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. 6 個々の試験のまとめ

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 3

2.7.6.1　NHL 1-2003 試験 6
2.7.6.2　C18083/3064/NL/MN 試験 123
2.7.6.3　2011002 試験 244
2.7.6.4　2014001 試験 298
2.7.6.5　2008002 試験 304
2.7.6.6　C18083/3070 試験 345
2.7.6.7　2006001 試験 385
2.7.6.8　2007002 試験 416

図表目次

表 2.7.6-1　全臨床試験一覧表 4

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　全臨床試験一覧表

相	試験番号 添付資料番号 （評価/参照）	試験の 目的	試験デザイン （~~試験相~~）	試験の対象	治験薬	投与方法、投与経路。投与期間	被験者数 （実施国）	試験の状況 報告書の種類
III	NHL 1-2003 Data cutoff: 20[redacted]（有効性） 20[redacted]（安全性） 5.3.5.1-1 （評価）	有効性 安全性	多施設共同 無作為化非盲検 並行群間比較	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 vs R-CHOP	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	549 例 BR:274 例 R-CHOP:275 例 （ドイツ）	完了 完全な報告書
III	C18083/3064/NL/MN Data cutoff: 20[redacted] （安全性データは追跡調査中） 5.3.5.1-2 （評価）	有効性 安全性	多施設共同 無作為化非盲検 実薬対照 並行群間比較試験	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 vs R-CHOP/ R-CVP	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	336 例 BR: 163 例、 R-CHOP/R-CVP: 173 例 （米国他 6 カ国、日本を含まない）	実施中 （2017 年終了予定）
II	2011002 5.3.5.2-1 （評価）	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用	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	70 例 （日本）	完了 完全な報告書
II	2014001 5.3.5.4-1 （評価）	有効性	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用	該当なし	69 例 （日本）	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1　全臨床試験一覧表（続き）

相	試験番号 添付資料番号 （評価/参照）	試験の 目的	試験デザイン	試験の対象	治験薬	投与方法、投与経路。投与期間	被験者数 （実施国）	試験の状況 報告書の種類
I	2008002* 5.3.3.2-1（評価）	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	再発又は難治性 の Agg-NHL	BR 併用	B：Day2 及び Day3 に、90mg/m^2/日あるいは 120mg/m^2/日を静脈内投与 R：Day1 に 375mg/m^2 を静脈内投与 1 サイクル 3 週間で、最大 6 サイクル	9 例 （日本）	完了 完全な報告書*
III	C18083/3070** 5.3.3.2-2（評価）	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	未治療の L-NHL & MCL	BR 併用 —	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 週間で、最大 8 サイクル	54 例 （米国）	完了 完全な報告書**
I	2006001*** 5.3.5.4-2	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	治療歴を有する L-NHL	B 単独	Day1、Day2 に、90 又は 120mg/m^2/日を静脈内投与 1 サイクル 3 週間で、最大 3 サイクル	10 例 （日本）	完了 完全な報告書
II	2007002*** 5.3.5.4-3	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	治療歴を有する L-NHL & MCL	B 単独	Day1、Day2 に、90 又は 120mg/m^2/日を静脈内投与 1 サイクル 3 週間で、最大 3 サイクル	69 例 （日本）	完了 完全な報告書

B：ベンダムスチン、R：リツキシマブ、Agg-NHL：中高悪性度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

*：有効性及び安全性においては対象疾患が異なるため使用しない。

**：C18083/3064/NL/MN 試験の患者において QT 延長に関する検討を目的とした試験であり、患者集団が重複するため、薬物動態の評価のみ使用することとした。

***：既提出資料であるが、BR 併用時の安全性プロファイルを本剤単独投与時の安全性プロファイルと比較するため添付した。

2.7.6.1　試験 NHL 1-2003

2.7.6.1.1　試験方法の要約

NHL 1-2003 試験は、進行期の低悪性度 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、初回治療として BR 療法（ベンダムスチン塩酸塩＋リツキシマブ）と R-CHOP 療法の有効性と安全性を比較した多施設共同無作為化オープン並行群間試験（第 III 相試験）である。試験方法の要約を表 2.7.6.1-1 に示す。

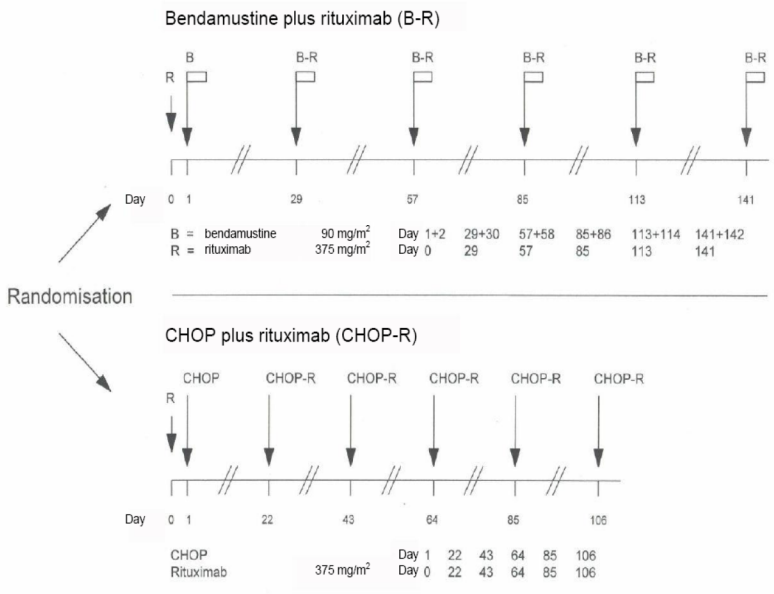
表 2.7.6.1-1　試験方法の要約

項　目	内　容
治験実施計画書番号	Study NHL 1-2003
治験依頼者	Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel
治験課題名	進行期の低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者における初回治療の最適化のためのプロスペクティブ多施設共同無作為化臨床試験
臨床試験の相	第 III 相
目的	主目的： ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ（BR 療法）とシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（CHOP）+リツキシマブ（R-CHOP 療法）間の無増悪生存期間（PFS）の比較 副次目的： 以下の項目に関する BR 療法と R-CHOP 療法間の比較 ・ 奏効率［ORR：完全寛解（CR）+部分寛解（PR）］ ・ 安全性：毒性、感染症合併、免疫抑制作用の持続期間、副作用 ・ 全生存期間（OS） ・ 無イベント生存期間（EFS）
試験デザイン	多施設共同無作為化オープン並行群間比較試験
治験の対象	18 歳以上の低悪性度 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
組入れ基準	以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた 1. 組織学的検査により以下のいずれかであることが確認された患者 ・ Grade1 又は 2 の濾胞性リンパ腫 ・ リンパ形質細胞性リンパ腫又は免疫細胞腫（Waldenström macroglobulinemia を含む） ・ 小リンパ球性リンパ腫 ・ 結節性及び全身性（節性及び節外性）辺縁帯リンパ腫

項　目	内　容
	・ マントル細胞リンパ腫 ・ 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 2. CD20 陽性の患者 3. 抗腫瘍薬、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 4. 以下のいずれかに該当し治療の必要な患者（MCL 患者以外の場合） ・ 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） ・ 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 100,000/μL 未満の末梢血球減少） ・ 過去 6 ヵ月以内に 50%以上のリンパ腫の数の増加又は腫瘤の増大を認める ・ 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 ・ 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関連する合併症を有する ・ 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 5. 臨床病期が Stage III 又は IV の患者 6. 18 歳以上の患者 7. 全身状態が WHO 基準で 0、1 又は 2 の患者 8. 文書同意が得られている患者 9. 過去 6 ヵ月以内の組織学的検査結果を有する患者
除外基準	下記のいずれかに該当する患者は除外した 1. 選択基準を満たさない患者 2. 根治的放射線療法の適応となる患者 3. 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対象として差し支えない） 4. 以下のいずれかに該当し、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 ・ 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 ・ 重篤な心機能障害（NYHA 分類 III 又は IV）、肺機能障害（GradeIII 又は IV）、肝機能障害又は腎機能障害（クレアチニンが 2mg/dL を超える、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 5. 活動性のウイルス性肝炎を有する患者

項　目	内　容
	6. 重篤な精神障害を有する患者 7. 服薬遵守が期待できない患者 8. 妊娠中又は授乳中の患者 9. 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
被験者数	目標症例数：214 例（ 107 例/群） プロトコール変更後の目標症例数：478 例（239 例/群） 登録症例数：549 例（BR 群 274 例、R-CHOP 群 275 例）
被験薬,、併用薬	ベンダムスチン塩酸塩（市販品）、リツキシマブ（市販品）
対照薬	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（すべて市販品）
用法・用量	BR 群（投与サイクル 28 日間）： ・ 投与サイクルの 1 日目と 2 日目に、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m^2 を 30 分間かけて静脈内投与。 ・ 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与。 R-CHOP 群（投与サイクル 21 日間）： ・ 投与サイクルの 1 日目にシクロホスファミド 750 mg/m^2 を静脈内投与。 ・ 1 日目にドキソルビシン 50 mg/m^2 を 10 分間かけて静脈内投与。 ・ 1 日目にビンクリスチン 1.4 mg/m^2（ただし、最大　2.0 mg/ m^2）を静脈内投与。 ・ 1～5 日目にプレドニゾン 100 mg を経口投与。 ・ 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与。 治療に伴う骨髄抑制により以下のいずれかに該当した場合は、次の投与サイクルから投与量レベルを第 1 段階に下げることとした。 ・ 2 日間の測定で白血球数 1,000/μL 未満の場合 ・ 2 日間の測定で血小板数 75,000/μL 未満の場合（リンパ腫によるものを除く） 骨髄抑制を繰り返す場合には投与量レベルを第 2 段階又は第 3 段階に下げることとした（下表のとおり）。 WHO 基準 Grade2 以上の末梢神経毒性が認められた場合はビンクリスチンの投与を行

	R-CHOP 療法		BR 療法
減量段階	シクロホスファミド	ドキソルビシン	ベンダムスチン塩酸塩
1st	600 mg/m^2 on day 1	40 mg/m^2 on day 1	70 mg/m^2 on days 1 and 2
2nd	450 mg/m^2 on day 1	30 mg/m^2 on day 1	60 mg/m^2 on days 1 and 2
3rd	300 mg/m^2 on day 1	20 mg/m^2 on day 1	50 mg/m^2 on days 1 and 2

項　目	内　容
	わないこととした。 投与期間： ・最大 6 サイクル ・3 サイクル投与後に治療効果を判定し、効果が認められた被験者は最大 6 サイクルまで投与継続することとした。
併用禁止薬・ 併用禁止療法	治験期間中に放射線療法は行わないこととした。
試験方法 （表 2.7.6.1-2　観察項目と時期、参照）	被験者はリンパ腫のサブタイプごとに BR 療法又は R-CHOP 療法のいずれかに無作為に割り付けられた。投与は 3 サイクル行うこととし、治療効果の認められた被験者は 6 サイクルまで継続した。3 サイクルの完了後に、複数回の検査で抗腫瘍効果を判定した。ただし、骨髄生検は、他の検査でリンパ腫の完全寛解（CR）が示唆された場合にのみ実施することとした。被験者の最終投与サイクルの完了後に骨髄穿刺及び生検を含む全てのベースライン時の検査を繰り返し、再度病期の判定を行った。画像診断及び侵襲を伴う検査は最終評価時に病理所見が認められた被験者のみに行うこととした。治験薬投与終了後の観察及び評価は 3 ヵ月ごとに行い、再発及び増悪の時期を判定した。さらに、臨床所見によっては 6 ヵ月ごとに画像診断（胸部／腹部 CT）を行うこととした。組入れ時に骨髄病変が認められた被験者に対しては、6 ヵ月ごとに骨髄生検を行うこととした。 
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：PFS 副次評価項目：ORR、OS、EFS 探索的評価項目：寛解期間（DOR） ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査、全身状態 WHO 基準、併用薬の使用

項　目	内　容
解析方法	＜被験者数の設定根拠＞ 治験実施計画立案時には、主要評価項目を EFS として被験者数を設定した。後に主要評価項目を PFS に変更したが、被験者数の見直しは行わなかった。 標準治療開始 3 年後の EFS を 50%、EFS の非劣性限界を-15%とし被験者数を設定したが、治験実施計画書改訂により EFS の非劣性限界を-10%とした。また、片側検定の有意水準α=0.05、検出力を 80%、組入れ期間を 4 年間、最短の観察期間を 3 年間と仮定した。更に、3 年間で 10%の脱落率（指数関数的な脱落）と想定したところ被験者数は 1 群 237 例となった。ただし、本治験が群逐次デザインであり、また中間解析を行うことを考慮すると、3%～5%の被験者数調整が必要となり（Jennison and Turnbull 2000）、最大計画例数は 1 群 244 例～249 例となった。 ＜解析対象集団＞ 無作為化対象集団（Intent-to-treat population : ITT） 治験薬投与の有無にかかわらず無作為化割付けされた全ての被験者を対象とした。 安全性解析対象集団（Safety analysis set : SAS） ITT のうち、いずれかの薬剤を少なくとも 1 回投与された被験者を対象とした。 評価可能解析対象集団（Evaluable analysis set : EAS） SAS のうち、原資料との照合確認ができなかった被験者、試験開始前に同意取得が行われなかった被験者並びに選択／除外基準を満たさなかった被験者を除いた被験者を対象とした。 ＜有効性＞ 主要評価項目 PFS の解析は、ITT 及び EAS を対象に治験責任医師による WHO 効果判定基準を用いた判定結果に基づいて行った。Kaplan-Meier 法による生存曲線を示し、Log-rank 検定を行った。一方、治験責任医師による評価の頑健性を評価するために WHO 効果判定基準及び改訂版 IWG 効果判定基準を用いて独立評価委員会による盲検下における評価を合わせて行った。 副次評価項目 ORR の解析は、ITT 及び EAS を対象に、OS 及び EFS の解析は、ITT を対象に治験責任医師による WHO 効果判定基準を用いた判定結果に基づいて行った。ORR はカイ二乗検定、OS 及び EFS は Kaplan-Meier 法による生存曲線を示し、Log-rank 検定を行った。

項　目	内　容
	探索的評価項目 DOR は Kaplan-Meier 法による生存曲線を示し、Log-rank 検定を行った。 ＜安全性＞ SAS を対象に行った。 連続変数については測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量（解析対象例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を要約し、カテゴリ変数については被験者数及びパーセンテージを要約した。
治験責任医師	Mathias J. Rummel ら 84 名
治験実施施設	ドイツ連邦共和国の 81 医療機関
治験実施期間	組み入れ開始：2003 年 9 月 11 日 全生存期間以外の有効性データのカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 安全性及び全生存期間データのカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験進行状況	完了
公表文献	[1] Rummel M, von Grunhagen U, Niederle N, Rothmann F, Ballo H, Weidmann E, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphomas - First interim results of a randomized phase III study of the STIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110(11):385. [2] Rummel M, von Gruenhagen U, Niederle N, Ballo H, Weidmann E, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112(Abstract 2596). [3] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized Phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114(22):405. [4] Rummel MJ, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, Heil G, et al. Bendamustine plus rituximab verses CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle cell lymphoma - Final results of a randomized Phase III study of the StiL (Study Group indolent Lymphoma, Germany). 2010.

表 2.7.6.1-2　観察項目-時期

評価項目/評価時期	スクリーニング ベースライン	サイクル[a]							終了時検査	観察期間[b] (3 年)
		1	2	3	再評価	4	5	6		
同意	X									
選択基準／除外基準	X									
症例登録／割り付け	X									
人口統計学的情報	X									
リンパ腫の病歴	X									
リンパ腫の Stage	X									
リンパ腫の組織学的診断[c]	X									
リンパ腫の前治療歴	X									
症状	X									
治療の適応[d]	X									
既往歴及び身体検査	X									
病変部位（臓器）[e]										
体重、身長及び BSA[f]		X	X	X	X	X	X	X		
血液生化学的検査[g]	X	X[h]	X[h]	X[h]	X	X[h]	X[h]	X[h]	X	X
免疫学的検査[i]	X	X[j]	X[j]	X[j]	X	X[j]	X[j]	X[j]	X	X
全身状態 WHO 基準（PS）	X				X				X	
腫瘍関連評価										
B 症状	X				X				X	X
X 線または CT	X				X				X	X
腹部超音波検査または CT	X				X				X	X
リンパ節及び脾臓の触診	X				X				X	X
骨髄生検及び骨髄穿刺	X				X[k]				X[k]	X
血液学的検査[l]	X	X[h]	X[h]	X[h]	X	X[h]	X[h]	X[h]	X	X
効果判定					X				X	
有害事象		X	X	X		X	X	X		
併用薬		X	X	X		X	X	X		
抗腫瘍治療[m]										X
治験薬の投与[n]		X	X	X		X	X	X		
患者状態[o]										X

[a] BR 療法の 1 サイクルは 28 日間、R-CHOP 療法の 1 サイクルは 21 日間。

[b] 被験者は 3 ヵ月ごとに観察し、3 年間または再発、増悪、死亡のイベントが発現するまで追跡する。

[c] 6 か月以内に実施した病理組織学的検査の結果は必須。結果に疑問が生じた際には追加の検査が必要。

[d] マントル細胞リンパ腫患者は除く。

[e] 肺、肝臓、骨髄、胃腸管及び他の臓器を含む病変。

[f] 体重、身長及び体表面積は各サイクルの投与前に測定・算出。

[g] 血液生化学検査の実施項目：SGOT、SGPT、ALP、LDH、ビリルビン、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、IgG、IgA、IgM、ß2‐マイクログロブリン、パラプロテイン、クームス試験。

[h] 各サイクルの投与前に実施する項目：血球数、血球分画、生化学検査、CD4 陽性リンパ球数、CD8 陽性リンパ球数。
各サイクル中 1 週間に 1 度の頻度で血球数及び血球分画の測定を実施。 また、検査値が悪化している間はより頻回（2 回/週など）に実施。

[i] 免疫学的検査項目（末梢血または骨髄）：CD3、CD4、CD5、CD8、CD10、CD19、CD20、CD23、FMC7 及び CD5/CD19 (CD5/CD20)。

[j] CD4 は各サイクル Day1 の投与前に検査 。

[k] 骨髄生検は化学療法終了後（6 サイクル終了時または中止時）にリンパ腫が寛解していた場合に実施。

[l] 血液学的検査に含まれる実施項目：ESR、ヘモグロビン、血小板、白血球、顆粒球、リンパ球、単球、網状決赤血球、CD4 リンパ球、CD8 リンパ球 。

[m] 治験薬投与期間中は治験薬以外の抗腫瘍薬の使用は禁止 。

[n] ベンダムスチン塩酸塩は各サイクル（28 日間）の 1 日目及び 2 日目に投与する。シクロホスファミド、ドキソルビシン、及びビンクリスチンは各サイクル（21 日間）の 1 日目に投与する。また、プレドニゾンは各サイクル（21 日間）の 1 日目から 5 日目まで投与する。なお、リツキシマブは第 1 サイクルのみ前日（0 日目）に投与し、それ以降は 1 日目のベンダムスチン塩酸塩または CHOP 投与の前に投与する。

