	総蛋白減少	19	40	0	19	0	0	0	0	24.4	0.0
	赤血球数減少	54	88	0	41	11	2	0	0	69.2	2.6
	体重減少	26	34	0	19	6	1	0	0	33.3	1.3
	白血球数減少	76	170	0	7	20	41	8	0	97.4	62.8
	血中アルカリホスファターゼ増加	13	23	0	12	0	1	0	0	16.7	1.3
代謝及び栄養障害		51	140	0	30	19	2	0	0	65.4	2.6
	食欲不振	51	131	0	30	19	2	0	0	65.4	2.6
神経系障害		38	86	0	30	8	0	0	0	48.7	0.0
	味覚異常	19	24	0	14	5	0	0	0	24.4	0.0
	頭痛	23	46	0	20	3	0	0	0	29.5	0.0
精神障害		12	20	0	12	0	0	0	0	15.4	0.0
	不眠症	10	13	0	10	0	0	0	0	12.8	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		26	40	0	21	4	1	0	0	33.3	1.3
	咳嗽	8	11	0	8	0	0	0	0	10.3	0.0
皮膚及び皮下組織障害		45	75	0	20	23	2	0	0	57.7	2.6
	そう痒症	9	13	0	8	1	0	0	0	11.5	0.0
	発疹	31	40	0	9	21	1	0	0	39.7	1.3
血管障害		42	79	0	29	10	3	0	0	53.8	3.8
	静脈炎	24	30	0	13	9	2	0	0	30.8	2.6
	血管障害	21	33	0	21	0	0	0	0	26.9	0.0

引用：初回承認時資料 表 2.7.4.2-1

3）　日本人における BR 療法と本剤単独療法における有害事象の比較

BR 療法を実施した 2011002 試験と本剤を単剤投与した 2006001 試験及び 2007002 試験のいずれかで 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-1 に示すに示す（表 2.7.4.2-3。単剤投与に比べ併用投与で発現率が高かった主な有害事象は、CD4 リンパ球減少（単剤投与 69.2%、併用投与 92.8%）、倦怠感（単剤投与 26.9%、併用投与 53.6%）、注入に伴う反応（単剤投与 0%、併用投与 40.6%）であった。

（2） BR 療法と対照療法における有害事象の比較

1） NHL 1-2003 試験

治験期間中に発現した有害事象は、両治療群とも 99%以上（BR 群：265/267 例、R-CHOP 群：250/252 例）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。最も発現頻度の高い有害事象は、BR 群では白血球数減少（82%）、顆粒球数減少（54%）、嘔吐（42%）、ヘモグロビン減少（38%）、血小板数減少（28%）、R-CHOP 群で白血球数減少（90%）、顆粒球数減少（72%）、脱毛症（71%）、ヘモグロビン減少（58%）、嘔吐（46%）であった。

BR 群に比べ R-CHOP 群で 10%以上高い発現を認めた有害事象は、脱毛症（R-CHOP 群 vs BR 群：71% vs 16%）、末梢性感覚ニューロパチー（R-CHOP 群 vs BR 群：31% vs 9%）、ヘモグロビン減少（R-CHOP 群 vs BR 群：58% vs 38%）、顆粒球数減少（R-CHOP 群 vs BR 群：72% vs 54%）、口内炎（R-CHOP 群 vs BR 群：25% vs 7%）であった。

また、R-CHOP 群に比べ BR 群で 10%以上高い発現を認めた有害事象は、発疹（R-CHOP 群 vs BR 群：16% vs 27%）、過敏症（R-CHOP 群 vs BR 群：8% vs 18%）であった。

Grade 3 又は 4（WHO 基準の重症度分類）の有害事象は、BR 群で 66%（175/267 例）、R-CHOP 群で 89%（224/252 例）に認められた（表 2.7.6.1-26）。

発現率 10%以上の有害事象のうち、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、BR 群で白血球数減少（36%）、顆粒球数減少（24%）、血小板数減少（7%）、発熱（6%）、R-CHOP 群で、白血球数減少（70%）、顆粒球数減少（63%）、脱毛症（37%）、血小板数減少、ヘモグロビン減少（各 5%）、発熱（5%）であった（表 2.7.4.2-5）。

発現率に 20%以上の差が認められた Grade 4 の有害事象は、白血球数減少（R-CHOP 群 vs BR 群：28% vs 5%）、顆粒球数減少（R-CHOP 群 vs BR 群：38% vs 8%）であった（表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-4 有害事象の発現例数（%）
（発現率 10%以上、NHL 1-2003 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 13.0)		発現例数 (%)			
SOC	PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない [a)]	
		R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
発現例数		250 (>99)	265 (>99)	249 (99)	263 (99)
胃腸障害					
	下痢	40 (16)	41 (15)	36 (14)	36 (13)
	口内炎	63 (25)	20 (7)	63 (25)	18 (7)
	嘔吐	115 (46)	113 (42)	115 (46)	109 (41)
全身障害および投与局所様態					
	疲労	31 (12)	42 (16)	31 (12)	40 (15)
	発熱	56 (22)	56 (21)	52 (21)	55 (21)
免疫系障害					
	過敏症	21 (8)	48 (18)	19 (8)	46 (17)
感染症および寄生虫症					
	細菌感染	54 (21)	36 (13)	50 (20)	32 (12)
臨床検査					
	血中クレアチニン増加	24 (10)	27 (10)	21 (8)	23 (9)
	顆粒球数減少	182 (72)	145 (54)	182 (72)	145 (54)
	ヘモグロビン減少	145 (58)	101 (38)	145 (58)	96 (36)
	血小板数減少	77 (31)	75 (28)	77 (31)	73 (27)
	白血球数減少	228 (90)	218 (82)	228 (90)	218 (82)
	トランスアミナーゼ上昇	44 (17)	60 (22)	41 (16)	59 (22)
	血中アルカリホスファターゼ増加	19 (8)	27 (10)	15 (6)	25 (9)
神経系障害					
	末梢性感覚ニューロパチー	78 (31)	24 (9)	77 (31)	20 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
	肺障害	40 (16)	29 (11)	35 (14)	26 (10)
皮膚および皮下組織障害					
	脱毛症	179 (71)	43 (16)	179 (71)	42 (16)
	発疹	40 (16)	71 (27)	38 (15)	65 (24)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Summary 15.17.1、15.19

a) 有害事象の因果関係の判断基準：因果関係は、「definitely related」、「possibly related」、「definitely not related」の 3 段階で評価され、「definitely related」、「possibly related」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

