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：0071_00410
治験薬：BR
重篤な有害事象：扁平上皮癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0071_00410）であった。20[redacted]年 3 月 26 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 2080、BR 療法最終投与約 5.3 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の扁平上皮癌（医師記載名：扁平上皮細胞癌）と診断された。鼻の奥に位置する二次性悪性腫瘍と報告された。腫瘍の切除及び生検が実施された。Day 2104、マージンの切除が終了し、患者は事象から回復した。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 2263、BR 療法最終投与約 5.8 年後、Grade 4 の注意力障害及び全身健康状態低下のため入院した。3 日後、左前腕にも Grade 4 の扁平上皮癌（医師記載名：ボーエン病様有棘細胞癌）が認められた。治験責任医師は、全 3 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 2282、注意力障害及び全身健康状態低下のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0071_00424
治験薬：BR
重篤な有害事象：扁平上皮癌

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：0071_00424）であった。20[redacted]年 11 月 23 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 BR 療法を終了した。Day 1354、BR 療法最終投与約 3.7 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の扁平上皮癌（医師記載名：扁平上皮癌）と診断された。扁平上皮癌は切除され、回復したと判断した。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 2037、BR 療法最終投与約 5.2 年後、患者は基礎疾患のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0071_00437
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 IVA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0071_00437）であった。20[redacted]年 4 月 25 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 30 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の肺炎が疑われたため、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あるかもしれないと判断した。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 サイクルの療法を終了した。Day 1249、BR 療法最終投与 3 年以上後に脱水、低カリウム血症及び鼻呼吸困難の症状を伴う全身状態の悪化のため入院した。8 日後、患者は死亡したが、死因は不明である。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003

患者番号：0074_00232
治験薬：BR
重篤な有害事象：点状出血

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0074_00232）であった。治験開始約 2 日前、免疫細胞腫及びワルデンストローム・マクログロブリン血症と診断された。20[redacted]年 9 月 27 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 3 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の点状出血（医師記載名：点状出血による入院延長）のため入院した。プラスマフェレシスを実施した（Day 3 及び Day 6 に輸血）。Day 10、患者は事象から回復し、患者は退院となった。治験責任医師は、点状出血と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。患者は治験を継続した。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：0074_00422
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：骨髄異形成症候群、発熱、汎血球減少症

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：0074_00422）であった。20[redacted]年 8 月 11 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。有効性評価は寛解であった。Day 1886、重篤な有害事象である骨髄異形成症候群（MDS）（Grade 未報告）のため入院した。MDS は急性骨髄性白血病に転化した。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 1927、重篤な有害事象である発熱及び汎血球減少症（ともに Grade 未報告）のため入院した。入院時、患者の全身状態及び栄養状態は重度に悪化していた。非経口栄養、十分な水分補給、鎮痛剤投与並びに複数回の濃縮赤血球及び血小板輸血などの全般的な対症療法を実施した。入院中、患者の全身状態は徐々に悪化した。進行性の非常に高い悪性基礎疾患によるものと考えられた。Day 1945、R-CHOP 療法最終投与約 5.2 年後、R-CHOP 療法最終投与約 5 年後、患者は死亡した。死因は、急性骨髄性白血病転化、著明な汎血球減少症、及び原因未特定の悪寒戦慄を伴う再発性の弛緩熱（特に白血病が原因と考えられた）を伴う長年の MDS 罹患と考えられた。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なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0074_00511
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：白血球数減少、浮動性めまい、転倒、腎癌、前立腺癌

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：0074_00511）であった。20[redacted]年 6 月 9 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 15 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、浮動性めまい及び転倒（医師記載名：浮動性めまいによる転倒）（虚脱傾向と報告）（浮動性めまい及び転倒の Grade は未判定）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。また、浮動性めまい及び転倒と 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 21、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 239、R-CHOP 療法最終投与約 4 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の腎癌（医師記載名：前立腺癌、腎臓癌及び死亡）のため入院した。右腎生検を実施した。生検の結果、前立腺特異抗原（PSA）弱陽性の、層状の砂粒小体を伴う疎性結合組織の間質細胞、及び悪性増殖のエビデンスのない腎細胞腺腫（後