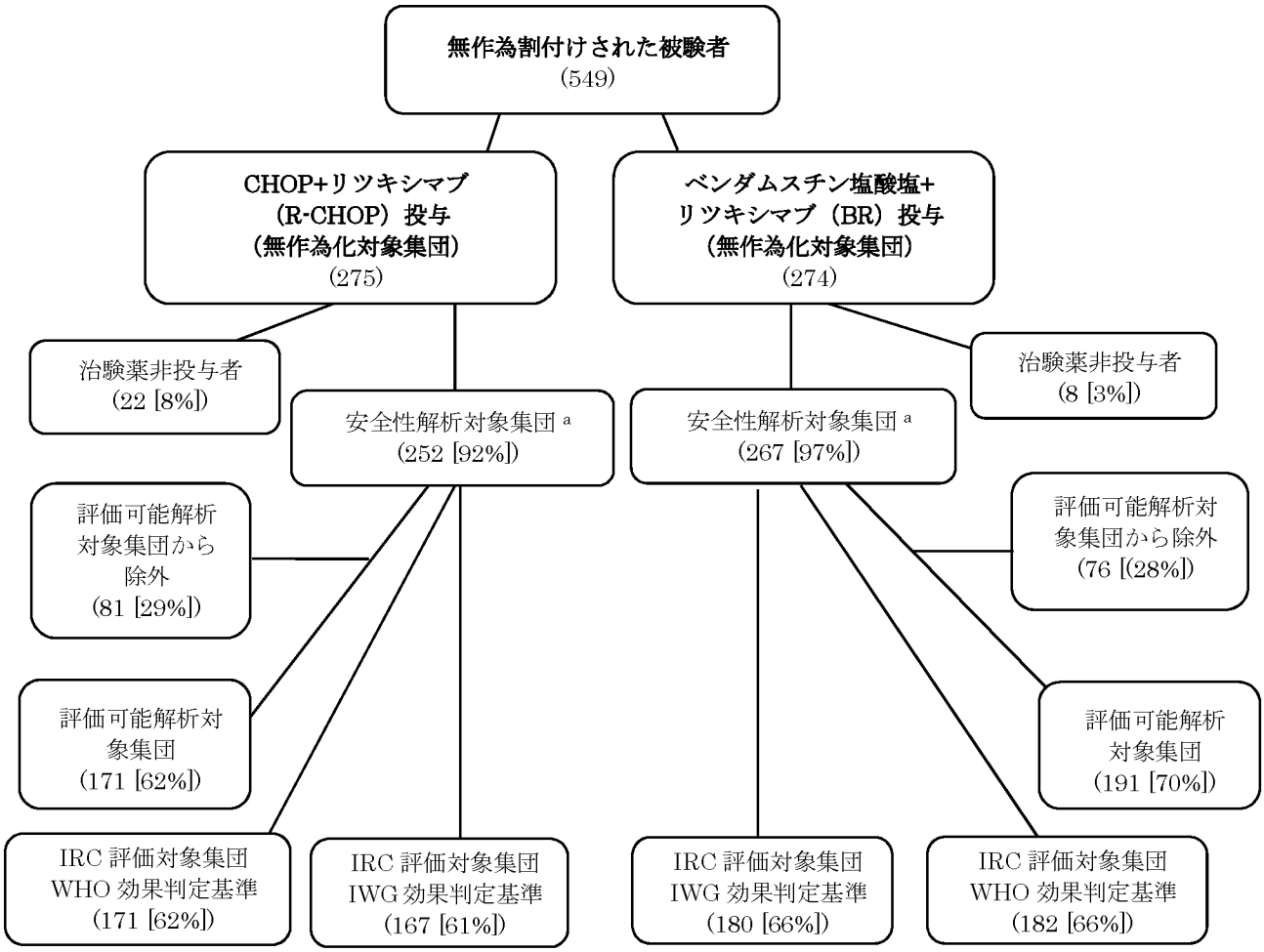
[o] 患者の状態には、寛解の状態及び生存の情報を含む。

解析計画書 Table 1 より

2.7.6.1.2　被験者の内訳

図 2.7.6.1-1 に、被験者の内訳を示す。

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳



[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。

治験総括報告書 Figure2 より

2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者（無作為化対象集団）の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に、ベースライン特性を表 2.7.6.1-4 に示す。無作為化対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性に関して、両治療群で差はみられなかった。

表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性（無作為化対象集団）

	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	Total (N=549)	p 値
年齢(歳)				
平均値	61.9	62.1	62.0	0.7917[a]
標準偏差	10.32	10.35	10.33	
年齢グループ（歳）、症例数（%）、				
<65	151 (55)	142 (52)	293 (53)	0.4689[b]
≥65	124 (45)	132 (48)	256 (47)	
性別、症例数（%）				
男性	150 (55)	142 (52)	292 (53)	0.5230[b]
女性	125 (45)	132 (48)	257 (47)	

[a] 分散分析（ANOVA）
[b] Pearson のカイ二乗検定
治験総括報告書 Table 9 から抜粋

表 2.7.6.1-4　ベースライン特性（無作為化対象集団）

ベースライン特性	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	Total (N=549)
組織学的病型、症例数（%）			
濾胞性	146 (53)	146 (53)	292 (53)
免疫細胞腫／リンパ形質細胞性	39 (14)	33 (12)	72 (13)
辺縁帯	31 (11)	38 (14)	69 (13)
マントル細胞	52 (19)	50 (18)	102 (19)
分類不可	7 (3)	7 (3)	14 (3)
前治療、症例数（%）			
なし	234 (85)	244 (89)	478 (87)
放射線治療	7 (3)	4 (1)	11 (2)
化学療法	13 (5)	17 (6)	30 (5)
不明	21 (8)	9 (3)	30 (5)
全身状態 WHO 基準、症例数（%）			
0	97 (35)	112 (41)	209 (38)
1	141 (51)	130 (47)	271 (49)
2	17 (6)	19 (7)	36 (7)
4	0	1 (<1)	1 (<1)
不明	20 (7)	12 (4)	32 (6)
ベースライン時の病期、症例数（%）			
ステージ I	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
I-A	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
I–A, E	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ステージ II	5 (2)	6 (2)	11 (2)
II–A	2 (<1)	5 (2)	7 (1)
II–A, E	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)
ステージ III	52 (19)	49 (18)	101 (18)
III-A	39 (14)	21 (8)	60 (11)
III–B	6 (2)	22 (8)	28 (5)
III–A, E	6 (2)	4 (1)	10 (2)
III–B, E	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
ステージ IV	197 (72)	208 (76)	405 (74)
IV	0	1 (<1)	1 (<1)
IV-A	110 (40)	95 (35)	205 (37)
IV–B	56 (20)	78 (28)	134 (24)
IV–E	0	1 (<1)	1 (<1)
IV–A, E	22 (8)	22 (8)	44 (8)
IV–B, E	9 (3)	11 (4)	20 (4)
不明	19 (7)	9 (3)	28 (5)

治験総括報告書 Table 11,13 から抜粋

2.7.6.1.4　有効性

2.7.6.1.4.1　主要評価項目

（1）　治験責任医師の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）

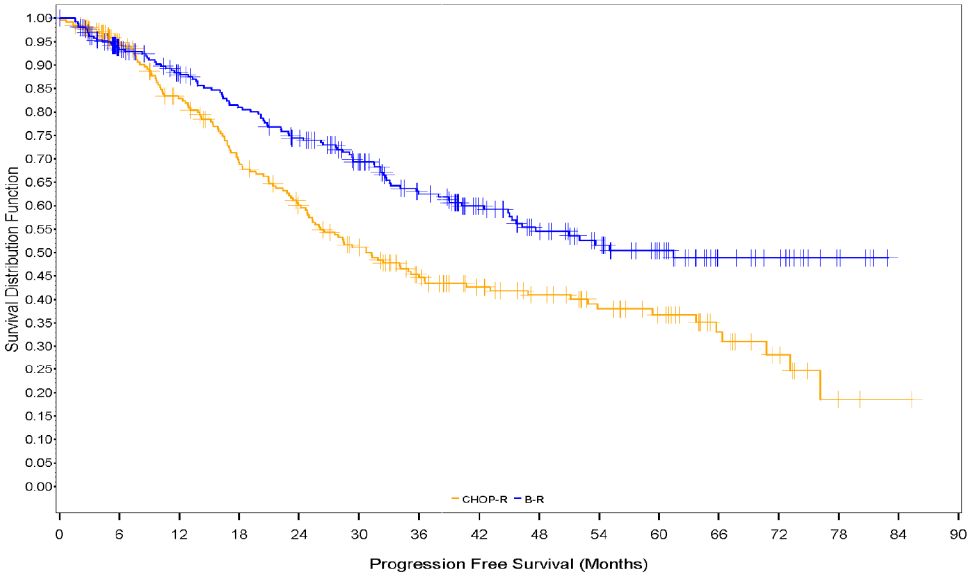
未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の被験者集団（無作為化対象集団）において主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）について比較した結果、BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が認められた。治験責任医師の評価に基づく PFS 中央値は BR 群で 61.4 ヵ月、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月であった［HR=0.607（99%CI=0.43, 0.86）、p<0.0001］（表 2.7.6.1-5、図 2.7.6.1-2）。評価可能解析対象集団を対象にした解析でも、結果は同様であった（HR=0.635、p＝0.0024）。

表 2.7.6.1-5　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく PFS（無作為化対象集団）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	ハザード比 (99% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例数, 症例数(%)	125 (45)	96 (35)		
増悪	105 (38)	77 (28)		
死亡	20 (7)	19 (7)		
打切りデータ症例数、症例数(%)	150 (55)	178 (65)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
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（推定リスク数）				
36 ヵ月	44.7 (69)	62.5 (104)		
観察期間中央値〔95% CI〕	40.4 (35.7, 47.1)	42.4 (39.7, 48.1)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 24 より

図 2.7.6.1-2　主要解析：WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく PFS（無作為化対象集団）



注: 打切り値は＋印で示す。
治験総括報告書 Figure 4 より

（2）　感度分析

PFS に関する上記結果の妥当性を検討するために、異なるデータ打切り基準を用いて 3 種類（A～C）の分析を行った。

感度分析 A では、両治療群における 1 回のサイクルの長さの違いにより来院時の治療効果推定に偏りが生じた可能性を評価する方法として、パラメトリック・モデル（ワイブル分布）が用いられた。その結果は、本試験の主要な解析［HR=0.607（99%CI=0.43,0.86）、p<0.0001］と同様の結果であった［HR=0.59（99%CI=0.41, 0.84）、p=0.0001］。

感度分析 B では、増悪イベントの定義をより厳しくし、PFS に対するノンパラメトリック解析を実施した。増悪日を確定するために客観的評価のみが用いられ、臨床上の増悪のみの被験者データはそれ以前の適切な評価が行われた時点での観察上の打ち切りとされた。さらに、適切な評価が行われてから 8 ヵ月以上経過後に増悪の評価を受けた患者のデータは、最後に適切な評価が行われた時点で打ち切りとされた。この分析でも、結果は BR 群の方が、用いた名目上の有意水準 0.012676 と比較して統計的に有意であった［HR=0.65（99%CI=0.42, 1.02）、p=0.0104］。

感度分析 C では、BR 群に関して「最悪の事態」について分析された。R-CHOP 群の被験者の場合は最終来院日をデータ打切り日としたのに対して、BR 群の被験者の場合は、データカットオフ直後に寛解が続いていることが確認されない限りは、次回来院予定日（最終来院日＋3 か月）での増悪であるとのデータ補足が行われた。本分析でも PFS 中央値は BR 群の方が長かったが（BR 群で 45.3 ヵ月、R-CHOP 群で 31.3 ヵ月）、統計的に有意差は認められなかった［HR=0.815（99%CI=0.59, 1.12）、 p=0.0676］。

(3)　独立評価委員会（IRC）による評価

IRC による盲検下における評価においては、画像を事後に収集しようと試みたが、本試験への患者組み入れから IRC 実施まで長い期間が経過していたこと、及び、ドイツの個人情報保護に関する法律の関係で、全ての画像情報を入手することはできなかった。IRC 評価は、WHO 効果判定基準及び改訂版 IWG 効果判定基準（以下、IWG 効果判定基準）（Cheson et al 2007）に基づいて行なわれた。

WHO 効果判定基準で評価可能と判断された 353 例の低悪性度 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の被験者を対象として IRC 評価を行った結果、PFS の中央値は、BR 群で 30.6 ヵ月、R-CHOP 群で 23.3 ヵ月であり、統計的な有意差は認められなかったものの、BR 群において、PFS イベント（増悪、死亡）の発現リスクが 27%減少した［HR=0.735（99%CI=0.5, 1.08）、p=0.0420］（表 2.7.6.1-6）。

IWG 効果判定基準で評価可能と判断された 347 例の PFS 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統計的な有意差は認められなかったものの、BR 群において、PFS イベント（増悪、死亡）の発現リスクが 31%減少した［HR=0.687（99%CI=0.45, 1.05）、p=0.0329］（表 2.7.6.1-7）。

表 2.7.6.1-6　WHO 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（IRC 評価可能対象集団）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=171)	BR (N=182)	ハザード比 (99% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	97 (57)	85 (47)		
増悪	92 (54)	76 (42)		
死亡	5 (3)	9 (5)		
打切りデータ症例、例数（%）	74 (43)	97 (53)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	9.9 (7.5, 13.6)	13.1 (8.9, 17.5)		
50%（中央値）	23.3 (16.5, 26.0)	30.6 (23.6, 33.3)	0.735 (0.5, 1.08)	0.0420
75%	36.6 (29.6, 53.2)	46.1 (39.0, 65.6)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	25.9 (20)	36.5 (29)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
治験総括報告書 Table 32 より

表 2.7.6.1-7　IWG 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（IRC 評価可能対象集団）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=167)	BR (N=180)	ハザード比 (99% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	81 (49)	68 (38)		
増悪	73 (44)	57 (32)		
死亡	8 (5)	11 (6)		
打切りデータ症例、例数（%）	86 (51)	112 (62)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	15.9 (10.4, 22.4)	19.1 (13.7, 27.8)		
50%（中央値）	28.2 (24.5, 32.8)	33.1 (30.7, 43.9)	0.687 (0.45, 1.05)	0.0329
75%	46.9 (36.6, 61.9)	NAV (44.4, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	35.8 (25)	45.7 (35)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 34 より

IRC による評価と治験責任医師による評価の比較では、IRC に比べて BR 群に有利な方向で治験責任医師による再発期間判定が遅れて評価される傾向がわずかに見られた。これは、R-CHOP 群の治療サイクル期間（21 日間）が、BR 群の投与サイクル期間（28 日間）より短いことが一つの要因として考えられた。

（4）　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の無作為化対象集団（BR 群：224 例、R-CHOP 群：223 例）の WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師評価に基づく PFS 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 2.7.6.1-8）。

表 2.7.6.1-8　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師評価に基づく PFS（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=223)	BR (N=224)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	95 (43)	71 (32)		
増悪	78 (35)	55 (25)		
死亡	17 (8)	16 (7)		
打切りデータ症例、例数（%）	128 (57)	153 (68)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	16.5 (12.9, 21.4)	22.2(17.1, 32.8)		
50%（中央値）	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（推定リスク数）				
36 ヵ月	50.2 (63)	65.8(90)		
観察期間中央値〔95% CI〕	40.5 (35.7, 48.8)	41.9 (39.6, 48.1)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 25 より

なお、結果の頑健性を検討するために実施した IRC による盲検下における WHO 効果判定基準を用いた評価においては、BR 群 26.7 ヵ月、R-CHOP 群 23.9 ヵ月と算出され、統計学的な有意差は認められなかった［HR=0.802（95%CI=0.58, 1.12）、p=0.1915］（表 2.7.6.1-9）。また、IWG 効果判定基準を用いた評価結果も同様［HR=0.724（95%CI=0.50, 1.05）、p=0.0853］であった（表 2.7.6.1-10）。

表 2.7.6.1-9　WHO 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=137)	BR (N=153)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	73 (53)	67 (44)		
増悪	69 (50)	59 (39)		
死亡	4 (3)	8 (5)		
打切りデータ症例、例数（%）	64 (47)	86 (56)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	10.2 (7.5, 14.7)	12.5 (8.8, 17.0)		
50%（中央値）	23.9 (16.8, 27.7)	26.7 (19.7, 33.3)	0.802 (0.58, 1.12)	0.1915
75%	36.9 (28.5, 69.7)	46.1 (35.8, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	28.5 (16)	35.1(20)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 33 より

表 2.7.6.1-10　IWG 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=134)	BR (N=152)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	60 (45)	53 (35)		
増悪	53 (40)	43 (28)		
死亡	7 (5)	10 (7)		
打切りデータ症例、例数（%）	74 (55)	99 (65)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	16.4 (10.4, 23.5)	18.5 (12.9, 24.4)		
50%（中央値）	28.5 (24.2, 36.6)	32.9 (28.7, 44.4)	0.724 (0.50, 1.05)	0.0853
75%	47.6 (38.2, 74.4)	NAV (44.4, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	39.1 (20)	45.5 (26)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 35 より

（5）　マントル細胞リンパ腫

マントル細胞リンパ腫の無作為化対象集団（BR 群：50 例、R-CHOP 群：52 例）の WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師評価に基づく PFS の中央値は、それぞれ 35.9 ヵ月、23.7 ヵ月であり、BR 群が統計学的に有意に長かった［HR=0.534（95%CI=0.31, 0.92）、p=0.0209］（表 2.7.6.1-11）。

表 2.7.6.1-11　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師評価に基づく PFS
（マントル細胞リンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=52)	BR (N=50)	ハザード比 (95% CI) [BR/R-CHOP][a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	30 (58)	25 (50)		
増悪	27 (52)	22 (44)		
死亡	3 (6)	3 (6)		
打切りデータ症例、例数（%）	22 (42)	25 (50)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	16.3 (10.5, 19.1)	27.8 (20.2, 32.5)		
50%（中央値）	23.7 (18.0, 31.9)	35.9 (31.5, 45.7)	0.534 (0.31, 0.92)	0.0209
75%	35.2 (26.0, NAV)	55.0 (44.9, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
24 ヵ月	48.9 (17)	80.6 (30)		
観察期間中央値（月）〔95% CI〕	37.0 (32.1, 61.7)	45.8 (32.0, 59.6)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書（MCL）Table 4 より

なお、IRC による盲検下における WHO 効果判定基準を用いた評価では BR 群 33.1 ヵ月、R-CHOP 群 16.0 ヵ月と算出され、BR 群の方が長い傾向は認められたが、統計学的な有意差は認められなかった［HR=0.551（95%CI=0.29, 1.03）、p=0.0596］（表 2.7.6.1-12）。IWG 効果判定基準を用いた評価においても 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、統計学的な有意差は認められなかった［HR=0.636（95%CI=0.32, 1.26）、p=0.1925］（表 2.7.6.1-13）。

表 2.7.6.1-12　WHO 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（マントル細胞リンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=34)	BR (N=29)	ハザード比 (95% CI) [BR/R-CHOP][a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	24 (71)	18 (62)		
増悪	23 (68)	17 (59)		
死亡	1 (3)	1 (3)		
打切りデータ症例、例数（%）	10 (29)	11 (38)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	9.2 (4.1, 15.9)	27.8 (6.9, 33.1)		
50%（中央値）	16.0 (9.5, 26.0)	33.1 (30.7, 40.9)	0.551 (0.29, 1.03)	0.0596
75%	32.1 (24.1, 61.9)	51.5 (34.7, 65.6)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
24 ヵ月	44.8 (10)	79.3 (16)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
治験総括報告書（MCL）Table 7 より

表 2.7.6.1-13　IWG 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく PFS
（マントル細胞リンパ腫）

無増悪生存期間	R-CHOP (N=33)	BR (N=28)	ハザード比 (95% CI) [BR/R-CHOP][a]	p 値[b]
イベント発現例、例数（%）	21 (64)	15 (54)		
増悪	20 (61)	14 (50)		
死亡	1 (3)	1 (4)		
打切りデータ症例、例数（%）	12 (36)	13 (46)		
四分位値（月）〔95% CI〕				
25%	15.9 (9.2, 26.0)	30.7 (16.8, 34.7)		
50%（中央値）	27.6 (18.3, 32.8)	34.7 (30.7, 51.5)	0.636 (0.32, 1.26)	0.1925
75%	42.4 (30.9, 61.9)	51.5 (39.0, 61.7)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
24 ヵ月	66.6 (14)	80.4 (16)		

[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 Log rank 検定を用いて算出した。
治験総括報告書（MCL）Table 8 より

2.7.6.1.4.2　副次的評価項目

（1）　奏効率（ORR）

治験責任医師の評価に基づく腫瘍縮小効果に関して、両治療群の奏効率は同程度であった（BR 群で 88% 、R-CHOP 群で 83%、p=0.0938）（表 2.7.6.1-14）。一方、CR 率においては、R-CHOP 群の 29%に対し BR 群では 43%（p=0.0009）と BR 群が有意に高かった。評価可能解析対象集団に