表 2.7.4.2-5 重症度別の有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、NHL 1-2003 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 13.0)		発現例数 (%)					
SOC	PT	R-CHOP (N=252)			BR (N=267)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発現例数		250 (>99)	65 (26)	159 (63)	265 (>99)	53 (20)	122 (46)
胃腸障害							
	下痢	40 (16)	4 (2)	3 (1)	41 (15)	5 (2)	2 (<1)
	口内炎	63 (25)	8 (3)	0 (0)	20 (7)	3 (1)	1 (<1)
	嘔吐	115 (46)	9 (4)	2 (<1)	113 (42)	5 (2)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態							
	疲労	31 (12)	1 (<1)	0 (0)	42 (16)	0 (0)	0 (0)
	発熱	56 (22)	5 (2)	7 (3)	56 (21)	5 (2)	10 (4)
免疫系障害							
	過敏症	21 (8)	2 (<1)	3 (1)	48 (18)	5 (2)	2 (<1)
感染症および寄生虫症							
	細菌感染	54 (21)	4 (2)	3 (1)	36 (13)	6 (2)	4 (1)
臨床検査							
	血中クレアチニン増加	24 (10)	0 (0)	1 (<1)	27 (10)	0 (0)	0 (0)
	顆粒球数減少	182 (72)	62 (25)	96 (38)	145 (54)	44 (16)	21 (8)
	ヘモグロビン減少	145 (58)	10 (4)	3 (1)	101 (38)	6 (2)	1 (<1)
	血小板数減少	77 (31)	11 (4)	4 (2)	75 (28)	14 (5)	4 (1)
	白血球数減少	228 (90)	106 (42)	71 (28)	218 (82)	82 (31)	13 (5)
	トランスアミナーゼ上昇	44 (17)	1 (<1)	1 (<1)	60 (22)	3 (1)	1 (<1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	19 (8)	0 (0)	1 (<1)	27 (10)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害							
	末梢性感覚ニューロパチー	78 (31)	6 (2)	0 (0)	24 (9)	3 (1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
	肺障害	40 (16)	7 (3)	3 (1)	29 (11)	3 (1)	4 (1)
皮膚および皮下組織障害							
	脱毛症	179 (71)	74 (29)	20 (8)	43 (16)	10 (4)	1 (<1)
	発疹	40 (16)	2 (<1)	0 (0)	71 (27)	2 (<1)	1 (<1)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 71、72

2）　C18083/3064/NL/ MN 試験

治験期間中に発現した有害事象は、BR 群 100%（221/221 例）、R-CHOP/R-CVP 群（対照群）99%以上（213/215 例）に認められた。両治療群のいずれかで 10%以上の発現率を認めた有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。

最も発現頻度の高い有害事象は、BR 群では悪心（63%）、疲労（51%）、好中球減少症（34%）、便秘（29%）、嘔吐（27%）、注入に伴う反応（24%）、頭痛（22%）、下痢（21%）であり、対照群では、疲労（50%）、悪心（47%）、便秘（42%）、好中球減少症（40%）、脱毛症（34%）、末梢性ニューロパチー（24%）、下痢（23%）、不眠症（22%）、頭痛（21%）、注入に伴う反応（21%）であった。

BR 群に比べ対照群で 10%以上高い発現を認めた有害事象は、脱毛症（対照群 vs BR 群、以下同じ：34% vs 4%）、末梢性ニューロパチー（24% vs 4%）、便秘（42% vs 29%）であった。

また、対照群に比べ BR 群で 10%以上高い発現を認めた有害事象は、悪心（47% vs 63%）、嘔吐（13% vs 27%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、BR 群で 56 %（124/221 例）、対照群で 59%（126/215 例）に認められた。発現率 10%以上の有害事象のうち、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、BR 群では好中球減少症（28%）、注入に伴う反応（6%）、白血球減少症（5%）、R-CHOP 群では好中球減少症（36%）、白血球減少症（9%）であった（表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 15.0)		発現例数 (%)			
SOC	PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない [b]	
		BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
発現例数		221 (100)	213 (>99)	209 (95)	NAV
血液およびリンパ系障害					
	貧血	31 (14)	29 (13)	29 (13)	NAV
	白血球減少症	21 (10)	22 (10)	20 (9)	NAV
	好中球減少症	76 (34)	85 (40)	72 (33)	NAV
	血小板減少症	29 (13)	13 (6)	26 (12)	NAV
胃腸障害					
	腹痛	25 (11)	27 (13)	6 (3)	NAV
	便秘	65 (29)	90 (42)	43 (19)	NAV
	下痢	46 (21)	50 (23)	31 (14)	NAV
	消化不良	23 (10)	26 (12)	18 (8)	NAV
	悪心	139 (63)	102 (47)	124 (56)	NAV
	嘔吐	60 (27)	28 (13)	48 (22)	NAV
一般・全身障害および投与部位の状態					
	悪寒	25 (11)	11 (5)	10 (5)	NAV
	疲労	113 (51)	107 (50)	96 (43)	NAV
	粘膜の炎症	12 (5)	26 (12)	9 (4)	NAV
	末梢性浮腫	19 (9)	23 (11)	4 (2)	NAV
	発熱	37 (17)	28 (13)	23 (10)	NAV
免疫系障害					
	薬物過敏症	24 (11)	8 (4)	0 (0)	NAV
感染症および寄生虫症					
	上気道感染	22 (10)	17 (8)	6 (3)	NAV
傷害、中毒および処置合併症					
	注入に伴う反応	52 (24)	45 (21)	8 (4)	NAV
代謝および栄養障害					
	食欲減退	42 (19)	26 (12)	33 (15)	NAV
筋骨格系および結合組織障害					
	関節痛	28 (13)	32 (15)	7 (3)	NAV
	背部痛	23 (10)	27 (13)	3 (1)	NAV
神経系障害					
	浮動性めまい	18 (8)	21 (10)	12 (5)	NAV
	味覚異常	28 (13)	25 (12)	27 (12)	NAV
	頭痛	48 (22)	45 (21)	23 (10)	NAV
	末梢性ニューロパチー	9 (4)	51 (24)	7 (3)	NAV
	錯感覚	7 (3)	25 (12)	4 (2)	NAV
精神障害					
	不眠症	37 (17)	47 (22)	13 (6)	NAV
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
	咳嗽	34 (15)	34 (16)	5 (2)	NAV
	呼吸困難	17 (8)	26 (12)	3 (1)	NAV

表 2.7.4.2-6 有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 15.0)		発現例数 (%)			
SOC	PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない [b]	
		BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
皮膚および皮下組織障害					
	脱毛症	8 (4)	74 (34)	8 (4)	NAV
	そう痒症	22 (10)	10 (5)	15 (7)	NAV
	発疹	33 (15)	17 (8)	15 (7)	NAV

引用：総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 64、68、Summary 15.25.4.1

a) 対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）群では、因果関係の集計を行わなかった。

b) 因果関係の判断基準：因果関係は、「Not Related」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」、「Definite」の 5 段階で評価され、「Possible」、「Probable」、「Definite」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