おいては、ORR は BR 群で 92%、R-CHOP 群で 93%、p=0.7625 であり、CR 率においては、BR 群で 47%、R-CHOP 群で 34%、p=0.0142 と同様の差異を認め、CR 率では BR 群がより高い割合を示した（表 2.7.6.1-15）。

表 2.7.6.1-14　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく最良総合効果（無作為化対象集団）

カテゴリー	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	p 値 [a]	割合の差 (95% CI[b])
最良総合効果、症例数（%）				
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)		
奏効率（ORR=CR+PR）、症例数（%）	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）、症例数（%）	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		

[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。
治験総括報告書 Table 38 より

表 2.7.6.1-15　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく最良総合効果（評価可能解析対象集団）

カテゴリー	R-CHOP (N=171)	BR (N=191)	p 値 [a]	割合の差 (95% CI[b])
最良総合効果、症例数（%）				
完全寛解(CR)	58 (34)	89 (47)		
部分寛解(PR)	101 (59)	87 (46)		
最小寛解(MR)	4 (2)	2 (1)		
安定 (SD)	3 (2)	3 (2)		
増悪 (PD)	0	2 (1)		
不明	5 (3)	8 (4)		
奏効率（ORR=CR+PR）、症例数（%）	159 (93)	176 (92)	0.7625	-0.84 (-6.26, 4.59)
95%信頼区間 [c]	88.06, 96.32	87.38, 95.54		
完全寛解率（CR rate）、症例数（%）	58 (34)	89 (47)	0.0142	12.68 (2.55, 22.81)
95%信頼区間 [c]	26.87, 41.54	39.36, 53.94		

[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。
治験総括報告書 Table 42 より

IRC による評価では両治療群における ORR は治験責任医師の評価に比べ低かった。WHO 判定基準を適用した場合、ORR は BR 群及び R-CHOP 群でそれぞれ 51%と 44%（p=0.2511）と同程度

であり、CR 率はそれぞれ 3%と 1%未満（p=0.0678）で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.6.1-16）。IWG 効果判定基準に基づく ORR は BR 群及び R-CHOP 群でそれぞれ 66%と 59%（p=0.1884）と同程度であり、CR 率はそれぞれ 17% と 9% （p=0.0237）で、BR 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.1-17）。この IRC によるレビューは事前に計画されていなかったため、本試験への患者組み入れから IRC 実施まで長い期間が経過していたこと、及び、ドイツの個人情報保護に関する法律の関係で、IRC の効果判定に必要な情報が全て揃わなかった可能性が考えられた。

表 2.7.6.1-16　WHO 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく最良総合効果（IRC 評価可能対象集団）

カテゴリー	R-CHOP (N=171)	BR (N=182)	p 値 [a]	割合の差 (95% CI[b])
最良総合効果、症例数（%）				
完全寛解(CR)	1 (<1)	6 (3)		
部分寛解(PR)	75 (44)	86 (47)		
安定 (SD)	36 (21)	38 (21)		
増悪 (PD)	14 (8)	18 (10)		
不明	45 (26)	34 (19)		
奏効率（ORR=CR+PR）、症例数（%）	76 (44)	92 (51)	0.2511	6.11 (-4.32, 16.53)
95%信頼区間 [c]	36.86, 52.23	43.05, 58.03		
完全寛解率（CR rate）、症例数（%）	1 (<1)	6 (3)	0.0678	2.71 (-0.20, 5.62)
95%信頼区間 [c]	0.01, 3.22	1.22, 7.04		

[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。
治験総括報告書 Table 44 より

表 2.7.6.1-17　IWG 効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく最良総合効果（IRC 評価可能対象集団）

カテゴリー	R-CHOP (N=167)	BR (N=180)	p 値 [a]	割合の差 (95% CI[b])
最良総合効果、症例数（%）				
完全寛解(CR)	15 (9)	31 (17)		
部分寛解(PR)	84 (50)	88 (49)		
安定 (SD)	17 (10)	13 (7)		
増悪 (PD)	9 (5)	8 (4)		
不明	42 (25)	40 (22)		
奏効率（ORR=CR+PR）、症例数（%）	99 (59)	119 (66)	0.1884	6.83 (-3.35, 17.01)
95%信頼区間 [c]	51.42, 66.81	58.70, 72.99		
完全寛解率（CR rate）、症例数（%）	15 (9)	31 (17)	0.0237	8.24 (1.10, 15.38)
95%信頼区間 [c]	5.11, 14.38	12.01, 23.55		

[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。
治験総括報告書 Table 46 より

(2)　全生存期間（OS）

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 OS の中央値は求められなかった（**表** 2.7.6.1-18）。したがって、両治療の OS における差異について結論を導くことは時期尚早であると考えられた。

表 2.7.6.1-18　全生存期間（無作為化対象集団）

全生存期間	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
死亡例、例数（%）	47 (17)	55 (20)		
打ち切り例、例数（%）	228 (83)	219 (80)		
四分位値（月）（95% CI）				
25%	72.9 (59.3, NAV)	68.4 (48.7, NAV)		
50%（中央値）	NAV (NAV, NAV)	NAV (NAV, NAV)	1.131 (0.77, 1.67)	0.5884
75%	NAV (NAV, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	86.5 (171)	84.0 (171)		
観察期間中央値（95% CI）	49.4 (45.4, 55.2)	54.3 (50.3, 57.4)		

[a] ハザード比及び 95%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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 50 より

(3)　無イベント生存期間（EFS）

無作為化対象集団における無イベント生存期間（EFS）解析では、治験責任医師の評価に基づく EFS 中央値は BR 群では 50.3 ヵ月、R-CHOP 群では 26.0 ヵ月、観察期間の中央値はそれぞれ 44.4 ヵ月と 40.4 ヶ月であり、治療群間には統計的な有意差が認められた［(HR＝0.659 (95%CI=0.51, 0.84)、p=0.0005］。Kaplan Meier 推定値によれば、BR 群の 57.1%、R-CHOP 群の 41.1%が無作為割付け後 36 ヵ月間無イベントであった（**表** 2.7.6.1-19）。

表 2.7.6.1-19　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく無イベント生存期間（無作為化対象集団）

無イベント生存期間	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
イベント発現例, 例数（%）	140 (51)	114 (42)		
増悪	93 (34)	69 (25)		
無効	19 (7)	19 (7)		
2 次がん	13 (5)	16 (6)		
死亡	15 (5)	10 (4)		
打ち切り例、例数（%）	135 (49)	160 (58)		
四分位値（月）（95% CI）				
25%	12.1 (9.0, 15.9)	17.0 (13.7, 23.7)		
50%（中央値）	26.0 (22.8, 32.4)	50.3 (38.0, NAV)	0.659 (0.51, 0.84)	0.0005
75%	73.1 (63.7, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	41.1 (64)	57.1 (100)		
観察期間中央値（95% CI）	40.4 (35.7, 48.8)	44.4 (40.3, 49.0)		

[a] ハザード比及び 95%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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 52 より

2.7.6.1.4.3　探索的評価項目

奏効期間（DOR）の中央値は BR 群においては未だ到達しておらず、R-CHOP 群では 29.3 ヵ月であった。DOR に関して治療群間には統計的な有意差を認め［HR＝0.56（95%CI=0.42, 0.75）、p <0.0001］、BR 群の優位性が示された。Kaplan Meier 推定値によれば、無作為割付け後 36 ヵ月間の寛解継続は BR 群の 65.1%、R-CHOP 群の 46.3%でみられた（**表 2.7.6.1-20**）。

表 2.7.6.1-20　WHO 効果判定基準を用いた治験責任医師の評価に基づく DOR（無作為化対象集団：完全寛解又は部分寛解の症例）

奏効期間	R-CHOP (N=228)	BR (N=241)	ハザード比 (95% CI)[a]	p 値[b]
増悪又は死亡例、例数（%）	111 (49)	81 (34)		
打ち切り例、例数（%）	117 (51)	160 (66)		
四分位値（月）（95% CI）				
25%	15.1 (12.2, 18.2)	26.2 (20.2, 30.1)		
50%（中央値）	29.3 (24.5, 51.4)	NAV (47.6, NAV)	0.56 (0.42, 0.75)	<0.0001
75%	74.1 (63.7, NAV)	NAV (NAV, NAV)		
Kaplan-Meier 推定（推定リスク数）				
36 ヵ月	46.3 (62)	65.1 (99)		

[a] ハザード比及び 95%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 Log rank 検定を用いて算出した。
NAV=not available.（該当なし）
治験総括報告書 Table 54 より

2.7.6.1.4.4　　サブグループ解析

PFS に関するサブグループ解析は非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の被験者、男性と女性、さらに組織学的病型について行った。

BR 群の非高齢者及び高齢者の双方で R-CHOP 群よりも PFS の改善が認められたが、非高齢者の改善度の方が大きかった［HR=0.513（95%CI=0.35,0.76）、p=0.0007］。

BR 群の男性及び女性の双方で R-CHOP 群よりも PFS の改善が認められたが、女性における PFS の改善［HR=0.551（95%CI=0.37,0.83）、p=0.0034］が男性［HR=0.670（95%CI=0.47,0.96）、p＝0.0261］をやや上回った。

悪性リンパ腫の組織学的病型間でも治療群間で PFS の改善度に差がみられ BR 群の方が優れていた。最大の差が認められたのが免疫細胞／リンパ形質細胞性リンパ腫［HR=0.356（95%CI=0.16,0.80）、p=0.0086］で、マントル細胞リンパ腫［HR=0.534（95%CI=0.31,0.92）、p=0.0209］及び濾胞性リンパ腫［HR=0.652（95%CI=0.45,0.95）、p=0.0253］がそれに続いた。PFS の差は辺縁帯リンパ腫［HR=0.872（95%CI=0.41,1.86）、p=0.7230］の被験者で最小だった。

2.7.6.1.4.5　　有効性のまとめ

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の被験者集団（無作為化対象集団）において、主要評価項目である PFS について比較した結果、BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が認められた。治験責任医師の評価に基づく PFS 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、p<0.0001）。評価可能解析対象集団を対象にした解析でも、結果は同様であった（HR=0.635、p＝0.0024）。この結果の妥当性を検討するために、異なるデータ打切り基準を用いた 3 種類の感度分析（A～C）が行われた。感度分析 A では、両治療群における 1 回のサイクルの長さの違いにより来院時の治療効果推定に偏りが生じた可能性を評価する方法として、パラメトリック・モデルが用いられた。この結果は主解析と同様の結果であった（HR=0.59、p=0.0001）。感度分析 B では、増悪日を確定するために客観的評価のみが用いられ、臨床上の増悪のみの被験者データはそれ以前の適切な評価が行われた時点での観察上の打ち切りとされた。さらに、適切な評価が行われてから 8 ヵ月以上経過後に増悪の評価を受けた患者のデータは、最後に適切な評価が行われた時点で打ち切りとされた。この分析でも、結果は BR 群の方が長かった（HR=0.65、p=0.0104）。これらの結果の全てが、用いた名目上の有意水準 0.012676 と比較して統計的に有意であった。感度分析 C では、BR 群に関して「最悪の事態」について分析され、BR 群の被験者は、データカットオフ直後に寛解が続いていることが確認されない限りは、次回来院予定日（最終来院日＋3 か月）での増悪であると見なされた。R-CHOP 群の被験者のデータは、最終来院日をデータ打切り日とした。本分析で BR 群の PFS 中央値は、R-CHOP 群より長かった（45.3 ヵ月 vs. 31.3 ヵ月）。しかしながら、この改善は、統計的に有意差は認められなかった（HR=0.815、 p=0.0676）。

有効性に関する主解析結果の妥当性を立証する他の手段として、本試験で得られた画像及び関連する臨床データが、IRC による盲検下レビューのため集められた。これは、オープン試験として実施された治験責任医師による評価に関するバイアスの可能性を分析する方法として、重要な分析であった。プロトコールに従った WHO 効果判定基準及び IWG 効果判定基準（Cheson et al 2007）に基づいて IRC による評価データの PFS 解析が行われた。二つの判定基準で分析することとしたのは、報告されている試験との比較を容易にするためであった。IRC レビューは、事前に計画されたものではなく、本試験への患者組み入れから IRC 実施まで長い期間が経過していたこと、及び、ドイツの個人情報保護に関する法律の関係で組み入れられた被験者全例の画像を入手することはできなかった。全体の 64%の被験者においては WHO 効果判定基準よる評価が可能であり、63%の患者で IWG 効果判定基準での評価が可能であった。IRC レビューでは、PFS 中央値は短くなり、結果は統計的に有意ではなかったものの、BR 群の PFS は改善傾向が認められた（主要解析 HR=0.607、IRC-WHO 効果判定基準 HR=0.735、IRC-IWG 効果判定基準 HR=0.687）。

一方、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の PFS（主要解析 HR=0.611、IRC-WHO 効果判定基準 HR=0.802、IRC-IWG 効果判定基準 HR=0.724）及びマントル細胞リンパ腫の PFS（主要解析 HR=0.534、IRC-WHO 効果判定基準 HR=0.551、IRC-IWG 効果判定基準 HR=0.636）についても、本試験の無作為化対象母集団の結果と一致していた。

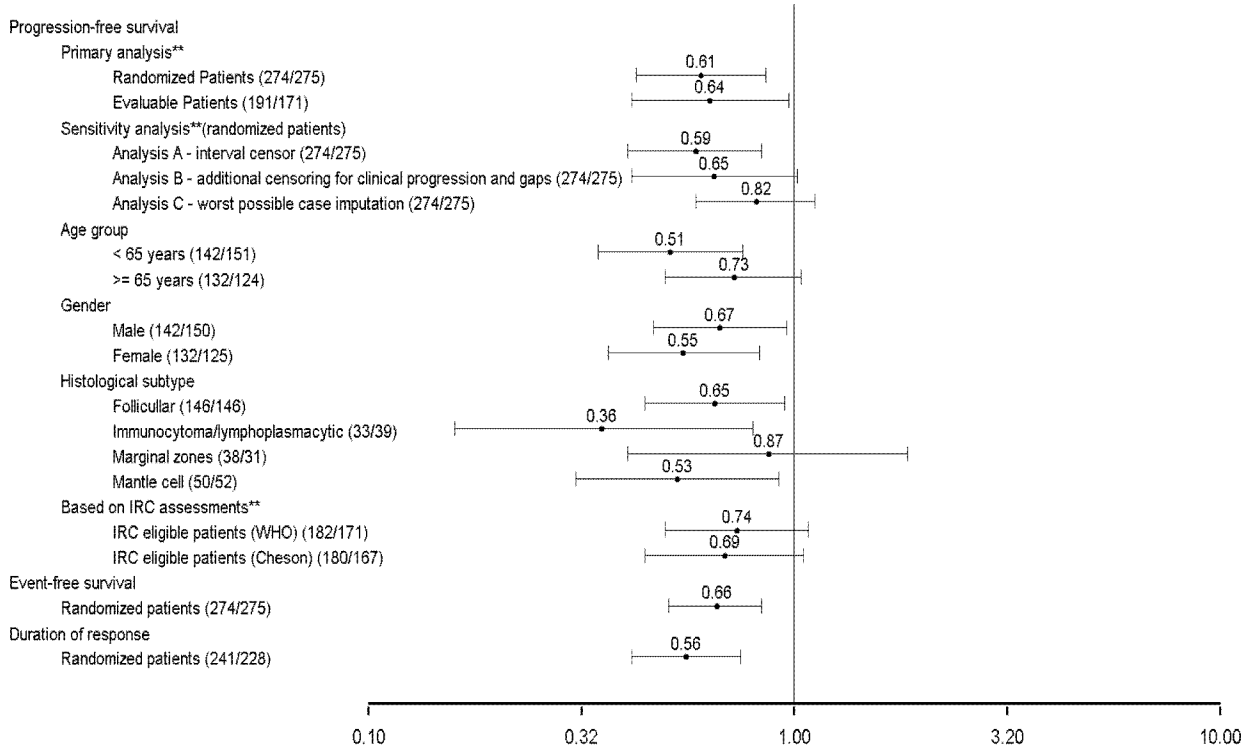
以上の解析結果は、BR 療法を行った未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫集団における臨床的に有意義な PFS の改善をもたらす結果が得られた。その理由としては、BR 群における奏効期間（DOR）又は奏効率のいずれか又は両方の増加が考えられる。探索的解析の結果では、DOR は、BR 群の方が統計学的に有意に長いことがわかった（HR=0.56、p<0.0001）。治験責任医師の評価に基づく腫瘍縮小効果に関しては、両治療群の ORR は同程度であった（BR 群で 88% 、R-CHOP 群で 83%、p=0.0938）。しかしながら、CR 率は、BR 群の方が有意に高かった（43% vs. 29%、p=0.0009）。評価可能解析対象集団においては、ORR（92% vs. 93%、p=0.7625)は同程度であったが、CR 率では、無作為化対象集団と同様の差異を認め、BR 群がより高い割合を示した（47% vs. 34%、p=0.0142）。

PFS のサブグループ解析は、非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の被験者、男性と女性、さらに組織学的病型について行われた。BR 群の非高齢者及び高齢者の双方で R-CHOP 群よりも PFS の改善が認められたが、非高齢者の改善度の方が大きかった（HR=0.513、p=0.0007）。BR 群の男性及び女性の双方で R-CHOP 群よりも PFS の改善が認められたが、女性における PFS の改善（HR=0.551、p=0.0034）が男性（HR=0.670、p<0.0261）をやや上回った。悪性リンパ腫の組織学的病型間でも治療群間で PFS の改善度に差がみられ、最大の差が認められたのが免疫細胞／リンパ形質細胞性リンパ腫（HR=0.356、p=0.0086）で、マントル細胞リンパ腫（HR=0.534、p=0.0209）及び濾胞性リンパ腫（HR=0.652、p=0.0253）がそれに続いた。PFS の差は辺縁帯リンパ腫（HR=0.872、p=0.7230）の被験者で最小だった。

本試験では、データカットオフ時点での BR 群の死亡イベントは 20%、R-CHOP 群の死亡イベントは 17%であった。したがって、治療群間の OS の差に関する結論を導くことはできなかった。

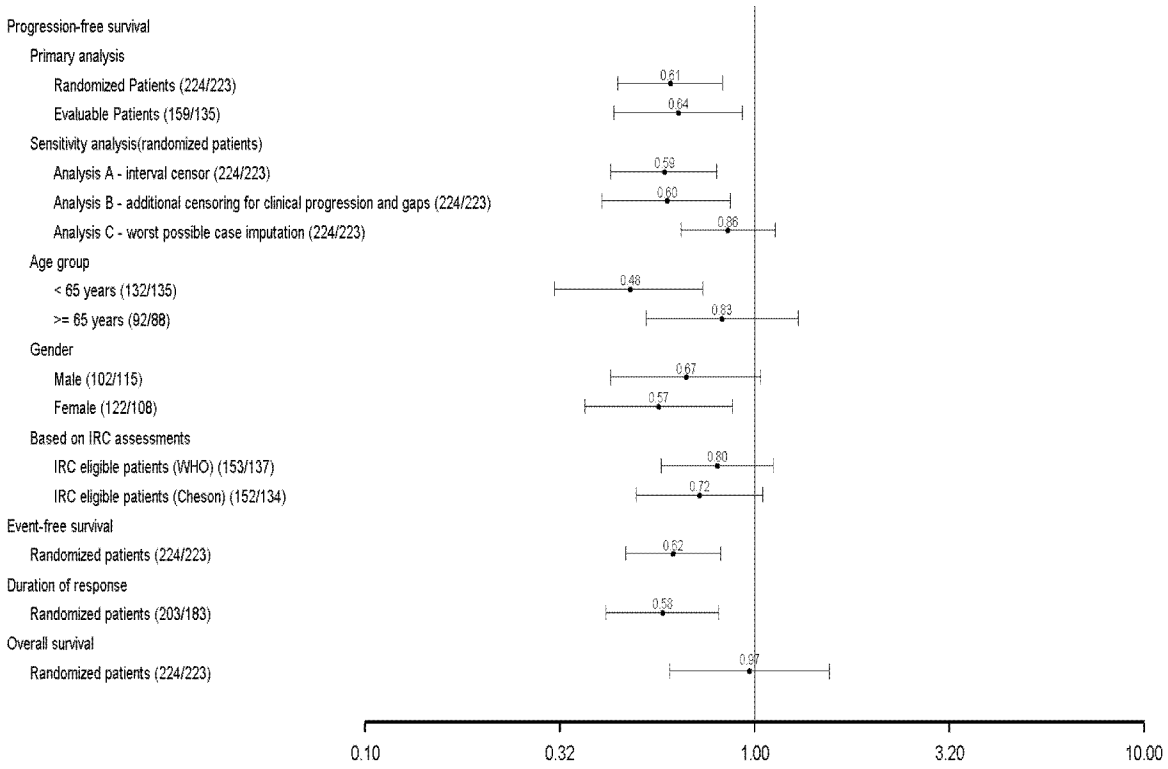
以上の結果のまとめとして、有効性の主要評価項目に関する BR の治療利益の一貫性をフォレストプロットに示した（図 2.7.6.1-3、図 2.7.6.1-4、図 2.7.6.1-5）。

図 2.7.6.1-3　Time to Event 変数のハザード比とそれぞれの 95%信頼区間
（無作為化対象集団）



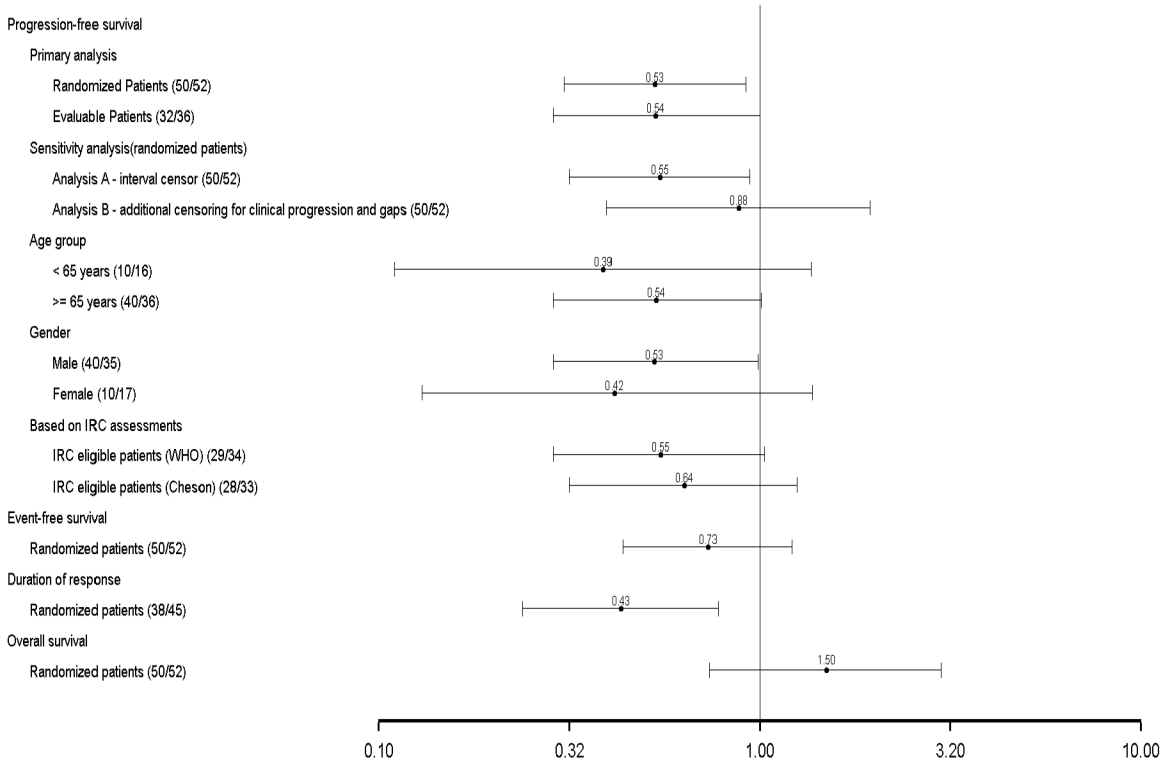
** 主要解析、感度分析及び IRC 評価に基づく解析の信頼区間は 99%とした。
注：ハザード比は（BR）対（R-CHOP）で算出されている（グラフ左側は BR の有効性の優越性を示す）。
治験総括報告書 Figure 26 より

図 2.7.6.1-4　Time to Event 変数のハザード比とそれぞれの 95%信頼区間
（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）



** 主要解析、感度分析及び IRC 評価に基づく解析の信頼区間は 99%とした。
注：ハザード比は（BR）対（R-CHOP）で算出されている（グラフ左側は BR の有効性の優越性を示す）。
治験総括報告書 Figure 27 より

図 2.7.6.1-5　Time to Event 変数のハザード比とそれぞれの 95%信頼区間
（マントル細胞リンパ腫）
20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日時点のデータを含む



注：ハザード比は（BR）対（R-CHOP）で算出されている（グラフ左側は BR の有効性の優越性を示す）。
治験総括報告書(MCL) Figure 12 より

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　曝露状況

本試験の副次目的は BR 及び R-CHOP の両療法の毒性比較であった。両療法に対する曝露状況は同程度で、各治療群の投与サイクルの平均値は 5.6（中央値は 6 サイクル）であった。投与期間は、1 サイクルの期間が長いために BR 群の方が長かったが（中央値は BR で 169 日、R-CHOP 群で 127.5 日）（表 2.7.6.1-21）、総合的な相対用量強度は同様で、両治療群とも中央値は、ビンクリスチンを除き約 95%であった（表 2.7.6.1-22）。ビンクリスチンの相対用量強度が低かったのは、体表面積にかかわらず投与量を最高 2 mg と規定したことによると考えられた。

投与の延期は治療群間で同程度であり（BR 療法 39%、R-CHOP 療法 40%）、減量は BR 群の方が少なかった（BR 群 27%、R-CHOP 群 41%）（表 2.7.6.1-23）。

表 2.7.6.1-21　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

曝露状況	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
各サイクルにおける投与症例数, 症例数 (%)		
1	252 (100)	265 (>99)
2	245 (97)	263 (99)
3	243 (96)	255 (96)
4	230 (91)	243 (91)
5	227 (90)	237 (89)
6	216 (86)	224 (84)
投与サイクル数		
n	252	267
平均値	5.6	5.6
標準偏差	1.10	1.11
中央値	6.0	6.0
最小値、最大値	1.0, 6.0	1.0, 6.0
投与期間中央値 (日)[a]	127.5	169

[a] R-CHOP 群の 1 サイクルは 21 日間(6 サイクル=126 日間)、BR 群の 1 サイクルは 28 日間(6 サイクル=168 日間)
治験総括報告書 Table 64 より

表 2.7.6.1-22　治験薬の投与量（安全性解析対象集団）

	R-CHOP					BR	
	C (N=252)	H (N=252)	O (N=252)	P (N=248)	R (N=252)	B (N=266)	R (N=266)
総投与量							
単位	mg/m^2	mg/m^2	mg/m^2	mg	mg/m^2	mg/m^2	mg/m^2
例数	250	250	250	248	250	265	265
平均	4062.3	271.3	5.4	2679.6	2037.8	931.9	2035.0
標準偏差	906.63	59.70	1.77	882.27	460.77	236.50	468.37
中央値	4421.0	296.5	6.0	3000.0	2230.5	1054.0	2220.0
最小値､最大値	714.0, 6000.0	48.0, 450.0	1.0, 8.0	48.0, 6550.0	353.0, 2550.0	171.0, 1196.0	300.0, 2683.0
相対用量強度(%)							
例数	250	250	250	248	250	265	265
平均	91.4	91.7	64.6	90.6	91.9	88.0	92.1
標準偏差	11.84	10.91	17.26	28.99	12.32	16.77	13.15
中央値	95.2	94.7	68.3	96.0	95.2	94.7	95.4
最小値､最大値	26.3, 117.5	41.4, 118.9	10.5, 95.2	1.3, 331.5	14.9, 110.9	30.5, 123.5	26.7, 119.4

C＝シクロホスファミド、H＝ドキソルビシン、O＝ビンクリスチン、P＝プレドニゾン、R＝リツキシマブ、B＝ベンダムスチン塩酸塩
注:相対用量強度=100×実用量強度/予定用量強度 (%)､、体表面積を欠測した症例は含まない。
治験総括報告書 Table 65 より

表 2.7.6.1-23　投与延期又は減量（安全性解析対象集団）

	例数（%）	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
少なくとも 1 サイクルで投与の延期または減量	149 (59)	134 (50)
少なくとも 1 サイクルで投与の延期	101 (40)	103 (39)
少なくとも 1 サイクルで減量	104 (41)	73 (27)

治験総括報告書 Table 67 より

2.7.6.1.5.2　有害事象の概略

治験期間中に発現した有害事象は、BR 群（265/267 例）及び R-CHOP 群（250/252 例）ともに 99%を超える被験者において少なくとも 1 件の事象が認められた。重度の有害事象又は生命を脅かす有害事象（Grade3 又は 4）は BR 群の 66%（175/267 例）、R-CHOP 群の 89%（224/252 例）に発現した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は BR 群の 99%（263/267 例）、R-CHOP 群の 99%（249/252 例）に発現した。死亡は BR 群の 20%（55/267 例）、R-CHOP 群の 17%（47/252 例）であった。

重篤な有害事象は BR 群の 38%（101/267 例）及び R-CHOP 群の 41%（103/252 例）に発現した。有害事象による投与中止は BR 群の 3%（7/267 例）及び R-CHOP 群の 3%（7/252 例）であった（表 2.7.6.1-24）。

表 2.7.6.1-24　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	例数（%）	
カテゴリー	**R-CHOP (N=252)**	**BR (N=267)**
全ての有害事象 [a]	250 (>99)	265 (>99)
重度の有害事象 (Grade 3 or 4)	224 (89)	175 (66)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象	249 (99)	263 (99)
死亡	47 (17)	55 (20)
重篤な有害事象	103 (41)	101 (38)
有害事象による中止	7 (3)	7 (3)

[a] 投与後に発現した事象又は悪化した事象をまとめた。
治験総括報告書 Table 70 より

2.7.6.1.5.3　有害事象

（1）　全ての有害事象

いずれかの群で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.1-25 に示す。

両治療群とも 99%を超える（BR 群：265/267 例、R-CHOP 群：250/252 例）被験者において有害事象が認められた。

発現頻度が 30%以上であった主な有害事象は BR 群では白血球数減少［82%（218/267 例）］、顆粒球数減少［54%（145/267 例）］、嘔吐［42%（113/267 例）］、ヘモグロビン減少［38%（101/267 例）］であり、R-CHOP 群では、白血球数減少［90%（228/252 例）］、顆粒球数減少［72%（182/252 例）］、脱毛症［71%（179/252 例）］、ヘモグロビン減少［58%（145/252 例）］、嘔吐［46%（115/252 例）］、末梢性感覚ニューロパチー［31%（78/252 例）］、血小板数減少［31%（77/252 例）］であった。

両治療群を比較して BR 群でより多く発現した主な有害事象は、発疹（BR 群：27%、R-CHOP 群：16%）及び過敏症（BR 群：18%、R-CHOP 群：8%）であった。一方、R-COHP 群により多く発現した有害事象は、顆粒球数減少（BR 群：54%、R-CHOP 群：72%）、脱毛症（BR 群：16%、R-CHOP 群：71%）、ヘモグロビン減少（BR 群：38%、R-CHOP 群：58%）、末梢性感覚ニューロパチー（BR 群：9%、R-CHOP 群：31%）、口内炎（BR 群： 7%、R-CHOP 群：25%）であった。

(2)　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

因果関係を否定できない有害事象も両治療群とも 99%（BR 群：263/267 例、R-CHOP 群：249/252 例）に発現した。両治療群とも高頻度で認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、血液毒性と胃腸障害に関連したものであった。高頻度に発現した血液毒性は、白血球数減少（BR 群：82%、R-CHOP 群：90%）、顆粒球数減少（BR 群：54%、R-CHOP 群：72%）、ヘモグロビン減少（BR 群：36%、R-CHOP 群：58%）及び血小板数減少（BR 群：27%、R-CHOP 群：31%）であった。高頻度に発現した胃腸障害は、嘔吐（BR 群：41%、R-CHOP 群：46%）であった（表 2.7.6.1-25）。

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）

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) SOC　PT	発現例数 (%)			
	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)
少なくとも 1 件の有害事象／因果関係を否定できない有害事象が発現した例数	250 (>99)	265 (>99)	249 (99)	263 (99)
血液およびリンパ系障害	24 (10)	9 (3)	22 (9)	8 (3)
白血球減少症	5 (2)	4 (1)	5 (2)	4 (1)
好中球減少症	9 (4)	2 (<1)	8 (3)	1 (<1)
貧血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
白血球増加症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
リンパ節症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
汎血球減少症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
脾腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
有熱性骨髄無形成	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
発熱性好中球減少症	7 (3)	0 (0)	7 (3)	0 (0)
顆粒球減少症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
心臓障害	25 (10)	24 (9)	22 (9)	17 (6)
不整脈	14 (6)	11 (4)	13 (5)	9 (3)
心障害	13 (5)	9 (3)	11 (4)	6 (2)
心血管不全	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
心筋梗塞	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)
心停止	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
心不全	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性心不全	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
心血管障害	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
チアノーゼ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
頻脈	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心室性頻脈	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
冠動脈疾患	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
洞性頻脈	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
耳および迷路障害	10 (4)	12 (4)	10 (4)	10 (4)
回転性めまい	10 (4)	12 (4)	10 (4)	10 (4)
眼障害	6 (2)	7 (3)	5 (2)	7 (3)
結膜炎	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
後天性涙腺炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
眼出血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
虹彩毛様体炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
網膜静脈血栓症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
霧視	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
視力障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
眼痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
緑内障	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
近視	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視力低下	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
胃腸障害	158 (63)	142 (53)	157 (62)	136 (51)
嘔吐	115 (46)	113 (42)	115 (46)	109 (41)
下痢	40 (16)	41 (15)	36 (14)	36 (13)
便秘	19 (8)	21 (8)	19 (8)	21 (8)
口内炎	63 (25)	20 (7)	63 (25)	18 (7)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	消化不良	6 (2)	4 (1)	5 (2)	4 (1)
	腹痛	5 (2)	3 (1)	4 (2)	3 (1)
	口内乾燥	4 (2)	3 (1)	4 (2)	3 (1)
	胃障害	0 (0)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
	腹部不快感	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
	腹部膨満	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	下腹部痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
	イレウス	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	上腹部痛	8 (3)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)
	腹水	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	口腔灼熱感症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	おくび	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	鼓腸	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	胃炎	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	単径ヘルニア	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	悪心	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
	上部消化管出血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	アフタ性口内炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	嚥下障害	5 (2)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
	胃腸障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	消化器痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	舌痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	血便排泄	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	痔核	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	嚥下痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	食道炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	肛門周囲痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	直腸出血	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
全身障害および投与局所様態		106 (42)	132 (49)	97 (38)	116 (43)
	発熱	56 (22)	56 (21)	52 (21)	55 (21)
	疲労	31 (12)	42 (16)	31 (12)	40 (15)
	死亡	11 (4)	21 (8)	4 (2)	6 (2)
	悪寒	5 (2)	13 (5)	5 (2)	13 (5)
	全身健康状態低下	11 (4)	12 (4)	10 (4)	7 (3)
	疼痛	9 (4)	9 (3)	8 (3)	8 (3)
	無力症	8 (3)	6 (2)	7 (3)	6 (2)
	浮腫	3 (1)	6 (2)	3 (1)	6 (2)
	注入に伴う反応	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)
	粘膜の炎症	5 (2)	3 (1)	5 (2)	2 (<1)
	胸部不快感	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	胸痛	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	異常感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	インフルエンザ様疾患	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	末梢性浮腫	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	カテーテル留置部位疼痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 13.0) SOC	PT	発現例数 (%) 因果関係を問わない R-CHOP (N=252)	因果関係を問わない BR (N=267)	因果関係が否定できない[a] R-CHOP (N=252)	因果関係が否定できない[a] BR (N=267)
	溢血	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	硬結	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	局所腫脹	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	倦怠感	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	多臓器不全	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害		3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)
	胆管狭窄	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	胆石症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	胆嚢炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脂肪肝	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	肝毒性	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
免疫系障害		21 (8)	51 (19)	19 (8)	49 (18)
	過敏症	21 (8)	48 (18)	19 (8)	46 (17)
	薬物過敏症	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	3 (1)
感染症および寄生虫症		96 (38)	77 (29)	90 (36)	67 (25)
	細菌感染	54 (21)	36 (13)	50 (20)	32 (12)
	鼻咽頭炎	13 (5)	8 (3)	10 (4)	7 (3)
	帯状疱疹	6 (2)	7 (3)	6 (2)	7 (3)
	肺炎	7 (3)	7 (3)	6 (2)	5 (2)
	感染	2 (<1)	5 (2)	2 (<1)	5 (2)
	口腔ヘルペス	10 (4)	4 (1)	9 (4)	4 (1)
	敗血症	7 (3)	4 (1)	7 (3)	3 (1)
	尿路感染	3 (1)	4 (1)	3 (1)	4 (1)
	ウイルス感染	3 (1)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
	インフルエンザ	4 (2)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	サイトメガロウイルス感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	ウイルス性消化管感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	陰部ヘルペス	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	単純ヘルペス	4 (2)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
	細菌性尿路感染	3 (1)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
	外陰腟真菌感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	腹部膿瘍	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	腹壁膿瘍	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	虫垂炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	細菌性気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	ウイルス性気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	気管支肺炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	カンジダ症	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
	蜂巣炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	膀胱炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	医療機器関連感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	大腸菌感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	大腸菌性尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	ウイルス性眼感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	真菌感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	胃腸炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	ノロウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	サルモネラ菌性胃腸炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	消化器カンジダ症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	真菌性性器感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	ヘルペスウイルス感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	口腔カンジダ症	6 (2)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)
	口腔真菌感染	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	耳下腺炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	感染性静脈炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	細菌性肺炎	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	真菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	原発性異型肺炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	気道感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	後腹膜膿瘍	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	副鼻腔炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	ブドウ球菌性敗血症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	足部白癬	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	尿路性敗血症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	ウイルス性上気道感染	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	0 (0)
	膿瘍	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	肛門膿瘍	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	アスペルギルス症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	気管支炎	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
	真菌性気管支炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	気管支肺アスペルギルス症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	腸球菌感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	真菌性腸炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	真菌性膀胱炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	真菌性食道炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	消化管感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	B型肝炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	大葉性肺炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋膿瘍	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	好中球減少性感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	爪囲炎	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
	細菌性気道感染	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	細菌性副鼻腔炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ブドウ球菌感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	細菌性扁桃炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	真菌性上気道感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	真菌性尿路感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	ウイルス性咽頭炎	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	ウイルス性鼻炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	ウイルス性扁桃炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症		4 (2)	6 (2)	3 (1)	4 (1)
	転倒	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	挫傷	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	薬物毒性	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	上腕骨骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	腰椎骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	多発骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	眼窩周囲血腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	肋骨骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	交通事故	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	爪裂離	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	処置後出血	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脊椎骨折	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
臨床検査		235 (93)	244 (91)	235 (93)	244 (91)
	白血球数減少	228 (90)	218 (82)	228 (90)	218 (82)
	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)
	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)
	血中クレアチニン増加	24 (10)	27 (10)	21 (8)	23 (9)
	血中ビリルビン増加	14 (6)	13 (5)	11 (4)	9 (3)
	体重減少	3 (1)	5 (2)	3 (1)	5 (2)
	リンパ球数減少	3 (1)	4 (1)	3 (1)	4 (1)
	C－反応性蛋白増加	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	3 (1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
	血中ブドウ糖異常	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	ラジオアイソトープスキャン	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	呼吸数減少	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	血中ブドウ糖減少	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	血中ブドウ糖増加	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	血圧上昇	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	体温上昇	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	全身健康状態異常	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	炎症マーカー上昇	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	体重増加	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
代謝および栄養障害		10 (4)	10 (4)	9 (4)	10 (4)
	食欲減退	5 (2)	7 (3)	4 (2)	7 (3)
	食欲障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	脱水	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	体液貯留	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	高カルシウム血症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	低カルシウム血症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	低カリウム血症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	腫瘍崩壊症候群	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		40 (16)	35 (13)	34 (13)	30 (11)
	四肢痛	5 (2)	10 (4)	5 (2)	10 (4)
	背部痛	10 (4)	9 (3)	7 (3)	7 (3)
	関節痛	4 (2)	8 (3)	3 (1)	5 (2)
	筋肉痛	4 (2)	6 (2)	4 (2)	6 (2)
	骨痛	7 (3)	4 (1)	5 (2)	4 (1)
	変形性関節症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	側腹部痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	椎間板突出	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	関節滲出液	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	関節腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	筋痙縮	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
	筋骨格痛	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)
	頚部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	筋膜炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	単径部痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋力低下	4 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
	筋骨格系胸痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	筋骨格不快感	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	筋骨格障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	ミオパチー	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	病的骨折	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
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）		38 (15)	41 (15)	9 (4)	9 (3)
	非ホジキンリンパ腫	8 (3)	11 (4)	1 (<1)	3 (1)
	リンパ腫	7 (3)	9 (3)	3 (1)	3 (1)
	悪性新生物	3 (1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)
	前立腺癌	6 (2)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
	扁平上皮癌	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)
	腺癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	B細胞性リンパ腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	結腸癌	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	肺腺癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	肺扁平上皮癌、病期不明	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	骨髄異形成症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	新生物	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	食道腺癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	乳頭腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	直腸癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	腎癌	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	腎細胞癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	T細胞性リンパ腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	腫瘍疼痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	基底細胞癌	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	乳癌	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	葉状肉腫	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	子宮内膜癌	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胆嚢癌	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	喉頭癌	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	肺の悪性新生物	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	悪性黒色腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨髄異形成症候群の転化	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膵神経内分泌腫瘍	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腎新生物	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害		99 (39)	46 (17)	97 (38)	42 (16)
	末梢性感覚ニューロパチー	78 (31)	24 (9)	77 (31)	20 (7)
	頭痛	10 (4)	10 (4)	10 (4)	9 (3)
	浮動性めまい	5 (2)	3 (1)	5 (2)	2 (<1)
	味覚異常	10 (4)	3 (1)	10 (4)	3 (1)
	傾眠	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
	味覚消失	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	健忘	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	平衡障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	灼熱感	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	脳梗塞	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	認知障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	認知症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	注意力障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	ギラン・バレー症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	過眠症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	肋間神経痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	記憶障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	眼振	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	感覚障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	失神	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	痙攣	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	顔面不全麻痺	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	感覚鈍麻	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
	精神的機能障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	末梢性ニューロパチー	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	錯感覚	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	多発ニューロパチー	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	失神寸前の状態	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	坐骨神経痛	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	振戦	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
精神障害		6 (2)	11 (4)	5 (2)	8 (3)
	睡眠障害	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	不安	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	無感情	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	抑うつ気分	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	失見当識	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	感情的苦悩	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	食物嫌悪	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	初期不眠症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	神経過敏	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	精神病性障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	落ち着きのなさ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	自殺企図	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	うつ病	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	気力低下	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
腎および尿路障害		26 (10)	13 (5)	20 (8)	9 (3)
	血尿	11 (4)	5 (2)	7 (3)	3 (1)
	蛋白尿	6 (2)	5 (2)	3 (1)	3 (1)
	膀胱刺激症状	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	遺尿	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	水腎症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	頻尿	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	腎不全	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	急性腎不全	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	腎臓痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	膀胱障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	膀胱痛	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	出血性膀胱炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	排尿困難	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	腎炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	夜間頻尿	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	腎仙痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	腎出血	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	腎機能障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	尿失禁	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	尿路障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
生殖系および乳房障害		1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	前立腺痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	骨盤痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		59 (23)	51 (19)	51 (20)	44 (16)
	肺障害	40 (16)	29 (11)	35 (14)	26 (10)
	咳嗽	8 (3)	13 (5)	7 (3)	11 (4)
	呼吸困難	4 (2)	6 (2)	3 (1)	4 (1)
	肺塞栓症	0 (0)	3 (1)	0 (0)	2 (<1)
	口腔咽頭痛	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
	胸水	5 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	湿性咳嗽	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	胞隔炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	労作性呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	鼻出血	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	喀血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 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)
	鼻乾燥	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	胸膜炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	呼吸不全	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	鼻漏	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	くしゃみ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	変色痰	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	しゃっくり	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	肺浸潤	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	閉塞性細気管支炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	器質化肺炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	咽頭の炎症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	呼吸窮迫	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	咽喉刺激感	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害		190 (75)	108 (40)	189 (75)	101 (38)
	発疹	40 (16)	71 (27)	38 (15)	65 (24)
	脱毛症	179 (71)	43 (16)	179 (71)	42 (16)
	多汗症	4 (2)	5 (2)	4 (2)	4 (1)
	そう痒症	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)
	寝汗	8 (3)	4 (1)	8 (3)	4 (1)
	全身性そう痒症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	冷汗	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	褥瘡性潰瘍	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	皮膚乾燥	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	紅斑	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	白血球破砕性血管炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	点状出血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	乾癬	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	全身性皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	皮膚剥脱	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	顔面腫脹	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
	ざ瘡	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	爪の障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	皮膚疼痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	小水疱性皮疹	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
外科および内科処置		1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	胆嚢切除	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	脊椎手術	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	創傷治療	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
血管障害		25 (10)	25 (9)	22 (9)	23 (9)
	低血圧	12 (5)	9 (3)	11 (4)	8 (3)
	静脈炎	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)
	血栓性静脈炎	4 (2)	3 (1)	4 (2)	3 (1)
	ほてり	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)
	高血圧	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
	パジェット・シュレッター症候群	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)