NAV：:該当なし

表 2.7.4.2-7 重症度別の有害事象の発現例数（%）

（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 15.0)		発現例数 (%)					
SOC	PT	BR (N=221)			R-CHOP/R-CVP (N=215)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発現例数		221 (100)	77 (35)	47 (21)	213 (>99)	66 (31)	60 (28)
血液およびリンパ系障害							
	貧血	31 (14)	2 (<1)	1 (<1)	29 (13)	2 (<1)	2 (<1)
	白血球減少症	21 (10)	7 (3)	3 (1)	22 (10)	11 (5)	8 (4)
	好中球減少症	76 (34)	27 (12)	34 (15)	85 (40)	26 (12)	52 (24)
	血小板減少症	29 (13)	7 (3)	1 (<1)	13 (6)	4 (2)	2 (<1)
胃腸障害							
	腹痛	25 (11)	1 (<1)	1 (<1)	27 (13)	6 (3)	0 (0)
	便秘	65 (29)	0 (0)	0 (0)	90 (42)	3 (1)	0 (0)
	下痢	46 (21)	2 (<1)	0 (0)	50 (23)	1 (<1)	0 (0)
	消化不良	23 (10)	0 (0)	0 (0)	26 (12)	1 (<1)	0 (0)
	悪心	139 (63)	4 (2)	0 (0)	102 (47)	0 (0)	0 (0)
	嘔吐	60 (27)	7 (3)	0 (0)	28 (13)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	悪寒	25 (11)	2 (<1)	0 (0)	11 (5)	0 (0)	0 (0)
	疲労	113 (51)	8 (4)	0 (0)	107 (50)	3 (1)	0 (0)
	粘膜の炎症	12 (5)	0 (0)	0 (0)	26 (12)	1 (<1)	0 (0)
	末梢性浮腫	19 (9)	0 (0)	0 (0)	23 (11)	1 (<1)	0 (0)
	発熱	37 (17)	2 (<1)	0 (0)	28 (13)	0 (0)	0 (0)
免疫系障害							
	薬物過敏症	24 (11)	5 (2)	0 (0)	8 (4)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症							
	上気道感染	22 (10)	1 (<1)	0 (0)	17 (8)	1 (<1)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症							
	注入に伴う反応	52 (24)	13 (6)	0 (0)	45 (21)	8 (4)	0 (0)
代謝および栄養障害							
	食欲減退	42 (19)	0 (0)	0 (0)	26 (12)	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.4.2-7 重症度別の有害事象の発現例数（%）
（発現率 10%以上、C18083/3064/NL/MN 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名 (MedDRA/J Ver 15.0)		発現例数 (%)					
SOC	PT	BR (N=221)			R-CHOP/R-CVP (N=215)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発現例数		221 (100)	77 (35)	47 (21)	213 (>99)	66 (31)	60 (28)
筋骨格系および結合組織障害							
	関節痛	28 (13)	1 (<1)	0 (0)	32 (15)	1 (<1)	0 (0)
	背部痛	23 (10)	0 (0)	0 (0)	27 (13)	5 (2)	0 (0)
神経系障害							
	浮動性めまい	18 (8)	0 (0)	0 (0)	21 (10)	0 (0)	0 (0)
	味覚異常	28 (13)	0 (0)	0 (0)	25 (12)	0 (0)	0 (0)
	頭痛	48 (22)	1 (<1)	0 (0)	45 (21)	1 (<1)	0 (0)
	末梢性ニューロパチー	9 (4)	1 (<1)	0 (0)	51 (24)	1 (<1)	0 (0)
	錯感覚	7 (3)	0 (0)	0 (0)	25 (12)	0 (0)	0 (0)
精神障害							
	不眠症	37 (17)	0 (0)	0 (0)	47 (22)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
	咳嗽	34 (15)	1 (<1)	0 (0)	34 (16)	0 (0)	0 (0)
	呼吸困難	17 (8)	5 (2)	0 (0)	26 (12)	3 (1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害							
	脱毛症	8 (4)	0 (0)	0 (0)	74 (34)	1 (<1)	0 (0)
	そう痒症	22 (10)	0 (0)	0 (0)	10 (5)	0 (0)	0 (0)
	発疹	33 (15)	1 (<1)	0 (0)	17 (8)	0 (0)	0 (0)

引用：総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 64、Summary 15.25.2.1

2.7.4.2.1.2　　死亡

死亡例の詳細は 2.7.6 項　付録に記載した。死亡例一覧を 2.7.4.7 項付録に示す。

（1）　評価資料とした試験

2011002 試験において、死亡例は報告されていない。

NHL 1-2003 試験における治験期間中の死亡は、BR 群で 55/274 例（20%）、R-CHOP 群で 47/275 例（17%）であった（表 2.7.4.2-8）。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、BR 群で 4 例（心循環不全 1 例、心不全・持続性貧血 1 例、肺塞栓症 1 例、死因不明 1 例）、R-CHOP 群で 4 例（感染症 4 例）であった（表 2.7.4.2-9）。前述の死亡のうち、治験薬との因果関係が否定できない死亡は、BR 群の 2 例（心循環不全 1 例、心不全・持続性貧血 1 例）であった。

C18083/3064/NL/MN 試験における治験期間中の死亡は、BR 群で 12/224 例（5%）、R-CHOP/R-CVP 群で 9/223 例（4%）であった（表 2.7.4.2-8）。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、BR 群で 2 例（肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショック 1 例、心停止 1 例）、R-CHOP/R-CVP 群で 1 例（敗血症性ショック）であった（表 2.7.4.2-9）。

（2）　参考資料とした試験

国内で実施した 2006001 試験及び 2007002 試験において死亡例は報告されていない。

ただし、2006001 試験の重篤な有害事象として、120mg/m^2/日投与群の 1 例に本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患（Grade2）が認められ、当該症例は投与終了の約 5 ヵ月後（追跡期間終了の約 2 ヵ月後）に間質性肺炎により死亡した。

表 2.7.4.2-8 死亡例数（%）
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	死亡例数 (%)						
	2011002 試験	NHL 1-2003 試験			C18083/3064/NL/MN 試験		
	BR (N=69)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	合計 (N=519)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP (N=215)	合計 (N=436)
合計	**0**	**55 (20)**	**47 (17)[a]**	**102 (19)**	**12 (5)**	**9 (4)**	**21 (5)**
治療期間中又は最終投与後 30 日以内	0	4 (1)	7 (3)[a]	11 (2)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
最終投与から 30 日経過	0	51 (19)	40 (15)	91 (17)	10 (4)	8 (4)	18 (4)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 78、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験） Table 70
[a] R-CHOP 群に無作為割付けされたが投与前に死亡した 3 名の被験者を含む

表 2.7.4.2-9 治験薬最終投与後 30 日以内の死亡例一覧
（2011002 試験、NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

試験番号 投与群 症例番号	年齢 (歳)/ 性別	投与 サイクル	初回投与 からの 日数	最終投与 からの 日数	死因
2011002 試験	—	—	—	—	—
NHL 1-2003 試験					
BR					
0071_00316	7[redacted]/F	4	97	11	不明
0126_00226	6[redacted]/F	2	42	13	治験薬投与と関連のある有害事象（心循環不全）
0126_00737	5[redacted]/F	2	90	26	疾患及び治験薬投与と関連のない有害事象（肺塞栓症）
1231_00525	6[redacted]/M	2	52	22	治験薬投与と関連のある有害事象（心不全、持続性貧血）
R-CHOP					
0082_00513	7[redacted]/M	3	93	25	感染症（敗血症性ショック）
0107_00889	7[redacted]/F	3	66	19	感染症（敗血症）
0117_00248	6[redacted]/F	1	35	30	感染症（敗血症）
0196_00859	4[redacted]/F	1	20	15	感染症（アスペルギルス性肺炎）
C18083/3064/NL/MN 試験					
BR					
070001	6[redacted]/M	2	62	27	敗血症性ショック/呼吸不全/肺炎
002409	6[redacted]/F		134	13	心停止
R-CVP					
070303	7[redacted]/F	1	11	11	敗血症性ショック

引用：総括報告書（2011002 試験） 12.3 項、.総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 78、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 70 より抜粋

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の各症例の詳細は 2.7.6 項付録に記載した。また、重篤な有害事象を発現した症例一覧を 2.7.4.7 項付録に示す。

（1）　評価資料とした試験

2011002 試験における重篤な有害事象は、13%（9/69 例）に 10 件認められた。この 9 例のうち、複数例に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 4.3%（3/69 例）であった（2.7.6.3.6.4 項）。

NHL 1-2003 試験における重篤な有害事象は、BR 群で 38%（101/267 例）に認められた。主な重篤な有害事象は、BR 群では発熱が 4%、全身健康状態低下が 3%、悪寒、肺炎が各 2%であった（表 2.7.6.3-28）。

C18083/3064/NL/MN 試験における重篤な有害事象は、BR 群で 27%（60/221 例）に認められた。主な重篤な有害事象は、BR 群では注入に伴う反応が 4%、発熱性好中球減少症、肺炎が各 3%、発熱、好中球減少症、薬物過敏症が各 2%であった（表 2.7.6.2-25）。

（2）　参考資料とした試験

2006001 試験では 11%（1/9 例）に重篤な有害事象（間質性肺疾患）が認められた〔総括報告書（2006001 試験）表 12-11、12.3.2.2〕。