表 2.7.6.1-25　有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（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 13.0) SOC	PT	発現例数 (%) 因果関係を問わない R-CHOP (N=252)	因果関係を問わない BR (N=267)	因果関係が否定できない[a] R-CHOP (N=252)	因果関係が否定できない[a] BR (N=267)
	血栓症	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
	高血圧クリーゼ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	鎖骨下静脈血栓症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	血管炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	深部静脈血栓症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	リンパ浮腫	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	静脈瘤	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血管拡張	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

[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。
治験総括報告書 Summary 15.17.1、15.19 より

(3)　重症度別の有害事象

いずれかの群で発現頻度が 10%以上であった WHO 基準の重症度分類 Grade3 又は 4 の有害事象を表 2.7.6.1-26 に示す。

Grade3 又は 4 の有害事象が BR 群で 66%（175/267 例）、R-CHOP 群で 89%（224/252 例）に発現した。主な Grade3 又は 4 の有害事象は、白血球数減少［BR 群：36%（95/267 例）、R-CHOP 群：70%（177/252 例）］、顆粒球数減少［BR 群：24%（65/267 例）、R-CHOP 群：63%（158/252 例）］、脱毛症［BR 群：4%（11/267 例）、R-CHOP 群：37%（94/252 例）］であり、いずれの事象も R-CHOP 群で BR 群より発現頻度が高かった。

表 2.7.6.1-26　いずれかの群で 10%以上発現した Grade3 又は 4 の有害事象の発現例数及び発現頻度（安全性解析対象集団）

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) SOC　PT	発現例数 (%)[a]					
	R-CHOP (N=252)			BR (N=267)		
	Grade3 又は 4	Grade3	Grade4	Grade3 又は 4	Grade3	Grade4
少なくとも 1 件の Grade3 もしくは 4 の有害事象が発現した例数	224 (89)	65 (26)	159 (63)	175 (66)	53 (20)	122 (46)
臨床検査						
顆粒球数減少	158 (63)	62 (25)	96 (38)	65 (24)	44 (16)	21 (8)
白血球数減少	177 (70)	106 (42)	71 (28)	95 (36)	82 (31)	13 (5)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	94 (37)	74 (29)	20 (8)	11 (4)	10 (4)	1 (<1)

[a] 1 例が複数の有害事象発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 72 より抜粋

2.7.6.1.5.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

(1)　死亡

データカットオフ時における両治療群の被験者死亡例は合計 102 例で、R-CHOP 群で 47 例（17%）、BR 群で 55 例（20%）であった。なお、R-CHOP 群に割付けられた 3 例は治験薬投与前に死亡した（表 2.7.6.1-27）。

治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡例は BR 群で 4 例（治療による副作用 2 例、疾患及び治療に非依存的な因子 1 例、死因不明 1 例）、R-CHOP 群で治験薬投与前に死亡した 3 例を含めて 7 例（悪性リンパ腫 1 例、疾患及び治療に非依存的な因子 1 例、二次性悪性腫瘍 1 例、感染 3 例、感染／悪性リンパ腫 1 例）であった。

死因は治療群間で類似していたが両治療群の差異について結論するには至らなかった。生存転帰に関する結論を導き出すにはデータが極めて不十分であった。

死亡例の詳細を 2.7.6 付録に提示した。

表 2.7.6.1-27　死亡例（無作為化対象集団）

死因	例数 (%)[a]		
	R-CHOP (N=275)	BR (N=274)	合計 (N=549)
治験期間中の死亡	47 (17)[a]	55 (20)	102 (19)
悪性リンパ腫	17 (6)	24 (9)	41 (7)
悪性リンパ腫 /二次性悪性腫瘍	1 (<1)	0	1 (<1)
治療による副作用	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
疾患及び治療に非依存的な因子	6 (2)	5 (2)	11 (2)
疾患及び治療に非依存的な因子/悪性リンパ腫	2 (<1)	0	2 (<1)
二次性悪性腫瘍	4 (1)	2 (<1)	6 (1)
感染	4 (1)	6 (2)	10 (2)
感染/悪性リンパ腫	2 (<1)	0	2 (<1)
感染/治療による副作用	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
死因不明	9 (3)	15 (5)	24 (4)
治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡	7 (3)[a]	4 (1)	11 (2)
悪性リンパ腫	1 (<1)	0	1 (<1)
治療による副作用	0	2 (<1)	2 (<1)
疾患及び治療に非依存的な因子	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
二次性悪性腫瘍	1 (<1)	0	1 (<1)
感染	3 (1)	0	3 (<1)
感染/悪性リンパ腫	1 (<1)	0	1 (<1)
死因不明	0	1 (<1)	1 (<1)
治験薬投与終了後 30 日以降の死亡	40 (15)	51 (19)	91 (17)
悪性リンパ腫	16 (6)	24 (9)	40 (7)
悪性リンパ腫/二次性悪性腫瘍	1 (<1)	0	1 (<1)
治療による副作用	1 (<1)	0	1 (<1)
疾患及び治療に非依存的な因子	5 (2)	4 (1)	9 (2)
疾患及び治療に非依存的な因子/悪性リンパ腫	2 (<1)	0	2 (<1)
二次性悪性腫瘍	3 (1)	2 (<1)	5 (<1)
感染	1 (<1)	6 (2)	7 (1)
感染/悪性リンパ腫	1 (<1)	0	1 (<1)
感染/治療による副作用	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
死因不明	9 (3)	14 (5)	23 (4)

[a] R-CHOP 群に無作為に割付け後、試験薬投与前に死亡した 3 例を含む。
治験総括報告書 Table 78 より

（2）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、R-CHOP 群の被験者 103 例（41%）、BR 群の被験者 101 例（38%）で報告された（表 2.7.6.1-28）。個々の重篤な有害事象の発現率は低く、発現率又は報告された事象の種類について、治療群間で臨床上意義のある重要な違いはなかった。

表 2.7.6.1-28　いずれかの群での発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象
（安全性解析対象集団）

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) SOC　　PT	発現例数 (%)[a]	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
少なくとも 1 件の重篤な有害事象が発現した症例数	103 (41)	101 (38)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	5 (2)	3 (1)
好中球減少症	6 (2)	2 (<1)
発熱性好中球減少症	7 (3)	0 (0)
心臓障害		
心筋梗塞	3 (1)	2 (<1)
心不全	3 (1)	1 (<1)
胃腸障害		
下痢	3 (1)	3 (1)
嘔吐	3 (1)	3 (1)
イレウス	4 (2)	2 (<1)
悪心	3 (1)	0 (0)
全身障害および投与局所様態		
発熱	10 (4)	11 (4)
全身健康状態低下	10 (4)	9 (3)
悪寒	1 (<1)	5 (2)
感染症および寄生虫症		
肺炎	7 (3)	6 (2)
敗血症	6 (2)	3 (1)
尿路感染	2 (<1)	3 (1)
臨床検査		
白血球数減少	7 (3)	2 (<1)
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）		
前立腺癌	6 (2)	3 (1)
悪性新生物	3 (1)	2 (<1)
結腸癌	3 (1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	3 (1)	3 (1)
肺塞栓症	0 (0)	3 (1)
胸水	3 (1)	1 (<1)

[a] 1 例が複数の有害事象発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 80 より

2.7.6.1.5.5　その他の重要な有害事象

(1)　投与中止に至った有害事象

有害事象による中止例は各治療群で3%であり、治療群間でサイクルによる分布差はほとんどみられなかった。

(2)　感染性合併症

特に注目すべき事象として、感染性合併症（Grade を問わない感染症、発熱性好中球減少症及び原因不明の発熱と定義される）は R-CHOP 療法を受けた被験者で BR 療法を受けた被験者より有意に多かった（R-CHOP 群で 46%、BR 群で 35%、p=0.0093）（表 2.7.6.1-29）。

最も多く報告された、感染性合併症は細菌感染で、その発現率は R-CHOP 群で BR 群より高かった（R-CHOP 群で 21%、BR 群で 13%）（表 2.7.6.1-30）。

このような増加は、R-CHOP 群の方が Grade3 又は Grade4 の顆粒球数減少の発現率が高いことと合致している（R-CHOP 群で 63%、BR 群で 24%）（表 2.7.6.1-26）。逆に、Grade4 のリンパ球数減少は BR 群でより多くみられた（BR 群で 28%、R-CHOP 群で 8%）（表 2.7.6.1-37）。但し、感染症の器官別大分類（SOC）を調べたところ、感染性合併症又は他の感染症のいずれに関しても、治療群間で重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.1-29　感染性合併症（安全性解析対象集団）

	例数（%）[a]		
	R-CHOP (N=252)	**BR (N=267)**	**p 値**
感染性合併症	**116 (46)**	**93 (35)**	0.0093
Grade を問わない感染症	96 (38)	77 (29)	
発熱性好中球減少症	7 (3)	0	
原因不明の発熱	40 (16)	39 (15)	
Grade を問わない感染または発熱性好中球減少症[b]	**102 (40)**	**77 (29)**	

[a] 1 例が複数の有害事象発現を報告した場合も含む
[b] 原因不明の発熱は除く.
治験総括報告書 Table 82 より

表 2.7.6.1-30　いずれかの群で発現頻度が 2%以上であった感染性合併症
（安全性解析対象集団）

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) SOC　PT	発現例数 (%)[a]	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
少なくとも 1 件の感染性合併症が発現した例数	116 (46)	93 (35)
血液およびリンパ系障害	7 (3)	0 (0)
発熱性好中球減少症	7 (3)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	40 (16)	39 (15)
発熱	40 (16)	39 (15)
感染症および寄生虫症	96 (38)	77 (29)
細菌感染	54 (21)	36 (13)
鼻咽頭炎	13 (5)	8 (3)
帯状疱疹	6 (2)	7 (3)
肺炎	7 (3)	7 (3)
感染	2 (<1)	5 (2)
口腔ヘルペス	10 (4)	4 (1)
敗血症	7 (3)	4 (1)
インフルエンザ	4 (2)	3 (1)
単純ヘルペス	4 (2)	2 (<1)
口腔カンジダ症	6 (2)	1 (<1)
口腔真菌感染	4 (2)	1 (<1)
細菌性肺炎	4 (2)	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	4 (2)	1 (<1)

[a] 1 例が複数の有害事象発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 83 より

(3)　悪性新生物

本試験開始後に新たな悪性新生物の発現と診断された例数は、両治療群で同程度であった［R-CHOP 群、10%（24/252 例）、BR 群、7%（20/267 例）］。悪性新生物の種類は多様であり、両治療群で特異的に発現した疾患は認められなかった（**表** 2.7.6.1-31）。

表 2.7.6.1-31　悪性新生物（安全性解析対象集団）

	例数 (%)[a]	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
悪性新生物を発現した例数	**24 (10)**	**20 (7)**
腺癌	0	1 (<1)
基底細胞癌	1 (<1)	0
B 細胞性リンパ腫	0	1 (<1)
乳癌	2 (<1)	0
結腸癌	3 (1)	1 (<1)
葉状肉腫	1 (<1)	0
子宮内膜癌	1 (<1)	0
胆嚢癌	1 (<1)	0
喉頭癌	1 (<1)	0
肺癌	2 (<1)	2 (<1)
二次性リンパ腫	0	1 (<1)
悪性黒色腫	1 (<1)	0
骨髄異形成症候群	0	1 (<1)
骨髄異形成症候群への転化	1 (<1)	0
新生物	0	1 (<1)
悪性新生物	3 (1)	2 (<1)
食道腺癌	0	1 (<1)
膵臓神経内分泌腫瘍	1 (<1)	0
前立腺癌	6 (2)	3 (1)
直腸癌	0	1 (<1)
腎癌	2 (<1)	2 (<1)
扁平上皮癌	1 (<1)	2 (<1)
T 細胞性リンパ腫	0	1 (<1)

[a] 1 例が複数の悪性新生物発現を報告した場合も含む
治験総括報告書 Table 84 より

(4)　発疹及び過敏症

発疹が BR 群で 27%（71/267 例）、R-CHOP 群で 16%（40/252 例）及び過敏症が BR 群で 18%（48/267 例）、R-CHOP 群で 8%（21/252 例）と BR 群の発現頻度が高かった。両治療群ともに、発現した事象のほとんどが、治験薬との因果関係を否定できないと判断された（表 2.7.6.1-32）。

BR 群において発疹及び過敏症の発現率は高かった。発疹の発現率は、再発低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するベンダムスチン単独療法（16%、TREANDA®添付文書）と比較して高いことから、本事象にリツキシマブとの相互作用が影響していることが示唆された。

また、両治療群ともに、重症又は生命を脅かす有害事象（Grade3 又は 4）の発疹又は過敏症の発現頻度は低かった（発疹は 1%以下、過敏症は 3%以下）。

表 2.7.6.1-32　発疹及び過敏症（安全性解析対象集団）

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) SOC　PT	発現例数 (%)[a]					
	全 Grade		Grade3/4		因果関係を否定できない	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
免疫系障害						
過敏症	21 (8)	48 (18)	5 (2)	7 (3)	19 (8)	46 (17)
薬物過敏症	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (1)
傷害、中毒および処置合併症						
薬物毒性	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	40 (16)	71 (27)	2 (<1)	3 (1)	38 (15)	65 (24)
全身性皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
小水疱性皮疹	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

[a] 1 例が複数の発疹又は過敏症発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 85 より

(5)　骨髄抑制

白血球数減少、顆粒球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少は、BR 群よりも R-CHOP 群において発現率が高かった。ほとんどの事象は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された（表 2.7.6.1-33）。

Grade3 又は Grade4 と判断された白血球数減少は、BR 群が 36%（95/267 例）であったのに対して R-CHOP 群では 70%（177/252 例）と高かった。また、同様に顆粒球数減少も BR 群が 24%（65/267 例）であったのに対して R-CHOP 群では 63%（158/252 例）と高かった。

Grade3 又は 4 の重症のリンパ球数減少に関しては反対に、BR 群の方で発現率が高かった（それぞれ 73%：196/267 例と 42%：106/252 例）（表 2.7.6.1-37）。

表 2.7.6.1-33　骨髄抑制（安全性解析対象集団）

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) PT	発現例数 (%) [a]					
	全 Grade		Grade3/4		因果関係を否定できない	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
白血球数減少	228 (90)	218 (82)	177 (70)	95 (36)	228 (90)	218 (82)
顆粒球数減少	182 (72)	145 (54)	158 (63)	65 (24)	182 (72)	145 (54)
ヘモグロビン減少	145 (58)	101 (38)	13 (5)	7 (3)	145 (58)	96 (36)
血小板数減少	77 (31)	75 (28)	15 (6)	18 (7)	77 (31)	73 (27)

[a] 1 例が複数の骨髄抑制発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 86 より

(6)　脱毛症

BR 群の 16%（43/267 例）及び R-CHOP 群の 71%（179/252 例）に脱毛症が発現した。BR 群の 1 例を除くすべての症例が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。また、Grade 3 又は Grade 4 と判断された脱毛症は、BR 群が 4%（11/267 例）であったのに対して R-CHOP 群では 37%（94/252 例）と高かった（表 2.7.6.1-25、表 2.7.6.1-26）。

(7)　心臓障害

心臓障害において、発現頻度、Grade 3 又は 4 の事象及び因果関係を否定できないと判断された事象の割合は、両治療群でほぼ同程度であり、発現率は、両治療群ともに、症例の 10%以下であった（表 2.7.6.1-34）。

表 2.7.6.1-34　心臓障害（安全性解析対象集団）

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) SOC　PT	発現例数 (%) [a]					
	全 Grade		Grade3/4		因果関係を否定できない	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
心臓障害	25 (10)	24 (9)	13 (5)	11 (4)	22 (9)	17 (6)
不整脈	14 (6)	11 (4)	5 (2)	3 (1)	13 (5)	9 (3)
心停止	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
心不全	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性心不全	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
心血管障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	2 (<1)	1 (<1)
冠動脈疾患	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
チアノーゼ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
心筋梗塞	3 (1)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)
洞性頻脈	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心室性頻脈	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
心障害	13 (5)	9 (3)	8 (3)	3 (1)	11 (4)	6 (2)
心血管不全	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	2 (<1)

[a] 1 例が複数の心臓障害発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 87 より

(8)　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、R-CHOP 群の 1 例のみであった（表 2.7.6.1-25）。

（9） 血管外漏出

R-CHOP 群の被験者 2 例に溢血が発現した。いずれも Grade4 で重篤な有害事象と判定された（表 2.7.6.1-25、表 2.7.6.1-35）。

表 2.7.6.1-35 血管外漏出（安全性解析対象集団）

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) SOC PT	発現例数 (%)			
	全 Grade		Grade4	
	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)	R-CHOP (N=252)	BR (N=267)
全身障害および投与局所様態				
溢血	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)

治験総括報告書 Summary 15.18.1 より抜粋

（10） 臨床検査

1） 血液生化学的検査

BR 群（被験者番号 038_00108：ALP 高値、総ビリルビン高値、被験者番号 120_00719：SGPT 高値）及び R-CHOP 群（被験者番号 098_00203：アルブミン低値、被験者番号 117_00143：クレアチニン高値）それぞれ 2 例の被験者に Grade3 の検査値異常が認められた（表 2.7.6.1-36）。

表 2.7.6.1-36　CTCAE Grade3 又は 4 の血液生化学的検査値
（安全性解析対象集団）

	例数 (%)							
	R-CHOP (N=252)				BR(N=267)			
		Grade				Grade		
血液生化学的検査	合計	3	4	3 or 4	合計	3	4	3 or 4
アルブミン (g/L)								
再評価時	74	0	0	0	82	0	0	0
最終検査時	80	1 (1)	0	1 (1)	83	0	0	0
ALP (U/L)								
再評価時	178	0	0	0	197	1 (<1)	0	1 (<1)
最終検査時	185	0	0	0	212	1 (<1)	0	1 (<1)
クレアチニン (μmol/L)								
再評価時	200	1 (<1)	0	1 (<1)	217	0	0	0
最終検査時	211	0	0	0	232	0	0	0
SGOT (AST) (U/L)								
再評価時	166	0	0	0	191	0	0	0
最終検査時	175	0	0	0	207	0	0	0
SGPT (ALT) (U/L)								
再評価時	169	0	0	0	165	1 (<1)	0	1 (<1)
最終検査時	186	0	0	0	194	0	0	0
総ビリルビン(μmol/L)								
再評価時	176	0	0	0	180	1 (<1)	0	1 (<1)
最終検査時	185	0	0	0	194	0	0	0

治験総括報告書 Table88 、付録 16.2.8.02.より

2）　血液学的検査

BR 群で R-CHOP 群より発現頻度が高かった Grade3 又は 4 の検査値異常は、リンパ球数減少［BR 群：73%（196/267 例）、R-CHOP 群：42%（106/252 例）］であった。なお、測定されたリンパ球数には正常リンパ球と悪性リンパ球の両方が含まれており、BR 群においてリンパ球に対する毒性がより高く発現する原因には、ベンダムスチンの作用機序が関係していると考えられた。一方、R-CHOP 群で BR 群より発現頻度が高かった Grade3 又は 4 の検査値異常は、好中球数減少［BR 群：29%（77/267 例）、R-CHOP 群：69%（173/252 例）］、白血球数減少［BR 群：37%（98/267 例）、R-CHOP 群：72%（181/252 例）］であった。Grade3 又は 4 のヘモグロビン減少及び血小板数減少の発現頻度に両治療群で差は認められなかった。

最も高頻度に認められた Grade 4 の血液学的検査値異常は BR 群ではリンパ球数減少 28%（74/267 例）であり、R-CHOP 群では好中球数減少 41%（103/252 例）であった（表 2.7.6.1-37）。

表 2.7.6.1-37　CTCAE 最悪 Grade 別の血液学的検査値異常
（安全性解析対象集団）

		例数（%）				
		全体				
血液学的検査	治療群	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)

全サイクルを通じて各被験者の最悪の Grade で集計
治験総括報告書 Table 91 より

細胞毒性を有する化学療法を受けた安全性解析対象集団では、上述の血液学的検査結果の他に特筆すべき異常は見られなかった。R-CHOP 療法の主たる血液毒性が好中球数減少であるのに対して、BR 療法の主たる血液毒性はリンパ球数減少であった。この違いにより、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の治療における BR 療法の良好な結果を説明できると考えられる。理由は明らかでないが、正常及び悪性の B 細胞は他のアルキル化剤と比べてベンダムスチンに対して強い感受性を示すことが示唆される。ヘモグロビン減少は R-CHOP 群でより多くみられたが、重症度は多くが Grade1 又は 2 であった。

2.7.6.1.5.6　　安全性のまとめ

R-CHOP 療法と比べて BR 療法は相対的に忍容性が高いことが示唆された。重要な点として、重症又は生命を脅かす有害事象（Grade3 又は 4）が BR 群において少なく、末梢神経障害及び脱毛症など、QOL に影響を与える事象も少なかった。BR 療法には発疹及び過敏症の発現率が高かったが、いずれの事象も重症例は少なかった。

2.7.6.1.6　　全般的結論

主要評価項目である治験責任医師評価に基づく PFS に関して、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の初回治療としての BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が示された。CR 率についても BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が示された。OS については、試験結果が早期の段階にあるため、予後について結論を導くには至らなかった。

安全性については、BR 療法の忍容性は概ね良好で、R-CHOP 療法と比較して骨髄抑制、脱毛症、末梢神経障害、口内炎及び細菌感染の発現頻度が低かった。軽度又は中等度の疲労、発疹及び過敏症の発現率では、BR 群にわずかな増加が認められたが、これらは臨床的に管理可能であった。

以上の結果は、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の初回治療としての BR 療法の有用性を示唆するものであった。

2.7.6.1　付録

（1）「死亡例」及び「重篤な有害事象」の個別症例の詳細（経過）

試験番号: NHL 1-2003
患者番号：0015_00735
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：白血球数減少、顆粒球数減少、消化管感染、肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 8[redacted]歳女性（患者番号：0015_00735）であった。20[redacted]年 1 月 17 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 11 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数減少及び全身健康状態低下のため入院した。治験責任医師は、白血球数減少と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断したが、全身健康状態低下については因果関係を報告しなかった。第 1 サイクルでは、非重篤な有害事象である Grade 3 の顆粒球数減少及び脱毛症並びに Grade 1 の血中ビリルビン減少、ヘモグロビン減少、発熱、血中クレアチニン増加及び下痢が認められた。Day 22、患者は重篤な有害事象から回復した。減量したうえで治験を継続した。Day 32 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数減少及び Grade 2 の発熱のため入院した。治験責任医師は、発熱と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断したが、白血球数減少については因果関係を報告していない。第 2 サイクルでは、非重篤な Grade 2 のヘモグロビン減少及び脱毛症並びに Grade 1 の血小板数減少及び口内炎が認められた。Day 39 に広域抗生物質投与により、患者は重篤な有害事象から回復したため、患者は治験を継続した。第 3 サイクルでは、非重篤な有害事象である Grade 2 のヘモグロビン減少及び脱毛症が認められた。第 4 サイクルでは、非重篤な有害事象である Grade 3 の白血球数減少、Grade 2 の脱毛症並びに Grade 1 の全身健康状態低下及びヘモグロビン減少が認められた。5 サイクルの療法終了後の Day 96、毒性のため治験を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。R-CHOP の最終投与 2 日後である翌日に、患者は重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数減少、顆粒球数減少、消化管感染、及び X 線検査で診断された肺炎のため入院した。また、非重篤な有害事象である好中球減少症、高熱及び重度の下痢が認められた。スルバクタム及びゲンタマイシンが投与された。胸部 X 線検査で、右側肺炎が認められた。発熱、血清学的感染パラメータの悪化及び下痢のため、抗生物質の投与量を増加した。また、症候性貧血の治療を行った。C 反応性蛋白及びクレアチニン値の上昇により、抗生物質をピペラシリンに変更した。脱水を伴う急性腎不全が認められたため、患者は集中治療室に転室した。この腎不全はおそらく、重度の下痢によるものであり、感染を示す明らかな血清学的検査値上昇から消化管感染の可能性があった。入院中、重度の浮腫及び重症全身浮腫が認められた。利尿薬療法は奏効しなかった。治験責任医師は、白血球数減少、顆粒球数減少及び消化管感染と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。なお、肺炎と R-CHOP 療法との因果関係を報告しなかった。Day 150、全身状態はさらに悪化し、治療関連合併症のため約 2 ヵ月の入院の後、患者は死亡した。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00102
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：急性腎不全

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0024_00102）であった。20[redacted]年 10 月 29 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 93 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の背部痛（医師記載名：胸腰椎移行部の疼痛による化学療法のための定期的入院の延長）が認められた。背部痛と R-CHOP 療法との因果関係を確実になしと判断した。患者は後遺症

もなく背部痛から回復した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 148、R-CHOP 療法最終投与約 23 日後、重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛（医師記載名：背部痛、回転性めまい、第 2 度脱力）並びに Grade 4 の悪心及び脊椎骨折（医師記載名：椎体骨折）が認められた。これらの有害事象は診断済みの骨粗鬆症及び全身健康状態低下に起因した。治験責任医師は、有害事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。転帰は不明である。臨床検査値（腎機能 の指標等）は安定していた。Day 149、患者は急性腎不全のため死亡し、治験責任医師は、急性腎不全と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0030_00439
治験薬：治験薬の投与なし（R-CHOP 群に割付け）
死亡に至った有害事象：膵癌

本患者は未治療のリンパ腫（病期未報告）の 7[redacted]歳男性（患者番号：0030_00439）であった。20[redacted]年 6 月 1 日、患者は R-CHOP 療法群に無作為に割付けられたが、R-CHOP は投与されなかった。＊翌年 6 月 21 日、患者は膵癌の二次性悪性腫瘍のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0071_00316
治験薬：BR
死亡に至った有害事象：死亡（不明）

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIE 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0071_00316）であった。20[redacted]年 8 月 28 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 88 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の下痢及びイレウスのため入院した。腹部 CT 検査で、腹水の明らかな徴候及び膨張した結腸における鏡面像が認められた。充実性占拠性病変は認められなかった。腎排泄にもかかわらず腎盂は拡張していた。胸部 X 線検査で、中心静脈ポートによる大動脈壁硬化症が認められた。典型的な転移性の肺変化は認められなかった。肺気腫の徴候、上縦隔リンパ腫のわずかな播種及び肺線維症のわずかな徴候が認められた。腹部 X 線検査で、右上腹部の小腸領域にジストニーがわずかに認められた。腹部に遊離ガスの蓄積は認められなかった。発熱を伴う透明な下痢が認められた。ピペラシリン及びゲンタマイシンの静脈注射による抗生物質療法等を行った。便培養及び血液培養の結果は陰性であった。8 日後、患者は有害事象から回復し、全身状態良好で退院した。4 サイクルの BR 療法を終了後、治験を中止した。Day 97、BR 療法最終投与 11 日後に患者は死亡したが、死因は不明であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、イレウス、下痢及び死亡と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00513
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：敗血症

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0082_00513）であった。20[redacted]年 6 月 30 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。約 3 サイクルの R-CHOP 療法の後、重篤な有害事象である Grade 4 の敗血症が発現し、患者はその後敗血症により死亡した。治験責任医師は、敗血症と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれない判断した。その他の情報の入手はない。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0107_00889
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：敗血症、発熱性好中球減少症

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0107_00889）であった。20[redacted]年 8 月 13 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 1 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の呼吸困難及び胸水（医師記載名：多量の左胸水）のため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。同日、患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 3 サイクルの療法を終了した。Day 55、R-CHOP 療法最終投与 7 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症及び敗血症のため入院した。事象により患者は死亡した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00769
治験薬：治験薬の投与なし（R-CHOP 群に割付け）
死亡に至った有害事象：リンパ腫（悪性リンパ腫）

本患者はリンパ腫（病期未報告）の 6[redacted]歳女性（患者番号：0009_00769）であった。R-CHOP による治療を開始する前に濾胞性リンパ腫がハイグレードの悪性リンパ腫へと形質転化した。20[redacted]年 2 月 15 日、患者は死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0112_00413
治験薬：治験薬の投与なし（R-CHOP 群に割付け）
死亡に至った有害事象：胃十二指腸潰瘍

本患者は未治療のリンパ腫（病期未報告）の 7[redacted]歳男性（患者番号：0112_00413）であった。20[redacted]年 4 月 2 日、患者は R-CHOP 群に無作為に割付けられた。しかし、治験薬が投与されることはなく、患者は胃十二指腸潰瘍のため 2 日後に死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0117_00248
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：敗血症

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0117_00248）であった。20[redacted]年 7 月 23 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、1 サイクルの療法を受けた。Day 11、重篤な有害事象である好中球減少性発熱のため入院した（data on file：重篤な有害事象として報告されなかった）。Day 17、患者は事象から回復した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 23、脱力感、脊柱部の疼痛、急性腎不全及び失見当識の増強など、健康状態が全般的に悪化したため、入院した（data on file：重篤な有害事象として報告されなかった）。Day 30、患者は事象から回復した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法

との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 30、Grade 4 の敗血症のため入院した。Day 35、敗血症のため患者は死亡した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0119_00837
治験薬：BR
死亡に至った有害事象：骨髄異形成症候群

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0119_00837）であった。深部静脈血栓症の既往があった。20[redacted]年 11 月 8 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 57 第 2 サイクル、第 3 サイクルの化学療法受療のため入院した。しかし、重篤な有害事象である Grade 4 の尿路感染が発現したため、第 3 サイクルの化学療法は実施されず、入院期間が延長となった。102.2° F におよぶ発熱、108 回／分の心拍数及び軽度の全身状態低下が認められた。尿検査の結果、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩及び白血球陽性であり、尿沈渣により、大量の白血球及び細菌が認められた。尿管疝痛及び腎結石症の疑いと診断され、シプロフロキサシンが投与された。Day 61、自宅により近い他院へと転院した。患者は尿路感染から回復した（転帰日不明）。また、Day 75 に 3 サイクル目の化学療法が開始された。治験責任医師は、尿路感染と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 233、BR 療法最終投与約 2 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の骨髄異形成症候群のため入院した。患者の全身状態は急速に悪化し、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、寝汗の増加及び失調性歩行が認められた。制吐剤、レボフロキサシン、ガバペンチン及びリドカインを追加した補液療法を行った。口腔カンジダ症に対してフルコナゾールを投与した。入院後の最初の 14 日間で体重は約 10kg 減少した。静脈内投薬に変更した後、嘔吐は顕著に改善した。臨床検査の結果汎血球減少症が認められたため、計 4 回の全血輸血と計 2 回の血小板輸血を実施した。Day 264 の夜、患者の全身状態が急激に悪化し、患者は翌日死亡した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0126_00226
治験薬：BR
死亡に至った有害事象：顆粒球数減少、発熱、心血管不全

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0126_00226）であった。20[redacted]年 4 月 18 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 36 第 2 サイクルに、白血球数 800 cells/mm3 と重篤な有害事象である Grade 4 の顆粒球数減少が発現したが、その後、患者は回復した（転帰日不明）。治験責任医師は、顆粒球数減少と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 38、体温は 38.7°C であり、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱が認められた（医師記載名：不明熱）。翌日、患者は発熱から回復した。治験責任医師は、発熱と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 40 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の心血管不全（医師記載名：治療関連合併症［循環不全］による死亡）が発現した。患者は入院による治療を拒否し、Day 42 に自宅にて死亡した。治験責任医師は、心血管不全と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0126_00737

治験薬：BR
死亡に至った有害事象：呼吸困難、急性心不全、肺塞栓症、細菌性気管支炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0126_00737）であった。20[redacted]年 1 月 31 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 8 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 3 の便秘（医師記載名：便秘）及び尿路感染（医師記載名：発熱を伴わない尿路感染）のため入院した。Day 10 に患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 32 第 1 サイクルに、Grade 3 のサイトメガロウイルス感染（医師記載名：ウイルス感染：サイトメガロウイルス［CMV］）が発現した。既知の濾胞性リンパ腫に併発するアフタ性口内炎及び小斑状の全身性掻痒性発疹として報告された。外来患者として以前実施した PCR 法による CMV 検査の結果は陰性であった。身体的診察により、発熱及び脱水の徴候を伴う明らかな全身状態低下が認められた。肺の聴診では肺炎性のラ音が右肺よりも左肺で強く、また、小斑状で発赤及び掻痒を伴う全身性皮疹が認められた。炎症パラメータが高い値を示したため、スルタミシリンを投与した。全身性発疹に対しては抗ヒスタミン療法及び軟膏での局所療法を施行し、CMV 感染に対してはガンシクロビルを投与した。Day 43 に、患者は CMV 感染から回復した。治験責任医師は、CMV 感染と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 51 に、粘膜の炎症（医師記載名：典型的な粘膜炎）（Grade 未報告）、サイトメガロウイルス（医師記載名：CMV 関連発疹）（Grade 未報告）及び Grade 3 の口内炎のため、皮膚科クリニックに入院した。口内炎に対して含嗽薬及びアムホテリシン B 懸濁液による経口治療を開始した。口唇にクロトリマゾールペーストを塗布し、皮膚軟化薬（unguentum molle）及びフランカルボン酸モメタゾン軟膏を皮膚に塗布した。プレドニゾンによる治療を継続した。2 日後にリンパ腫のため、癌病棟に転科した。口内炎及び皮膚所見は改善した。サイトメガロウイルス DNA は咽喉洗浄水中又は血中から検出されなかったが、バルガンシクロビルによる維持療法を継続した。患者は粘膜の炎症、CMV 関連発疹及び口内炎から回復し、Day 58 に退院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 65 に BR 療法最終投与を行った。Day 71 に、重篤な有害事象である Grade 4 の急性心不全、Grade 4 の呼吸困難（医師記載名：進行性呼吸困難）、Grade 4 の肺塞栓症（医師記載名：肺塞栓症の疑い）及び Grade 4 の細菌性気管支炎（医師記載名：化膿性気管支炎悪化）のため入院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0154_00319
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：心不全、全身健康状態低下