2007002 試験では 16%（11/69 例）に 20 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は、血小板数減少、発熱、AST 増加がそれぞれ 2 例 2 件、溶血性貧血、口腔内潰瘍形成、ウイルス性咽頭炎、ALT　増加、γ-GTP 増加、肝機能異常、血中 ALP 増加、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、左室機能不全、帯状疱疹、嘔吐、好中球減少性感染、発熱性好中球減少症がそれぞれ 1 例 1 件であった〔総括報告書（2007002 試験）表 14-32、12.3.2〕。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象、投与延期及び減量に至った有害事象、注目すべき重要な有害事象（感染症、二次性悪性腫瘍、骨髄抑制、脱毛症、心臓障害、血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇、腫瘍崩壊症候群）を検討した。

（1）　投与中止に至った有害事象

1）　評価資料とした試験

2011002 試験では、投与中止理由として報告された有害事象の発現はなかったが、次サイクルへの移行又は減量の規定による中止は安全性解析対象集団 69 例中 15 例（21.7%）、原疾患の進行による中止は 2 例（2.9%）、また、その他治験の継続が困難であると判断され中止した症例は 1 例（1.4%）であった［総括報告書（2011002 試験）12.6］。

NHL 1-2003 試験では、7/267 例（3%）が投与中止に至ったが、有害事象名は不明である。（表 2.7.4.2-10）。

C18083/3064/NL/MN 試験で投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（2 例）、心停止、イレウス、心嚢液貯留、肺の悪性新生物、注入に伴う反応、肉腫、γ-GTP 増加、脾腫及び血中乳酸脱水素酵素増加（各 1 例）であった（総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験） Table 73）。

なお、投与中止に至った有害事象の発現率を以下に示す（表 2.7.4.2-10）。

表 2.7.4.2-10 投与中止に至った有害事象の発現例数（%）
（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験、2011002 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	発現例数 (%)				
	NHL 1-2003 試験		C18083/3064/NL/MN 試験		2011002 試験
	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP (N=215)[a]	BR (N=69)
有害事象により治験薬の投与中止に至った症例	7 (3)	7 (3)	10 (5)	3 (1)	0 (0)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験） Table 81、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験） Table 62、総括報告書（2011002 試験） 表 10-1
[a] リツキシマブ単独投与例 1 例を含めた集計である。

2） 参考資料とした試験

2006001 試験では、投与中止理由として報告された有害事象の発現はなかった。

2007002 試験で治験終了（中止）に至った有害事象の内訳は、好中球数減少 9 例（13.0%）、血小板数減少 2 例（2.9%）、好中球数減少・白血球数減少 3 例（4.3%）、白血球数減少、肺炎、疲労・悪心、食欲不振・悪心・嘔吐、ALT　増加・AST 増加・発熱・嘔吐、心室性期外収縮がそれぞれ 1 例（1.4%）であった。なお、中止率は 29.0%（20/69 例）であった〔総括報告書（2007002 試験）表 14-34〕。

（2） 投与延期又は減量に至った有害事象

1） 評価資料とした試験

2011002 試験で投与延期又は減量に至った理由としての有害事象はなかった。

しかし、次サイクルへの移行基準に従い投与延期に至った症例は 54%（37/69 例）であり、治験薬の減量基準に従った症例は 12%（8/69 例）であった。治験薬の投与延期に至った主な理由は開始基準の「好中球数 1,000/mm^3 未満」であった。治験薬の減量に至った主な理由は減量基準の「好中球数 500/mm^3 未満」、「発熱性好中球減少症」であった（表 2.7.4.2-3）［総括報告書（2011002 試験）表 14-14～表 14-18］。

NHL 1-2003 試験で治験薬の投与延期に至った症例の割合は、BR 群で 39%（103/267 例）、R-CHOP 群で 40%（101/252 例）であった。また、治験薬の減量に至った症例の割合は、BR 群で 27%（73/267 例）、R-CHOP 群で 41%（104/252 例）であった。投与延期又は減量の原因となった有害事象は特定されなかったため、その内訳は不明である（表 2.7.4.2-11）。

C18083/3064/NL/MN 試験で治験薬の投与延期に至った症例の割合は、BR 群で 35%（77/221 例）、R-CHOP/R-CVP 群で 19%（41/215 例）であった。投与延期に至った主な有害事象の内訳は、BR 群で

は好中球減少症 39 例、血小板減少症 6 例、R-CHOP/R-CVP 群では好中球減少症 14 例であった。また、治験薬の減量に至った症例の割合は、BR 群で 22%（49/221 例）、R-CHOP/R-CVP 群で 29%（63/215 例）であった。減量に至った主な有害事象の内訳は、BR 群では好中球減少症 8 例、血小板減少症 3 例、発疹 2 例、注入に伴う反応 3 例、R-CHOP/R-CVP 群では末梢性ニューロパチー12 例、ニューロパチー11 例、好中球減少症 8 例であった（表 2.7.4.2-11）［総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 57、59、61］。

表 2.7.4.2-11 投与の変更に至った症例数（%）及びサイクル数（%）
（NHL 1-2003、C18083/3064/NL/MN、2011002 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	NHL 1-2003 試験		C18083/3064/NL/MN 試験		2011002 試験
	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP (N=215)[b]	BR (N=69)
投与延期又は減量に至った症例					
少なくとも 1 サイクルの投与延期	103 (39)	101 (40)	77 (35)	41 (19)	37 (54)
少なくとも 1 回の投与量変更	73 (27)	104 (41)	49 (22)	63 (29)	8 (12)
総投与サイクル数	1487 (100)	1413 (100)	1369 (100)	1377 (100)	300 (100)
少なくとも 1 回の投与量変更があったサイクル数[a]	91 (6)	139 (10)	64 (5)	85 (6)	8 (3)
少なくとも 1 サイクルの延期があったサイクル数	175 (12)	159 (11)	106 (8)	56 (4)	57 (19)

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験）Table 67、68、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 57、59、総括報告書（2011002 試験）表 12-5、表 14-14～表 14-18
[a] NHL 1-2003 試験においてはサイクル 1 での投与量調整も減量に含む。C18083/3064/NL/MN 試験試験においては、体表面積の変化による変更、並びに投与量の減量及び増量を含む（総括報告書 12.1 項参照）。
[b] リツキシマブ単独投与例 1 例を含めた集計である。

2） 参考資料とした試験

2007002 試験では、「延期あり」の症例数は、第 6 サイクルの 31.0%（9/29 例）、第 3 サイクルの 30.0%（15/50 例）であった。主な投与延期理由は、「好中球数：1,000/m^3 未満」、「Grade 3 以上の有害事象の持続」、「血小板数：75,000/mm^3 未満」、「ALT（GPT）：施設基準値の 5 倍以上」であった。

開始用量である 120 mg/m^2 から 90 mg/m^2 に減量した症例は 11 例（11/69 例、15.9%）、120 mg/m^2 から 90 mg/m^2 に減量後、さらに 60 mg/m^2 に減量した症例は 2 例（2/69 例、2.9%）であった。減量理由は、1 例の「血小板数：1,000/m^3 未満」を除く全例が「Grade 3 以上の有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断したため」であった〔総括報告書（2007002 試験）表 14-1~14-5〕。

（3） 注目すべき重要な有害事象

重要な有害事象として、骨髄抑制、感染症、二次性悪性腫瘍、脱毛症、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇に注目した。

1） 骨髄抑制

骨髄抑制は、本剤を含むアルキル化剤で共通にみられる既知の有害事象であり、さらに、リツキシマブ単独投与においても発現することが知られていることから注目した。

骨髄抑制は、SOC「血液およびリンパ系障害」（例：白血球減少症）及び SOC「臨床検査」（例：白血球数減少）を合わせて評価した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験では、骨髄抑制の有害事象は、100%（69/69 例）に認められ、主な内訳は、白血球減少、リンパ球数減少、好中球数減少、CD4 リンパ球減少、血小板数減少、貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、発熱性好中球減少症、好中球百分率減少であった（表 2.7.6.3-19）。

NHL 1-2003 試験では、白血球数減少、顆粒球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少が認められた（表 2.7.6.1-33）。

C18083/3064/NL/MN 試験では、骨髄抑制の有害事象は好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症が認められた（表 2.7.6.2-22）。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験において、主な有害事象は、白血球減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、CD4 リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少であった（表 2.7.4.7-8）。

2） 感染症

本剤及びリツキシマブともに、骨髄抑制作用があることが知られているため、感染症に罹患する可能性が高くなることが予測される。本項における感染症とは、感染症及び、発熱性好中球減少症及び不明熱（発熱）と定義した。

a) 評価資料とした試験

2011002 試験において、感染症は、60.9%（42/69 例）に認められ、そのうち主な有害事象は、発熱、鼻咽頭炎、上気道感染、発熱性好中球減少症、口腔カンジダ症、ウイルス感染であった（表 2.7.6.3-21）。

NHL 1-2003 試験において、感染症は、BR 群で 35%（93/267 例）に認められ、そのうち主な有害事象は、発熱、細菌感染、鼻咽頭炎、肺炎、帯状疱疹であった（表 2.7.6.1-30）。

C18083/3064/NL/MN 試験において、感染症は、BR 群では 54%（120/221 例）に認められ、そのうち主な有害事象は、発熱、上気道感染、尿路感染、肺炎、鼻咽頭炎、帯状疱疹、口腔ヘルペス、発熱性好中球減少症、気管支炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎であった（表 2.7.6.2-22、表 2.7.6.2-26）。

b) 参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験において、主な有害事象は、発熱、鼻咽頭炎、ヘルペスウイルス感染、膀胱炎、帯状疱疹、副鼻腔炎であった（表 2.7.4.7-8）。

3)　二次性悪性腫瘍

本剤はアルキル化剤としての薬理作用を有することから二次性悪性腫瘍の発症に注目した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験において、観察期間中に認められた二次性悪性腫瘍は、乳癌 1 例であった（表 2.7.6.3-22）。

NHL 1-2003 試験において、観察期間中の二次性悪性腫瘍は、BR 群で 7%（20/267 例）に認められた。前立腺癌、肺癌、悪性新生物、腎癌、扁平上皮癌、腺癌、B 細胞性リンパ腫、結腸癌、二次性リンパ腫、骨髄異形成症候群、新生物、食道腺癌、直腸癌、T 細胞性リンパ腫が発現したが、全て発現率は 2%以下であった（表 2.7.6.1-31）。

C18083/3064/NL/MN 試験において、観察期間中の二次性悪性腫瘍は、BR 群で 2%（5/221 例）に認められた。皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、肺の悪性新生物、悪性胸水、腎癌、肉腫が発現したが、全て発現率は 1%未満であった（表 2.7.6.2-22）。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験は再発難治例を対象としており、前治療歴を有するため検討しなかった。

4)　脱毛症

一般に、アルキル化剤はその薬理作用により、脱毛症を誘発する。脱毛は患者の社会的精神的ストレスが大きく、QOL へ影響を与える重要な有害事象と考え注目した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験では、脱毛症は 1 例（1%）に認められた（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、脱毛症は R-CHOP 群において BR 群より高頻度に発現した（R-CHOP 群：71%、BR 群：16%）（表 2.7.4.1-12）。Grade 3 又は 4（WHO 基準）の脱毛症は R-CHOP 群で 37%（94/252 例）、BR 群で 4%（11/267 例）であった。

C18083/3064/NL/MN 試験では、脱毛症は R-CHOP/R-CVP 群において BR 群より高頻度に発現した（R-CHOP/R-CVP 群：34%、BR 群：4%）（表 2.7.4.2-12）。Grade 3 又は 4［NCI-CTCAE（v3.0）基準］の脱毛症は R-CHOP/R-CVP 群で 1%未満（1/215 例）であり、BR 群では認められなかった（表 2.7.4.2-7）。

表 2.7.4.2-12 脱毛症の発現例数（%）
（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）

事象名 (MedDRA/J Ver 16.0) PT	発現例数（%）					
	NHL 1-2003 試験		C18083/3064/NL/MN 試験			
	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=221)	R-CHOP (N=99)	R-CVP (N=116)	R-CHOP/ R-CVP (N=215)[a]
脱毛症	43 (16)	179 (71)	8 (4)	50 (51)	24 (21)	74 (34)

引用：総括報告書（NHL 1-2003）Summary 15.17.1、総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Summary 15.25.1.1、Summary 15.25.1.2
[a] リツキシマブ単独投与例 1 例を含めた集計である。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験、2007002 試験では、脱毛症は認められなかった（表 2.7.4.7-8）。

5）　心臓障害

リツキシマブ及び本剤ともに、心機能に対する影響は既知であり、両薬剤を併用することによって、種類、発現頻度等に影響を及ぼす可能性があると予測されることから注目した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験では、「心臓障害」は、8.7%（6/69 例）に認められ、洞性徐脈 4.3%（3/69 例）、心室性不整脈及び心電図 QT 延長 2.9%（各 2 /69 例）、心房頻脈、心不全及び心電図 ST-T 部分異常が 1.4%（各 1 /69 例）であった。Grade 3 の有害事象は、心不全 1.4%（1 /69 例）であった（表 2.7.6.3-24）。

NHL 1-2003 試験では、「心臓障害」は、BR 群で 9%（24/267 例）に認められた（表 2.7.6.1-34）。発現率が 2%以上の事象は不整脈及び心障害であった。

C18083/3064/NL/MN 試験では、「心臓障害」は、BR 群で 7%（15/221 例）に認められた（表 2.7.6.2-22）。発現率が 2%以上の事象は動悸であった。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験では、「心臓障害」が 14.1%（11/78 例）に認められた。そのうち、主な有害事象は、心電図 QT 延長、動悸、脈拍異常、心室性期外収縮、洞性頻脈、左室機能不全であった（表 2.7.4.7-8）。

6）　腫瘍崩壊症候群

リツキシマブにおいて腫瘍崩壊症候群から急性腎不全や死亡に至る場合があることが知られており、本剤においても頻度不明ながら報告されていること、また、評価資料の 3 試験ともに GELF criteria に準じた選択基準を設定しているため、比較的高腫瘍量の患者が多く、腫瘍崩壊症候群の発現が懸念されることから注目した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験では、腫瘍崩壊症候群は 4.3%（3/69 例）に認められた（表 2.7.6.3-17）。重症度別では、Grade 3 が 1.4%（1 /69 例）、Grade 1 が 2.9%（2 /69 例）であった〔総括報告書（2011002 試験）Section 12.3.1.3.5〕。

NHL 1-2003 試験では、治験期間中に発現した腫瘍崩壊症候群は BR 群で認められなかった（表 2.7.6.1-25）。

C18083/3064/NL/MN 試験では、治験期間中の腫瘍崩壊症候群は、BR 群で 0.9%（2/221 例）認められた（表 2.7.6.2-22）。2 例とも Grade 3 であった [2.7.6.2.4.5.(7)項]。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験では、腫瘍崩壊症候群は認められなかった（表 2.7.4.7-8）。

7）　血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇

本剤は、肝臓で一次代謝を受けることから、血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇に注目した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験では、ALT 増加 26.1%（18/69 例）、AST 増加 31.9%（22/69 例）、血中ビリルビン増加 4.3%（3/69 例）であった（表 2.7.6.3-17）。