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0154_00319）であった。20[redacted]年 8 月 16 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、3 サイクルの療法を終了した。Day 71 第 3 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下のため入院し、治験を中止した（中止日不明）。また、腫瘍進行、呼吸困難及び咳嗽が認められた。身体的診察により、皮膚及び粘膜の蒼白、不整脈を伴う頻脈、肺の換気不良及び足関節の軽度浮腫が認められ、全身状態及び栄養状態が低下していることが明らかとなった。心電図検査の結果、心拍数は 166 回／分と頻脈性不整脈が認められ、また間欠性の伝導を伴う心房粗動が疑われたが認められた。胸部 X 線検査で、右側胸水、肺静脈うっ血の徴候、下肺野の広範な初発浸潤の疑い及び胸椎の明らかな退行性変化が認められた。抗生物質、静注補液、ベータ遮断薬及びジギトキシンによる治療を行った。入院中、急性の精神病エピソードが認められたため、ハロペリドールを投与した。Day 79 に患者は退院し、外来看護ケアを利用しながら自宅で家族に看病されることとなった。3 日後の Day 82 に、

Grade 4 の心不全のため自宅にて死亡した（医師記載名：死亡：心代償不全）。剖検実施の有無は不明である。治験責任医師は、全身健康状態低下と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。また、心不全と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0196_00859
治験薬：R-CHOP
死亡に至った有害事象：気管支肺アスペルギルス症、肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 4[redacted]歳女性（患者番号：0196_00859）であった。20[redacted]年 3 月 17 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、その後 、1 サイクルの療法を終了した。R-CHOP 療法を行った 8 日後の Day 13 に、好中球減少症を伴う重篤な有害事象である Grade 4 の敗血症のため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。事象は未回復と報告された。Day 20、R-CHOP 療法最終投与 15 日後、化学療法後の高度熱性感染症、好中球減少症、発熱、及び左側胸水を伴う肺炎の疑いとして報告された重篤な有害事象である Grade 4 の気管支肺アスペルギルス症及び肺炎のため入院した。X 線検査で、右肺浸潤及び既知の左側乳び性胸水が認められた。イミペネムを投与し、左胸腔ドレナージを施行した。また、持続的気道陽圧治療を施行したが、Day 18 及び Day 19 に重度の悪化を認め、挿管による人工呼吸が必要となった。培養で真菌の発生を確認した。気管支鏡検査の結果、右肺を完全に覆う壊死性気管支炎が認められた。抗生物質の漸増及び抗真菌治療の開始にも関わらず、患者の呼吸状態は悪化した。X 線の追加検査で、患者は急性呼吸窮迫症候群と診断され、Day 20 に急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。剖検により、侵襲性アスペルギルス症と判明し、微生物学的検体でも確認された。また、傍気管及び後腹膜に、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に分類される程度の最大 4cm の複数リンパ節の集合体が認められた。治験責任医師は、気管支肺アスペルギルス症と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。また、肺炎と R-CHOP 療法との因果関係を関連ありと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：1231_00525
治験薬：BR
死亡に至った有害事象：心停止、心不全、貧血

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号 1231_00525）であった。20[redacted]年 10 月 25 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 52 第 2 サイクル、Grade 4 の心停止、心不全（医師記載名：心不全）及び貧血（医師記載名：持続性貧血）のため、患者は死亡した。治験責任医師は、有害事象と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0002_00183
治験薬：BR
重篤な有害事象：白血球減少症

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 3[redacted]歳女性（患者番号：0002_00183）であった。現病歴に副鼻腔炎があり、患者はクラリスロマイシンを服用していた。20[redacted]年 5 月 4 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 83 に、第 4 サイクル目の化学療法と再病期診断のため患者は入院し

た。しかし、入院時に疲労の悪化及び脱力を訴えた。白血球減少症が疑われた。患者は隔離され、化学療法は延期となった。白血球数は入院時 1.2×109/L、退院時 1.4×109/L であった。患者の体力は非常に低下しており、一度の嘔吐、鼻感冒及び咳嗽が認められた。治験責任医師は、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球減少症と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 91 に患者は白血球減少症から回復し、Day 100 に化学療法再開となった。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00101
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：前立腺癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0006_00101）であった。20[redacted]年 9 月 11 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、その後、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 1314、R-CHOP 療法最終投与約 3.2 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の前立腺癌と診断された。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は事象から回復した（転帰日不明）。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00121
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：イレウス

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0006_00121）であった。20[redacted]年 2 月 25 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 8 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 のイレウスのため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。治療の報告はなく、Day 24 に患者は後遺症なくイレウスから回復した。患者は 6 サイクルの療法を終了し、Day 122 に R-CHOP 最終投与を行った。R-CHOP 療法最終投与 1519 日後に患者は死亡したが、死因は不明である。治験責任医師は、死亡と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00141
治験薬：BR
重篤な有害事象：サルモネラ菌性胃腸炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 4[redacted]歳男性（患者番号：0006_00141）であった。20[redacted]年 6 月 17 日、オープン試験で BR 療法を開始した。Day 139 第 5 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 のサルモネラ菌性胃腸炎のため入院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00178
治験薬：R-CHOP

重篤な有害事象：発熱、白血球増加症、寝汗、全身健康状態低下、呼吸窮迫

本患者は化学療法による治療歴のある節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0006_00178）であった。20[redacted]年 4 月 4 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 24 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱、白血球増加症、寝汗、全身健康状態低下及び呼吸窮迫のため入院した。体温は 102.2° F で、神経学的症状である失調性歩行のため患者は数歩しか歩けず、また、四肢の感覚障害が認められた。脱力の悪化、顕著な呼吸困難及び多量の発汗を伴っていた。右側の呼吸音減弱が認められた。胸部 CT 検査で、左背側の浸潤及び両側基底部の気管支拡張症を伴うすりガラス様陰影並びに両腋窩リンパ節が認められ、ニューモシスティスカリニ肺炎の可能性を示す所見があった。酸素、ステロイド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤及びイミペネム・シラスタチン合剤を患者に投与した。Day 39、患者は事象から後遺症なく回復し、全身状態安定にて退院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00407
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：心筋梗塞、前立腺癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0006_00407）であった。20[redacted]年 3 月 3 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、その後、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 163、R-CHOP 最終投与 53 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の心筋梗塞のため入院した。心筋梗塞は未回復と報告された。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 395、R-CHOP 最終投与後約 10 カ月後、重篤な有害事象である Grade4 の前立腺癌と診断された。事象の転帰は不明である。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00459
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：悪性新生物

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0006_00459）であった。20[redacted]年 6 月 12 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。5 サイクルの R-CHOP 療法が終了した後、患者の希望により治験を中止した。Day 263、R-CHOP 最終投与約 6 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の悪性新生物（医師記載名：二次性悪性腫瘍）と診断された治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を報告しなかった。事象の転帰は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0006_00730
治験薬：BR
重篤な有害事象：浮腫、失神、全身健康状態低下

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0006_00730）であった。患者には多くの心既往歴（徐脈性心房細動及び伝達障害を伴う複合僧房弁欠損）、動脈性高血圧、発作性

心房細動及び卒中が認められた。20[redacted]年 1 月 3 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 139 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の浮腫、失神及び全身健康状態低下のため入院し、体温は 39° C であった。Day 116、BR 療法を中止した。おそらく不整脈原性の失神前イベントが何度か認められ、既存の複合僧房弁欠損を考慮すると正常から徐脈性と考えられる心房細動（既知）を伴っていた。Day 141、BR 療法最終投与 25 日後、長期心エコー検査により永続性心房細動（54 回/分、日中：60 回/分、最小 30 回/分）が認められたが、2.4 秒を超える中断はなかった。Day 143 に、心電図の結果、駆出率は 65%で、持続性房室伝達障害を伴う複合的僧房弁欠損が認められた。両側胸水及び心嚢液貯留が認められたが、血行動態的問題はなかった。左室収縮機能は正常であった。Day 156 に、患者は高齢者を対象としたリハビリを受けるため、長期介護施設に移った。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は、浮腫、失神及び全身健康状態低下から回復した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00475
治験薬：BR
重篤な有害事象：発熱、全身性皮疹、下痢、呼吸困難、ギラン・バレー症候群、肺塞栓症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0009_00475）であった。20[redacted]年 1 月 10 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 10 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱（医師記載名：不明熱）及び Grade 4 の全身性皮疹（医師記載名：全身性発疹）のため入院した。治験責任医師は、発疹と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。なお、発熱との因果関係については報告しなかった。患者は事象から回復した。Day 35、重篤な有害事象である Grade 4 の多発性末梢性肺塞栓症のため患者は入院となり、低分子ヘパリンが投与された。Day 48、患者は事象から回復し、退院となった。治験責任医師は、肺塞栓症と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 57、BR 療法最終投与 25 日後、重篤な有害事象である Grade 4 のギラン・バレー症候群のため入院した。Day 59、胸部 X 線検査の結果、肺炎性浸潤、胸水及び心代償不全は全て陰性であった。Day 62 に実施した便培養の結果、クロストリジウム・ディフィシレの A 毒素及び B 毒素は陽性であった。Day 63、筋電図検査及び神経電気検査の結果、右正中神経及び右尺骨神経の活動電位の振幅低下の可能性が認められた。翌日の直腸 S 状結腸鏡検査で、著明に広範な偽膜が認められ、全体に赤く、液状便を伴っていた。また、発熱及び Grade 3 の下痢が認められたため（発現日不明）、メトロニダゾール及びバンコマイシンが投与された。Day 76 に実施した便培養の結果は陰性であり、患者は偽膜性大腸炎から回復したと報告された。Day 80、患者はギラン・バレー症候群から回復し、退院した。治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びギラン・バレー症候群と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。また、非重篤な有害事象である Grade 2 の血小板数減少、白血球数減少及び過敏症が認められた。第 2 サイクルの療法の後、毒性のため治験を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。Day 94、BR 療法最終投与 63 日後に実施した筋電図検査で、リツキシマブ療法と同時期に起きた脱髄性多発神経根炎の徴候が認められた。Day 132、BR 療法最終投与約 3.5 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の 4 週間持続した下痢及び黄緑色の痰と咳嗽を伴う呼吸困難のため入院した。症状は仰臥位でストレス下にある際に発現した。発熱は認められなかった。入院日の CT 検査で、中葉、小舌及び左下葉の巣状肺炎が認められ、肺気腫を伴っていた。翌日施行された結腸内視鏡検査で、ポリープを伴う非感染性結腸憩室が認められた。報告によると、以前のクロストリジウム・ディフィシレ感染からの下痢が慢性化し、メトロニダゾールによる治療は奏効しなかったが、バンコマイシンのみ奏効した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は、事象から回復した（転帰日不明）。また、非重篤な有害事象である Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチー及び肺障害、Grade

2 の過敏症及び細菌感染並びに Grade 1 の白血球数減少及び血小板数減少が認められたが、本経過文中には報告されていない。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00501
治験薬：BR
重篤な有害事象：腎細胞癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0009_00501）であった。20[redacted]年 10 月 21 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 59 第 3 サイクルに治験を中止した。Day 1092、BR 療法最終投与約 2.8 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の腎細胞癌のため入院した。治験開始前より腎細胞癌が疑われていたが、リンパ腫の症状と考えられたため診断はされていなかった。腫瘍を外科的に切除し、Day 1135 に患者は腎細胞癌から回復したと判断された。治験責任医師は、腎細胞癌と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00550
治験薬：BR
重篤な有害事象：全身健康状態低下、直腸癌

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0009_00550）であった。20[redacted]年 3 月 22 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 71、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下のため入院した。治験責任医師は、全身健康状態低下と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。第 5 サイクルの治療中に、治験を中止した（最終投与日は Day 142）。患者は事象から回復した。Day 399、患者は Grade 4 の直腸癌（医師記載名：直腸における二次性悪性腫瘍）のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00872
治験薬：BR
重篤な有害事象：全身健康状態低下、リンパ腫

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0009_00872）であった。20[redacted]年 5 月 15 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 62 第 3 サイクルに治験を中止した。Day 84、BR 療法最終投与 22 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下のため入院した。治験責任医師は、全身健康状態低下と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。悪心、嘔吐及び食欲不振があり、既知の非ホジキンリンパ腫を考慮した全身状態においても悪化が認められ、重度の腹部リンパ腫を伴っていた。腹部 CT 検査で、右腎盂に及ぶ巨大腫瘍を伴う後腹膜リンパ腫の併発が認められ、また右腎門・右腎盂の浸潤も伴っていた。Day 96、患者は事象から回復し、退院となった。Day 159、好中球減少性発熱のため入院した。敗血症が発現し、Day 161、BR 療法最終投与 99 日後に Grade 4 のリンパ腫（医師記載名：悪性リンパ腫による死亡）による多臓器不全のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0009_00879

治験薬：BR
重篤な有害事象：大腸炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 4[redacted]歳男性（患者番号：0009_00879）であった。20[redacted]年 6 月 17 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 66 第 3 サイクル、1 週間前から持続するびまん性腹部症状を訴え、患者は入院した。2 日前に悪化しはじめ、右下腹部の症状が最も強かった。入院時の体温は 38° C であったが、悪心及び嘔吐は認められなかった。臨床検査の結果から、白血球増加症（11.8×109/L）及び C-反応性蛋白増加（115 mg/L）が認められた。CT 検査で、盲腸の被覆穿孔が認められた。組織学的検査により、重篤な有害事象である Grade 4 の大腸炎（医師記載名：化膿性大腸炎）が認められたが、非ホジキンリンパ腫は伴ってなかった。腹腔鏡補助下回腸結腸切除術及び回腸上行結腸側側吻合術を施行した。術後に合併症はほとんど認められなかった。Day 71、患者は事象から回復した。治験責任医師は、大腸炎と BR 療法との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。患者は 6 サイクルの投与を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0012_00154
治験薬：BR
重篤な有害事象：Ｂ細胞性リンパ腫

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IIIB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0012_00154）であった。20[redacted]年 9 月 13 日、オープン試験での BR 療法を開始した。その後、4 サイクルの投与を実施した。Day 170、BR 療法最終投与約 2.2 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 のＢ細胞性リンパ腫（医師記載名：二次性腫瘍による死亡：二次性の高悪性度な大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）と診断された。Day 344、二次性腫瘍により患者は死亡した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0012_00220
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球減少症、発熱

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0012_00220）であった。20[redacted]年 9 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 40 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 の発熱（医師記載名：不明熱）及び Grade 4 の白血球減少症のため入院した。患者の体温は 40.1° C であった。治験責任医師は、白血球減少症と R-CHOP 療法との因果関係は明らかに関連ありと判断した。また、発熱と R-CHOP 療法との因果関係はおそらく関連ありと判断した。患者は 3 サイクルの投与を終了した。R-CHOP 療法最終投与 770 日後に患者は死亡したが、死因は不明である。治験責任医師は、死亡と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0012_00829
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、血中乳酸脱水素酵素増加、腎機能障害、心障害、呼吸困難、扁平上皮癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0012_00829）であった。20[redacted]年 8 月 20 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 64 に、重篤な有害事象である Grade 4 のニューモシスティスジロヴェシ肺炎(医師記載名:真菌感染:ニューモシスティス肺炎の疑い)、血中乳酸脱水素酵素増加、腎機能障害、心障害（医師記載名：中等度の心機能制限）及び呼吸困難のため入院した。肺炎のため、治験を中止した。R-CHOP 療法最終投与日は Day 63 であった。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。約 26 日後に、患者は事象から回復した。＊翌年 3 月、R-CHOP 療法最終投与約 5 カ月後、左肺門腫大が認められ、その後、Day 261 に重篤な有害事象である非小細胞肺癌・扁平上皮癌と診断された。扁平上皮癌と R-CHOP 療法との因果関係は明らかに関連なしと判断した。Day 338 頃に、肺部分切除が施行された。補助化学療法は必要としなかった。Day 420、胸腹部 CT 検査により、頸部、胸部及び両側腋窩においてリンパ節腫脹が認められた。リンパ腫進行が疑われた。CT 検査で、S 状結腸憩室症及び多発性腎嚢胞も認められた。当月の化学療法が計画された。Day 450 に労作性呼吸困難の悪化（安静時には呼吸困難は認められない）を伴う自覚的な全身状態の悪化を訴え、外来クリニックを受診した（有害事象としては報告されていない）。横になると喉のくすぐり感が増大し、白色の分泌物が認められた。患者は、感染症、発熱、寝汗及び体重減少を否定した。追加情報は得られていない。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0012_00869
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：発熱性好中球減少症

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0012_00869）であった。20[redacted]年 3 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 56 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症のため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 59、患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00147
治験薬：BR
重篤な有害事象：虫垂炎、リンパ腫

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0015_00147）であった。20[redacted]年 7 月 27 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 99 第 4 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の虫垂炎のため入院した。重度の蜂巣炎性の潰瘍性慢性的顆粒状虫垂周囲炎及び石灰化を伴う虫垂穿孔が認められた。単純虫垂切除及び coecalpol（ドイツ語）切除術を施行した。Day108、患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は、虫垂炎と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。患者は治験を継続し、6 サイクルの療法を終了した。Day 2250、BR 療法最終投与約 6 年後、Grade 4 のリンパ腫により患者は死亡した（医師記載名：悪性リンパ腫による死亡）。死亡と BR 療法との因果関係は明らかに関連なしと判断された。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00187
治験薬：R-CHOP

重篤な有害事象：全身健康状態低下、大腸菌感染、好中球減少症、貧血

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0015_00187）であった。20[redacted]年 5 月 11 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 121、R-CHOP 療法最終投与 4 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下、Grade 4 の好中球減少症（医師記載名：白血球：好中球減少症）、尿路感染として報告された Grade 3 の大腸菌感染及び Grade 2 の貧血（医師記載名：ヘモグロビン：貧血）のため入院した。治験責任医師は、好中球減少症、大腸菌感染及び貧血と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。全身健康状態低下と R-CHOP 療法との因果関係については、関連あるかもしれないと判断した。Day 128、患者は事象から回復した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00210
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：爪囲炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0015_00210）であった。20[redacted]年 1 月 4 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 106 第 5 サイクル、化学療法のため入院したが、重篤な有害事象である Grade 4 の両側第 1 趾爪囲炎のため、化学療法は延期となった。入院中、顕著な白血球減少症が再発した（有害事象としては報告されていない）。Day 108、エマート整形を用いた再建手術が施行された。Day 112、患者は事象から回復し、良好な健康状態で退院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は治験を継続し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00450
治験薬：BR
重篤な有害事象：発熱、悪寒、Ｃ－反応性蛋白増加、背部痛、頻脈、細菌感染、好中球減少症、肺炎、肺扁平上皮癌（病期不明）

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0015_00450）であった。20[redacted]年 11 月 15 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 30 第 2 サイクル、Grade 4 の発熱のため患者の入院は延長となった。治験責任医師は、発熱と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。BR 療法は延期となり、投与量は減量された。Day 38 に患者は事象から回復し、退院となった。Day 63 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱（医師記載名：薬剤性発熱）、悪寒、Ｃ－反応性蛋白増加、背部痛及び頻脈のため入院した。胸部 X 線検査では、浸潤を示す所見は認められなかった。患者にピペラシリン・タゾバクタム合剤又はアンピシリン・スルバクタム合剤を投与した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。事象は速やかに軽快した。2 日後に、第 3 サイクル目の化学療法を開始した。しかし、リツキシマブを 180 mg 注入後に戦慄、発熱、頻脈及び重度の背部痛がＣ－反応性蛋白増加とともに再発したため、リツキシマブは中止した。Day 67、Day 68 にベンダムスチンを減量して投与した。患者は良好な忍容性を示した。Day 70 に患者は全ての事象から回復し、同日に退院した。Day 94 第 3 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の原因不明の細菌感染のため入院した。入院時に、患者は過去 2 週間持続していた全身の体力低下を訴えた。身体的診察により、軽度の全身状態低下、腹部膨満及びヘルニア門が認められ、肝は触知された。腹部超音波検査で、軽度の脾腫が認められ、胸部 CT 検査で、全てのリンパ腫所見は明らかに退縮していた。白血球数は