NHL 1-2003 試験では、BR 群でトランスアミナーゼ*上昇〔*:総括報告書(NHL 1-2003 試験)Summary 15.17.1、15.19〕が 22.5%(60/267 例)、血中ビリルビン増加が 4.9%(13/267 例)認められた(表 2.7.6.1-25)。

C18083/3064/NL/MN 試験では、BR 群で ALT 増加が 2.7%（6/221 例）、AST 増加が 1.4%（3/221 例）認められた。血中ビリルビン増加は、BR 群では認められなかった（表 2.7.6.2-22）。

b)　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験では、ALT 増加 38.5%（30/78 例）、AST 増加 41%（32/78 例）、血中ビリルビン増加 10.3%（8/78 例）に認められた（表 2.7.4.7-8）。

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象

発現率 10%以上の主な器官別大分類（SOC）別の有害事象（MedDRA SOC、頻度順）を以下に示す。

（1）　2011002 試験

臨床検査 100.0%、胃腸障害 92.8%、一般・全身障害および投与部位の状態 84.1%、皮膚および皮下組織障害 66.7%、代謝および栄養障害 56.5%、血管障害 53.6%、感染症および寄生虫症 49.3%、傷害、中毒および処置合併症 42.0%、血液およびリンパ系障害 40.6%、神経系障害 37.7%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 31.9%、精神障害 27.5%、筋骨格系および結合組織障害 24.6%、肝胆道系障害 14.5%であった（表 2.7.6.3-17）。

（2）　NHL 1-2003 試験

臨床検査 91.4%、胃腸障害 53.2%、全身障害および投与局所様態 49.4%、皮膚および皮下組織障害 40.4%、感染症および寄生虫症 28.8%、免疫系障害 19.1%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 19.1%、神経系障害 17.2%、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）15.4%、筋骨格系および結合組織障害 13.1%であった（表 2.7.6.1-25）。

（3）　C18083/3064/NL/MN 試験

胃腸障害 85.5%、一般・全身障害および投与部位の状態 69.7%、神経系障害 52.0%、皮膚および皮下組織障害 48.4%、感染症および寄生虫症 48.0%、血液およびリンパ系障害 46.6%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 40.7%、筋骨格系および結合組織障害 39.4%、傷害、中毒および処置合併症 31.2%、代謝および栄養障害 31.2%、精神障害 30.3%、臨床検査 20.4%、血管障害 16.7%、免疫系障害 16.3%、眼障害 11.8%であった（表 2.7.6.2-22）。

（4）　2006001 試験及び 2007002 試験

臨床検査 100%、胃腸障害 93.6%、全身障害および投与局所様態 79.5%、代謝および栄養障害 65.4%、皮膚および皮下組織障害 57.7%、血管障害 53.8%、神経系障害 48.7%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 33.3%、感染症および寄生虫症 32.1%、筋骨格系および結合組織障害 16.7%、精神障害 15.4%、心臓障害 14.1%、血液およびリンパ系障害 12.8%、眼障害 11.5%であった（表 2.7.4.7-8）。

（5）　まとめ

器官別大分類別では、2011002 試験、NHL 1-2003 試験 2006001 試験及び 2007002 試験では「臨床検査」が最も発現頻度が高く、次いで「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態／全身障害および投与局所様態」、「血液およびリンパ系障害」「皮膚および皮下組織障害」「代謝および栄養障害」「感染症および寄生虫症」などの発現頻度が高かったが、C18083/3064/NL/MN 試験では「胃腸障害」が最も発現頻度が高く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度が高かったが、「臨床検査」の発現頻度は低かった。これは骨髄抑制の事象が、2011002 試験及び NHL 1-2003 試験では主に「臨床検査」に分類され、C18083/3064/NL/MN 試験では SOC「血液およびリンパ系障害」に分類されているためである。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

「死亡およびその他の重篤な有害事象」に関する個別有害事象の文書による説明は、それぞれ、2.7.6 項及び治験総括報告書の以下の項に記載した。

a)　評価資料とした試験

2011002 試験：5.3.5.2-1 項に添付した治験総括報告書、12.3 項（173 ページ）

NHL 1-2003 試験：5.3.5.1-1 項に添付した治験総括報告書、15 項（235 ページ）

C18083/3064/NL/MN 試験：5.3.5.1-2 項に添付した治験総括報告書、15 項（221 ページ）

b) 参考資料とした試験

2006001 試験：5.3.5.4-2 項に添付した治験総括報告書、12.3 項（108 ページ）

2007002 試験：5.3.5.4-3 項に添付した治験総括報告書、12.3 項（166 ページ）

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液生化学的検査

2.7.4.3.1.1　評価資料とした試験

（1）　2011002 試験

Grade 3 の血液生化学的検査値異常は、AST（GOT）4.3%（3/69 例）、ALT（GPT）4.3%（3/69 例）、K 減少 2.9%（2/69 例）、γ-GTP 1.4%（1/69 例）、Na 減少 1.4%（1/69 例）、K 上昇 1.4%（1/69 例）であった。Grade 4 の事象は尿酸 1.4%（1/69 例）であった（表 2.7.4.3-1）。

（2）　NHL 1-2003 試験

血液生化学的検査結果を表 2.7.4.3-2 に要約した。

Grade 3 の血液生化学的検査値異常は全て 1%未満であり、Grade 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

（3）　C18083/3064/NL/MN 試験

Grade 3 又は 4 の主な血液生化学的検査値異常は、BR 群で、高血糖 6.8%（15/221 例）及び、低カルシウム血症 1.8%（4/221 例）、アルブミン 1.4%（3/221 例）、GGT 1.4%（3/221 例）、リン 1.4%（3/221 例）であった（表 2.7.4.3-3）。

表 2.7.4.3-1 重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）
（2011002 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

血液生化学的検査（単位）		評価対象例数	発現例数(%)		
			全例	Grade 3	Grade 4
安全性解析対象例数		69	-	-	-
アルブミン	(g/dL)	69	48(69.6)	0(0.0)	0(0.0)
総ビリルビン	(mg/dL)	69	10(14.5)	0(0.0)	0(0.0)
AST(GOT)	(IU/L)	69	43(62.3)	3(4.3)	0(0.0)
ALT(GPT)	(IU/L)	69	39(56.5)	3(4.3)	0(0.0)
ALP	(IU/L)	69	24(34.8)	0(0.0)	0(0.0)
γ-GTP	(IU/L)	69	26(37.7)	1(1.4)	0(0.0)
クレアチニン	(mg/dL)	69	24(34.8)	0(0.0)	0(0.0)
尿酸	(mg/dL)	69	20(29.0)	0(0.0)	1(1.4)
Na 減少	(mmol/L)	69	26(37.7)	1(1.4)	0(0.0)
Na 上昇	(mmol/L)	69	10(14.5)	0(0.0)	0(0.0)
K 減少	(mmol/L)	69	15(21.7)	2(2.9)	0(0.0)
K 上昇	(mmol/L)	69	27(39.1)	1(1.4)	0(0.0)
Ca 減少	(mg/dL)	69	16(23.2)	0(0.0)	0(0.0)
Ca 上昇	(mg/dL)	69	8(11.6)	0(0.0)	0(0.0)

引用：総括報告書（2011002 試験）表 12-18

表 2.7.4.3-2 重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）
（NHL 1-2003 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

血液生化学的検査項目	BR (N=267)				R-CHOP (N=252)			
	N	Grade			N	Grade		
		3	4	3 又は 4		3	4	3 又は 4
アルブミン (g/L)								
第 3 サイクル後	82	0	0	0	74	0	0	0
最終調査	83	0	0	0	80	1 (1)	0	1 (1)
アルカリホスファターゼ (U/L)								
第 3 サイクル後	197	1 (<1)	0	1 (<1)	178	0	0	0
最終調査	212	1 (<1)	0	1 (<1)	185	0	0	0
クレアチニン(μmol/L)								
第 3 サイクル後	217	0	0	0	200	1 (<1)	0	1 (<1)
最終調査	232	0	0	0	211	0	0	0
SGOT (AST) (U/L)								
第 3 サイクル後	191	0	0	0	166	0	0	0
最終調査	207	0	0	0	175	0	0	0
SGPT (ALT) (U/L)								
第 3 サイクル後	165	1 (<1)	0	1 (<1)	169	0	0	0
最終調査	194	0	0	0	186	0	0	0
総ビリルビン (μmol/L)								
第 3 サイクル後	180	1 (<1)	0	1 (<1)	176	0	0	0
最終調査	194	0	0	0	185	0	0	0

引用：総括報告書（NHL 1-2003 試験） Ad Hoc Summary S13.