3.3×109/L であった。細菌感染のため計画されていた BR 療法を延期し、治験責任医師は、細菌感染と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者にピペラシリン・タゾバクタム合剤を投与した。患者は事象から回復し、Day 102 に全身健康状態安定にて退院した。Day 155 第 5 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症のため入院した。治験責任医師は、好中球減少症と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 623、BR 療法最終投与約 15 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の肺扁平上皮癌（病期不明）（医師記載名：肺扁平上皮癌）と診断された。事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 623、患者は Grade 4 の肺炎で死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00526
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：便秘、無力症、関節痛、背部痛、疼痛

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0015_00526）であった。20[redacted]年 11 月 8 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 98 第 5 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の便秘、無力症、関節痛（医師記載名：股関節痛）及び背部痛が認められた。Day 102、患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。R-CHOP 療法最終投与 3 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の疼痛（医師記載名：疼痛増悪）のため入院した。疼痛の転帰は未回復と報告された。治験責任医師は、疼痛増悪と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00545
治験薬：BR
重篤な有害事象：嘔吐

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0015_00545）であった。20[redacted]年 2 月 27 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 5 第 1 サイクルに、Grade 1 の嘔吐（医師記載名：悪心、嘔吐）のため入院した。治験責任医師は、嘔吐と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00608
治験薬：BR
重篤な有害事象：感染、注入に伴う感染

本患者は放射線治療による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0015_00608）であった。20[redacted]年 2 月 28 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 17 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の感染（医師記載名：感染巣不明の感染）のため緊急入院した。入院前に発熱が 2 日間持続し（最高 102.4° F）、全身身体脱力、重度の頭頚部痛及び四肢痛が認められた。また、前日には虚脱が認められた。身体的診察により、上下肢浮腫、顕著な脱力、関節硬直及び顔面の神経出口部の圧痛が認められた。発熱による 100 回/分の頻脈が認められた。胸部

X 線検査では浸潤は認められず、心代償不全のエビデンスも示されなかった。Day 19、C－反応性蛋白が 13 mg/dL（最大値 23 mg/dL）と増加していたが、白血球数は正常であり、ゲンタマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム合剤を投与した。全身状態は改善し、C－反応性蛋白値は低下した。Day 24、患者は事象から回復し、退院となった。Day 29、BR 療法を再開した。同日、患者は冷感、戦慄、1 度の嘔吐を伴う悪心、浮動性めまい、全身脱力及び皮膚蒼白の症状を訴え、重篤な有害事象である Grade 4 の注入関連感染（医師記載名：リツキシマブ注入に対する反応）と診断された。メトクロプラミド、デキサメタゾン、ジメチンデン及びラニチジン塩酸塩を投与した。症状軽快後、Day 30 に BR 療法を再開した。入院中、狭心症も短期間認められ、一硝酸イソソルビド及びモルシドミンを投与した。心電図及び臨床検査では、虚血又は梗塞の急性徴候は認められなかった。Day 32、患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、いずれの感染も BR 療法と明らかに関連ありと判断した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0015_00735
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球数減少、顆粒球数減少、消化管感染、全身健康状態低下、発熱、肺炎

死亡の項の経過を参照すること。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0019_00855
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球数減少

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IIIB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0019_00855）であった。20[redacted]年 3 月 12 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 5 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数（WBC）減少が認められ、全身状態低下及び食欲不振を伴っていた（有害事象としての報告はなし）。治験責任医師は、白血球数減少と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 21、患者は白血球数減少から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0019_00862
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：溢出、上腹部痛、全身健康状態低下、食欲減退、低血圧、非ホジキンリンパ腫

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0019_00862）であった。20[redacted]年 4 月 2 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 3 第 1 サイクル、化学療法中に重篤な有害事象である Grade 4 の溢出（医師記載名：ドキソルビシンの溢出）が発現したため、入院は延長された。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 15、患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 24 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の上腹部痛（医師記載名：心窩部痛）のため入院した。患者には既知の逆流性食道炎があった。Day 26、患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 35 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下及び食欲減退並びに Grade 3 の低血圧（血管虚脱と

して報告）のため入院した。Day 43、患者は事象から回復した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。また、非重篤な有害事象が繰り返し認められたため、治験を中止した。第 1 サイクルにて、非重篤な有害事象である Grade 2 の脱毛症が認められた。第 2 サイクルにて、非重篤な有害事象である Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチー並びに Grade 2 の口腔カンジダ症、脱毛症及び嘔吐が認められた。2 サイクルの療法の後、毒性のため治験を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。Day 585、R-CHOP 療法最終投与約 1.5 年後、嘔吐再発後の虚脱のため入院した。2 日後に基礎疾患のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0022_00214
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：呼吸困難、深部静脈血栓症、リンパ腫、多臓器不全、アスペルギルス症

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0022_00214）であった。20[redacted]年 5 月 10 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 58 第 3 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の呼吸困難（具体的な症状及び自覚的な毒性の報告はない）のため入院した。心因性症状と考えられた。Day 60 に退院した。患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 92 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の深部静脈血栓症のため入院した。患者を heparin perfusor25 000 IE（ドイツ語）で治療した。事象の転帰は未回復と報告された。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 1677、会陰痛が約 4 日間持続したため、患者は外来クリニックを受診した。患者は 102.2°F と発熱しており、全身状態の悪化が認められた。重篤な有害事象である Grade 4 のアスペルギルス症（医師記載名：侵襲性アスペルギルス症）、Grade 4 の多臓器不全及び Grade 4 のリンパ腫のため入院した。身体的診察により、肛門周囲膿瘍を示す会陰部の発赤及び硬結が認められたため、外科的切開を施行した。更に全身状態が急速に悪化した後、Day 1679 に多臓器不全のため死亡した。剖検により、骨髄、肝臓、脾臓、肺及び腎臓の病変を伴う慢性リンパ性白血病による全身性のリンパ節病変が認められた。気管の侵襲性アスペルギルス症、無反応性肺炎、最近形成された肺塞栓症の徴候（両側の「縄ばしご現象」と報告）が認められた。治験責任医師は、多臓器不全、アスペルギルス症及びリンパ腫と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0022_00753
治験薬：BR
重篤な有害事象：発熱、白血球減少症、尿路感染

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0022_00753）であった。20[redacted]年 3 月 10 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 75 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱（39° C）、白血球減少症及び尿路感染のため入院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を報告しなかった。Day 83 に患者は事象から回復し、退院した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00102
治験薬：R-CHOP

重篤な有害事象：急性腎不全、背部痛、悪心、全身健康状態低下、脊椎骨折

死亡の項の経過を参照すること。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00130
治験薬：BR
重篤な有害事象：肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0024_00130）であった。20[redacted]年 3 月 24 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 2 第 1 サイクル、X 線検査で重篤な有害事象である Grade 4 の肺炎（医師記載名：胸膜肺炎）が認められたため入院した。Day 6 に肺炎は悪化した。Day 7 及び Day 10 には膿胸の疑いで胸腔穿刺が施行された。X 線検査で、右肺底部の挫傷形成の増加及び右肺底部の拡張不全が認められた。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係は関連なしと判断した。患者が肺炎から回復したとの報告はない。しかし、患者は治験を継続し、6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00131
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：上腹部痛、発熱性好中球減少症、全身健康状態低下、頭痛、白血球減少症、子宮内膜癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0024_00131）であった。20[redacted]年 3 月 25 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 38 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の上腹部痛、発熱性好中球減少症（最高で 38.8°C の発熱）、全身健康状態低下及び頭痛が認められた。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。事象の転帰はいずれも未回復と報告された。患者は治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった。R-CHOP 療法最終投与 11 日後の Day 128 に、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症及び白血球減少症のため入院した。好中球数は 0.54/nL で、白血球数は 1.77×109/L であった。また、体温は最高で 38.7°C に達した。事象の転帰はいずれも未回復と報告された。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00144
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球数減少、イレウス、子宮内膜癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0024_00144）であった。20[redacted]年 7 月 12 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 11 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数減少（白血球数 0.81/mL）及び Grade 3 のイレウス（医師記載名：大腸イレウス）のため入院した。治験責任医師は、白血球数減少と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連あり、イレウスと R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。事象の転帰はいずれも未回復と報告された。患者は治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 1570、R-CHOP 療法最終投与約 4 年後に、重篤

な有害事象である Grade 4 の子宮内膜癌と診断された。子宮全摘出術を施行し、患者は事象から回復した。治験責任医師は、子宮内膜癌と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00161
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球減少症、好中球減少症、非ホジキンリンパ腫

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0024_00161）であった。20[redacted]年 11 月 4 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 9 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球減少症（白血球数 0.35/nL）及び好中球減少症（好中球数 0.18/nL）のため入院した。抗生物質を投与し、逆隔離した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。事象の転帰はいずれも未回復と報告された。患者は治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 340 に、重篤な有害事象である二次性高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫による全身健康状態低下のため入院した。身体的診察により、患者の全身状態及び栄養状態が良好であることが認められた。白血球分画検査により芽球が認められ、リヒター症候群と診断された。対症療法的に低用量のシタラビンを投与した。治療中、末梢血中の芽球数は減少したが、3 日間の治療後に再度増加した。重度の血小板減少症が認められたため、濃厚血小板を輸血した。肺炎が疑われたため、セフタジジム水和物を静注投与した。Day 352、R-CHOP 療法最終投与約 7 カ月後、患者は基礎疾患のため死亡した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00483
治験薬：BR
重篤な有害事象：脊椎手術

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0024_00483）であった。20[redacted]年 4 月 26 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 2 第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の脊椎手術（医師記載名：第 3 腰椎及び第 5 腰椎の手術による安定化）のため入院した。Day 6 に、全身麻酔下での手術が施行された。疼痛治療、症状への順応、及び理学療法の結果、退院時には歩行器の利用することで、最大可動域での歩行が可能となった。手術後の X 線検査で、背部の創内固定器が正しい位置にあることが確認された。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 16、患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0024_00611
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：帯状疱疹、坐骨神経痛

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0024_00611）であった。20[redacted]年 3 月 19 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 77 第 4 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 3 の帯状疱疹のため入院した。抗生物質療法及び帯状疱疹後神経痛予防などを行った。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。患者は事象

から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。有効性評価は寛解であった。R-CHOP 療法最終投与 12 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の坐骨神経痛（医師記載名：重篤な有害事象　坐骨神経痛の様な疼痛症状）が認められた。6 日後、患者は事象から回復した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0038_00108
治験薬：BR
重篤な有害事象：死亡

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0038_00108）であった。20[redacted]年 1 月 5 日、オープン試験での BR 療法を開始し、その後、6 サイクルの療法を終了した。Day 170、BR 療法最終投与 29 日後に、進行性の胆汁うっ滞性黄疸・狭窄によるステント交換のため入院した（重篤な有害事象の報告なし）。患者は、病変部位を特定する精密検査を拒否した。Day 246、BR 療法最終投与 104 日後、患者は死亡した。死因は不明である。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、死亡と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0047_00138
治験薬：BR
重篤な有害事象：発熱

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0047_00138）であった。20[redacted]年 5 月 29 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 11　第 1 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱のため入院した。治験責任医師は、発熱と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0047_00706
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：胆嚢癌、結腸癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0047_00706）であった。20[redacted]年 7 月 27 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 146、R-CHOP 療法最終投与約 1 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の結腸癌のため入院した。事象の転帰は未回復と報告された。Day 428、R-CHOP 療法最終投与約 10 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の胆嚢癌のため入院した。事象の転帰は未回復と報告された。治験責任医師は、結腸癌及び胆嚢癌と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 884、R-CHOP 療法最終投与約 2.1 年後、患者は死亡した。死因は不明である。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00192
治験薬：BR

重篤な有害事象：顆粒球数減少、白血球減少症

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 4[redacted]歳女性（患者番号：0049_00192）であった。20[redacted]年 6 月 6 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 95 第 4 サイクルに発熱があり、重篤な有害事象である Grade 4 の顆粒球数減少及び白血球減少症（医師記載名：白血球減少症による発熱）のため入院した。体温は 100.4° F であった。脈拍数は 106 回／分と頻脈であり、血圧は収縮期血圧 140 mm Hg、拡張期血圧 90 mm Hg であった。心電図検査で、左軸偏位が認められた。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 6.9 mmol/L、白血球数 0.9×10^9/L 及びリンパ球数 10.3×10^9/L であった。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。患者は事象から回復し、Day 99 に退院となった。患者は 6 サイクルの療法を終了した。Day 754、治療終了後 598 日目に、基礎疾患のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00229
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：痔核

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0049_00229）であった。20[redacted]年 8 月 28 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 43 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の痔核（医師記載名：痔静脈叢による入院）のため入院した。瘻孔切開術を施行し、Day 46 に患者は事象から回復したと判断した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は治験を継続し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00414
治験薬：BR
重篤な有害事象：発熱、白血球数減少、四肢痛

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0049_00414）であった。20[redacted]年 5 月 26 日、オープン試験での BR 療法を開始した。非重篤な有害事象である Grade 3 の脱毛症、Grade 3 の白血球数減少及び Grade 2 の細菌感染が認められた。4 サイクルの療法の後、毒性のため治験を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。Day 119、治療終了後 25 日目に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱（医師記載名：不明熱）、Grade 3 の白血球数減少及び Grade 4 の四肢痛（医師記載名： 足趾の痛み・発赤）のため入院した。体温は 39° C であった。治験責任医師は、白血球数減少と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断し、発熱と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。四肢痛については、BR 療法との因果関係を報告しなかった。事象の転帰は未回復と報告された。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00430
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球数減少、便秘、脱水

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0049_00430）であった。20[redacted]年 2 月 10 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day12 第 1 サイクルに、重篤な有害事象

である Grade 1 の白血球数減少、Grade 4 の便秘及び Grade 4 の脱水のため入院した。治験責任医師は、白血球数減少と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。便秘及び脱水については、R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。事象の転帰は未回復と報告された。患者は治験を継続し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00512
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：椎間板突出

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0049_00512）であった。20[redacted]年 7 月 6 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 52 第 3 サイクルに、椎間板すべり症として報告された重篤な有害事象である Grade 4 の椎間板突出のため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 70、患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0049_00748
治験薬：BR
重篤な有害事象：前立腺癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0049_00748）であった。20[redacted]年 3 月 14 日、オープン試験での BR 療法を開始し、6 サイクルの療法を終了した。Day 964、BR 療法最終投与約 2 年後、重篤な有害事象である Grade 4 前立腺癌のため入院となり、ホルモン注射及び放射線治療を実施した。治験責任医師は、前立腺癌と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。事象の転帰は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0069_00208
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

本患者は未治療のリンパ腫（病気不明）の 6[redacted]歳男性（患者番号：0069_00208）であった。20[redacted]年 11 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、3 サイクルの療法を実施した。Day 77 第 3 サイクルに、本患者で生命を脅かす心毒性が認められたと MedWatch にて報告された。治験責任医師は、心毒性と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかも知れないと判断した。事象は非重篤な有害事象である Grade 2 心障害（医師記載名：心機能）としてデータベースに登録された。本患者の同意文書を紛失したため、原資料の直接閲覧を行うことができなかった。その他の情報の入手はない。Day 1553、R-CHOP 療法最終投与約 4 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の肺の悪性新生物（医師記載名：肺癌による死亡）のため入院となり、その後死亡した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0069_00442
治験薬：BR

重篤な有害事象：転倒、上腕骨骨折

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0069_00442）であった。20[redacted]年 7 月 5 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 86 第 3 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の転倒及び上腕骨骨折のため入院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 1628、療法最終投与 1466 日後、患者は基礎疾患のため死亡した。剖検実施の有無は不明である。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0069_00486
治験薬：BR
重篤な有害事象：全身健康状態低下、細菌性肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0069_00486）であった。20[redacted]年 9 月 5 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 31 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下のため入院した。事象の転帰は未回復と報告された。Day 41 に患者は退院となった。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 111 第 4 サイクルに、咳嗽及び発熱を伴う Grade 4 の左肺下葉の細菌性肺炎のため入院した。入院前に 4 週間に及ぶ咳嗽及び喀痰の増加が認められた。入院時に、呼吸困難及び「**喀血**」が認められた。胸部 X 線検査の所見として、左肺下葉の肺炎性浸潤と一致する変化が認められた。左下肺葉以外では、過膨脹を伴う肺気腫及び X 線透過性の増加が認められた。肺静脈うっ血の徴候は認められなかった。C－反応性蛋白は 72 mg/dL に上昇した。抗生物質、吸入治療及び粘液溶解薬にて治療した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 12、患者は事象から回復し、治験を継続した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。Day 339、BR 療法最終投与 172 日後、基礎疾患のため死亡した。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0070_00109
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：細菌性肺炎、帯状疱疹

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0070_00109）であった。20[redacted]年 1 月 13 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 79 第 4 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 2 の細菌性肺炎が認められた。治験責任医師は、肺炎と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 81、患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 101 第 4 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 2 の帯状疱疹（医師記載名：ウイルス感染：帯状疱疹）のため入院した。Day 116、患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、帯状疱疹と R-CHOP 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0070_00444
治験薬：BR（リツキシマブのみ投与）
重篤な有害事象：過敏症、悪寒、チアノーゼ、呼吸困難、腹部膿瘍、呼吸数減少、悪性新生物

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0070_00444）であった。20[redacted]年 8 月 4 日、オープン試験での BR 療法（リツキシマブのみ投与）を開始した。リツキシマブ投与のため入院中の Day 1 にアナフィラキシーショックが発現したため、リツキシマブを 1 度投与し、ベンダムスチンは投与されないまま治験を中止した。重篤な有害事象として悪寒、チアノーゼ、呼吸困難、腹部膿瘍及び呼吸数減少（全て Grade は未報告）並びに Grade 4 の過敏症（医師記載名：アレルギー）が報告された炎症性パラメータが著しく上昇したが、既往症である創傷治癒疾患では説明がつかなかった。CT 検査で、右中腹部及び右下腹部に含気性の被包膿瘍形成が認められた。再度開腹手術が必要となった。Day 7 に吻合部を含む空腸部分切除を施行し、その後、回腸横行結腸吻合術を施行した。手術中、下腹部及び中腹部の吻合部において、壊死した大網で覆われた空洞から腐敗性分泌物の排出が認められた。筋膜壊死を伴う創傷治癒疾患のため、開腹傷跡の再切開が必要となった。創傷被覆治療により創傷が比較的清潔となった後、Day 43 に二次縫合による外科創傷修正を施行した。患者は腹部内膿瘍から回復し、Day 50 に退院となった。退院時の診断は、結腸の吻合不全、腹部内膿瘍、創傷治癒疾患、偽膜性大腸炎、マントル細胞リンパ腫、急性冠動脈症候群、冠動脈性心疾患、前壁心筋梗塞及び動脈性高血圧であった。治験責任医師は、事象とリツキシマブ療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。ベンダムスチンを投与することなく、治験を中止した。Day 210 頃に、肝臓 S7 区域への転移を伴う左副腎癌として報告された、重篤な有害事象である Grade 4 の悪性新生物（医師記載名：二次性悪性腫瘍）と診断された。副腎転移、脾転移及び肝転移に対する切除術が施行された。二次性癌の転帰は不明である。Day 1150 に患者は死亡したが、原因は不明である。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0070_00801
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

本患者は放射線療法による治療歴のあるリンパ腫第 IA 期のある 5[redacted]歳男性（患者番号：0070_00801）であった。20[redacted]年 4 月 3 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、その後、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 852、R-CHOP 療法最終投与約 2 年後に、重篤な有害事象である Grade 4 の肺の悪性新生物と診断された。Day 1201、R-CHOP 療法最終投与約 3 年後に、肺癌進行のため死亡した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0070_00852
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：敗血症

本患者は放射線療法による治療歴のあるリンパ腫第 IA 期の 4[redacted]歳女性（患者番号：0070_00852）であった。20[redacted]年 1 月 28 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。1 日の療法の後、治験を中止した。Day 7 に重篤な有害事象である Grade 4 の敗血症のため入院した。治験責任医師は、敗血症と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 47 に、患者は事象から回復した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0071_00316
治験薬：BR
重篤な有害事象：下痢、イレウス