表 2.7.4.3-3　重症度別の血液生化学的検査値異常の発現例数（%）（C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

血液生化学検査項目	治療群	発現例数（%） 総合				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1～4
アルブミン (g/L)	BR (N=221)	33 (15)	14 (6)	3 (1)	0	50 (23)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	44 (20)	13 (6)	0	0	57 (27)
アルカリホスファターゼ (U/L)	BR (N=221)	41 (19)	1 (<1)	0	0	42 (19)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	25 (12)	3 (1)	0	0	28 (13)
クレアチニン(µmol/L)	BR (N=221)	19 (9)	3 (1)	1 (<1)	0	23 (10)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	25 (12)	1 (<1)	0	0	26 (12)
GGT (U/L)	BR (N=221)	31 (14)	18 (8)	3 (1)	0	52 (24)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	37 (17)	10 (5)	6 (3)	0	53 (25)
高カルシウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	6 (3)	0	1 (<1)	0	7 (3)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	6 (3)	0	0	0	6 (3)
高血糖(mmol/L)	BR (N=221)	94 (43)	20 (9)	15 (7)	0	129 (58)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	74 (34)	34 (16)	15 (7)	1 (<1)	124 (58)
高カリウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	7 (3)	3 (1)	1 (<1)	0	11 (5)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	8 (4)	1 (<1)	0	0	9 (4)
高ナトリウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	8 (4)	0	0	0	8 (4)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	10 (5)	0	0	0	10 (5)
低カルシウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	36 (16)	8 (4)	1 (<1)	3 (1)	48 (22)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	28 (13)	6 (3)	0	0	34 (16)
低血糖 (mmol/L)	BR (N=221)	15 (7)	1 (<1)	0	0	16 (7)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	10 (5)	0	0	0	10 (5)
低カリウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	18 (8)	0	0	0	18 (8)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	16 (7)	0	1 (<1)	0	17 (8)
低ナトリウム血症 (mmol/L)	BR (N=221)	40 (18)	0	0	0	40 (18)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	28 (13)	0	5 (2)	0	33 (15)
マグネシウム (mmol/L)	BR (N=221)	46 (21)	0	0	0	46 (21)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	44 (20)	1 (<1)	1 (<1)	0	46 (21)
リン (mmol/L)	BR (N=221)	7 (3)	25 (11)	3 (1)	0	35 (16)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	5 (2)	22 (10)	3 (1)	1 (<1)	31 (14)
SGOT (AST) (U/L)	BR (N=221)	42 (19)	2 (<1)	1 (<1)	0	45 (20)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	32 (15)	2 (<1)	1 (<1)	0	35 (16)
SGPT (ALT) (U/L)	BR (N=221)	46 (21)	6 (3)	2 (<1)	0	54 (24)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	38 (18)	3 (1)	1 (<1)	0	42 (20)
総ビリルビン (µmol/L)	BR (N=221)	14 (6)	1 (<1)	0	0	15 (7)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	7 (3)	0	0	0	7 (3)
尿酸 (µmol/L)	BR (N=221)	41 (19)	0	0	1 (<1)	42 (19)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	42 (20)	0	0	0	42 (20)

引用：総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 90

注：総合では、各被験者において全サイクル中最も高いベースライン後のグレードを採用した。

2.7.4.3.1.2　　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験では、Grade 3 以上の血液生化学的検査値異常は、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ 5.1%（4/78 例）、ALT 2.6%（2/78 例）、血清カリウム値低下（低カリウム血症）2.6%（2/78 例）、ALP1.3%（1/78 例）、AST 1.3%（1/78 例）、血清カリウム値上昇（高カリウム血症）1.3%（1/78 例）、CRP 上昇 1.3%（1/78 例）、LDH 上昇 1.3%（1/78 例）であり、Grade 4 以上の血液生化学的検査値異常は認められなかった（表 2.7.4.3-4：初回承認時資料　表 2.7.4.3-1 の再掲）。

表 2.7.4.3-4　　Grade3 以上の臨床検査値の異常
（2006001 試験及び 2007002 試験併合データ）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名(CTCAE v3.0)	発現例数(%)	内訳	
	グレード3以上	グレード3	グレード4
対象例数	78		
CD4陽性細胞数	50 (64.1)	24	26
ヘモグロビン	4 (5.1)	2	2
溶血（例：免疫溶血性貧血，薬剤性溶血）	1 (1.3)	1	0
白血球	49 (62.8)	41	8
リンパ球減少	76 (97.4)	22	54
好中球/顆粒球（ANC/AGC）	53 (67.9)	19	34
血小板	11 (14.1)	7	4
血液/骨髄-その他（赤血球数減少）	2 (2.6)	2	0
アルカリフォスファターゼ	1 (1.3)	1	0
ALT，SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	2 (2.6)	2	0
AST，SGOT（血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	1 (1.3)	1	0
GGT （γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）	4 (5.1)	4	0
血清カリウム値上昇(高カリウム血症)	1 (1.3)	1	0
血清カリウム値低下(低カリウム血症)	2 (2.6)	2	0
代謝/臨床検査値-その他（CRP上昇）	1 (1.3)	1	0
代謝/臨床検査値-その他（LDH上昇）	1 (1.3)	1	0

再掲：初回承認時資料　表 2.7.4.3-1

2.7.4.3.2　血液学的検査

2.7.4.3.2.1　評価資料とした試験

（1）　2011002 試験

Grade 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少 91.3%（63/69 例）、好中球数減少 49.3%（34/69 例）、白血球数減少 17.4%（12/69 例）、血小板数減少 2.9%（2/69 例）であった。Grade 4 で認められていないが、Grade 3 のヘモグロビン減少 7.2%（5/69 例）が認められた（表 2.7.4.3-5）。

表 2.7.4.3-5　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）（2011002 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

血液学的検査（単位）		評価対象例数	発現例数(%)		
			全 Grade	Grade 3	Grade 4
安全性解析対象例数		69	-	-	-
白血球数減少	(/mm^3)	69	69 (100.0)	45 (65.2)	12 (17.4)
好中球数減少	(/mm^3)	69	66 (95.7)	25 (36.2)	34 (49.3)
リンパ球数減少	(/mm^3)	69	69 (100.0)	6 (8.7)	63 (91.3)
ヘモグロビン減少	(g/dL)	69	54 (78.3)	5 (7.2)	0 (0.0)
血小板数減少	(×10^4/mm^3)	69	44 (63.8)	3 (4.3)	2 (2.9)

引用：総括報告書（2011002 試験）表 12-19

（2） NHL 1-2003 試験

BR 群で Grade 4 の主な血液学的検査値異常は、リンパ球数減少 28%（74/267 例）、好中球数減少 9%（24/267 例）、白血球数減少 5%（13/267 例）であった（表 2.7.4.3-6）。

表 2.7.4.3-6　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）（NHL 1-2003 試験）

血液学的検査	治療群	例数（%） 全体				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4
ヘモグロビン量(g/L)	R-CHOP (N=252)	115 (46)	84 (33)	10 (4)	2 (<1)	211 (84)
	BR (N=267)	102 (38)	44 (16)	6 (2)	2 (<1)	154 (58)
リンパ球数 (10^9/L)	R-CHOP (N=252)	12 (5)	72 (29)	87 (35)	19 (8)	190 (75)
	BR (N=267)	14 (5)	38 (14)	122 (46)	74 (28)	248 (93)
好中球数(10^9/L)	R-CHOP (N=252)	6 (2)	19 (8)	70 (28)	103 (41)	198 (79)
	BR (N=267)	30 (11)	61 (23)	53 (20)	24 (9)	168 (63)
血小板数 (10^9/L)	R-CHOP (N=252)	89 (35)	20 (8)	11 (4)	5 (2)	125 (50)
	BR (N=267)	104 (39)	19 (7)	15 (6)	2 (<1)	140 (52)
白血球数 (10^9/L)	R-CHOP (N=252)	13 (5)	39 (15)	110 (44)	71 (28)	233 (92)
	BR (N=267)	52 (19)	80 (30)	85 (32)	13 (5)	230 (86)

引用：治験総括報告書　Table 91

（3）　海外第 III 相試験（C18083/3064/NL/MN）

BR 群で Grade 4 の主な血液学的検査値異常は、リンパ球数 38%（83/221 例）、好中球絶対数 23%（50/221 例）、白血球数 9%（19/221 例）であった（表 2.7.4.3-7）。

表 2.7.4.3-7　　CTCAE Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数（%）（C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

血液学的検査項目	治療群	発現例数（%） 総合				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1～4
好中球絶対数 (10^9/L)	BR (N=221)	22 (10)	51 (23)	48 (22)	50 (23)	171 (77)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	14 (7)	20 (9)	47 (22)	104 (48)	185 (86)
ヘモグロビン (g/L)	BR (N=221)	129 (58)	42 (19)	5 (2)	1 (<1)	177 (80)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	129 (60)	51 (24)	7 (3)	2 (<1)	189 (88)
リンパ球数 (10^9/L)	BR (N=221)	1 (<1)	5 (2)	54 (24)	83 (38)	143 (65)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	6 (3)	55 (26)	55 (26)	9 (4)	125 (58)
血小板数 (10^9/L)	BR (N=221)	106 (48)	14 (6)	9 (4)	7 (3)	136 (62)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	72 (33)	14 (7)	7 (3)	8 (4)	101 (47)
白血球数 (10^9/L)	BR (N=221)	41 (19)	79 (36)	65 (29)	19 (9)	204 (92)
	R-CHOP/R-CVP (N=215)	22 (10)	49 (23)	89 (41)	27 (13)	187 (87)

引用：総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 92

2.7.4.3.2.2　　参考資料とした試験

2006001 試験及び 2007002 試験の臨床検査値データを併合し、臨床検査値の検討を行った。

その中で Grade 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球減少 69.2%（54/78 例）、好中球/顆粒球 43.6%（34/78 例）、CD4 陽性細胞数 33.3%（26 例/78 例）、白血球 10.3%（8/78 例）、血小板 5.1%（4/78 例）、ヘモグロビン 2.6%（2/78 例）であった（表 2.7.4.3-4：初回承認時資料　表 2.7.4.3-1 の再掲）。

2.7.4.4　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　　バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1　　評価資料とした試験

2011002 試験では、バイタルサインとして、血圧、脈拍、体温及び体重を測定した。その他安全性にかかわる項目として心電図を測定した。症例ごとのバイタルサイン、心電図所見の一覧（総括報告書 表 16-27、表 16-28）に示す。また、関連する心臓全般及び不整脈の有害事象を総括報告書 表 14-34 に示す。

NHL 1-2003 試験では、バイタルサイン、心電図、身体的所見は確認せず、全ての異常所見は、有害事象として記録された。

C18083/3064/NL/MN 試験で、バイタルサインは、スクリーニング時、治療期間中の全ての試験訪問時、治療訪問最終時に測定した（表 2.7.4.4-1）。治験責任医師によりベースライン値との比較で臨床的に重要な変化と判断された全てのバイタルサインは、有害事象として記録された。

表 2.7.4.4-1 バイタルサインの臨床的に重要な異常の発現例数（%）
（C18083/3064/NL/MN 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

バイタルサイン	臨床的に重要な異常	発現例数（%）	
		BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
ベースライン及びベースライン後の検査値が入手できた症例		220	212
少なくとも 1 件の臨床的に重要な異常が発現した症例		34 (15)	20 (9)
心拍数（bpm）	≥120 bpm 及び ≥15 上昇	0	1 (<1)
	≤50 bpm 及び ≥15 低下	2 (<1)	2 (<1)
収縮期血圧（mm Hg）	≥180 mm Hg 及び ≥20 上昇	2 (<1)	2 (<1)
	≤90 mm Hg 及び ≥20 低下	6 (3)	2 (<1)
拡張期血圧（mm Hg）	≥105 mm Hg 及び ベースラインからの増加が ≥15 mm Hg	1 (<1)	2 (<1)
	≤50 mm Hg 及び ベースラインからの低下が ≥15 mm Hg	2 (<1)	2 (<1)

引用：総括報告書（C18083/3064/NL/MN 試験）Table 100

2.7.4.4.1.2　参考資料とした試験

1)　2006001 試験

バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、体温）の検査結果を総括報告書 表 14-3-5 に、心電図（12 誘導）の検査結果を表 14-3-6 に、P.S.（ECOG 基準）の調査結果を表 14-3-7 に示す。

心電図に関しては、本治験では異常が認められなかった。

身体的所見の異常一覧を表 14-3-8 に示す。

2)　2007002 試験

症例ごとのバイタルサイン（血圧、脈拍、体温、体重）、心電図所見の一覧を総括報告書第 16 章 2.9 に、心臓全般及び不整脈の有害事象の一覧を表 14-31 に示す。

症例ごとの P.S.の検査結果の一覧を総括報告書第 16 章 2.9 に示す。

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

2.7.4.5.1.1　年齢別

（1）　2011002 試験

65 歳未満で発現率が 65 歳以上より 10%以上高かった有害事象は、悪心（65 歳未満：80.6%、65 歳以上：51.5%、以下同様）、食欲減退（58.3%、27.3%）、注入に伴う反応（52.8%、27.3%）、血中乳酸脱水素酵素増加（38.9%、24.2%）、血管炎（36.1%、21.2%）、CRP 増加（33.3%、18.2%）、γ-GTP 増加（30.6%、12.1%）、嘔吐（30.6%、6.1%）、下痢（22.2%、9.1%）、頭痛（22.2%、12.1%）、血管痛（22.2%、9.1%）、ヘモグロビン減少（19.4%、0%）、総蛋白減少（16.7%、6.1%）、疲労（13.9%、3.0%）、発熱性好中球減少症（11.1%、0%）であった。65 歳以上で発現率が 65 歳未満より 10%以上高かった有害事象は、血小板数減少（65 歳以上：75.8%、65 歳未満：36.1%、以下同様）、貧血（51.5%、19.4%）、血中免疫グロブリン G 減少（39.4%、22.2%）、血中クレアチニン増加（15.2%、0%）、潮紅（12.1%、0%）であった。