腎型）に関連する異型細胞で構成される新生物が認められた。治験責任医師は、腎癌と 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 319、R-CHOP 療法最終投与約 7 カ月後、生検により重篤な有害事象である Grade 4 の前立腺癌と診断された。両側精巣摘除などによる治療を行った。治験責任医師は、前立腺癌と 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 1220、R-CHOP 療法最終投与約 3 年後、患者は前立腺癌のため死亡した。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：0074_00535
治験薬：BR
重篤な有害事象：肺腺癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IIA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0074_00535）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。その後、6 サイクルの療法を終了した。Day 1552、BR 療法最終投与約 3.8 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の肺腺癌のため入院した。事象の最新の転帰は未回復と報告された。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。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0074_00703
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：咳嗽、発熱

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IIIB 期の 3[redacted]歳男性（患者番号：0074_00703）であった。20[redacted]年 7 月 14 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 94 第 5 サイクル、重篤な有害事象である発熱（Grade 未判定）及び Grade 1 の咳嗽のため入院した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 104、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：0075_00433
治験薬：BR
重篤な有害事象：腺癌、肺炎、好中球減少症

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：0075_00433）であった。20[redacted]年 3 月 21 日、オープン試験での BR 療法を開始した。その後、6 サイクルの療法を終了した。Day 233、BR 療法最終投与約 3 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の大腸腺癌（医師記載名：二次性腫瘍［腺癌］）のため入院した。病理学的所見は、管状腺腫由来の腺癌であった。病期は pT1、GII、V0 であり、ポリープ切除を実施した。治験責任医師は、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。Day 234、患者は事象から回復した。Day 1514、BR 療法初回投与約 3.8 年後、空咳を伴う 102.2°F の発熱が 2 週間持続しており、重篤な有害事象である Grade 4 の肺炎及び好中球減少症のため入院した。胸部 X 線検査で、両側の肺炎性浸潤が広範に認められた。臨床検査の結果、白血球減少症を伴う炎症が認められた。アモキシシリン及びシプロフロキサシンを投与した。抗生物質治療を行ったものの、呼吸状態が悪化した。気管挿管し、人工呼吸器を装着し、集中治療室に転室した。その後、カテコールアミン依存性の敗血症が発現した。イミペネム、レボフロキサシンとともに、ヒドロコルチゾン及び免疫グロブリンを投与した。Day 1530、人工呼吸

器から離脱できなかったため、気管切開を実施した。その結果、患者は自発呼吸を行えるようになった。鎮静剤投与は中止としたが、患者の状態は改善しなかった。頭部 CT 検査で、左後頭葉及び左小脳部に境界明瞭な梗塞が認められた。予後不良のため治療を中止し、Day 1540 に肺炎のため死亡した。治験責任医師は、肺炎及び好中球減少症と 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：0075_00729
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：細菌性気管支炎、好中球減少症、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：0075_00729）であった。20[redacted]年 12 月 20 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 14 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の細菌性気管支炎（医師記載名：重度の化膿性気管支炎）及び Grade 4 の好中球減少症のため入院した。治験責任医師は、細菌性気管支炎及び好中球減少症と 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。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。Day 1109、R-CHOP 療法最終投与約 2.7 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。＊4年後3 月、患者は事象から回復した。治験責任医師は、前立腺癌と 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：0075_00764
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：膵神経内分泌腫瘍

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0075_00764）であった。20[redacted]年 6 月 19 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 118、R-CHOP 療法の最終投与を行った。リンパ腫が発見された時点（＊同年 6 月 2 日、R-CHOP 療法開始 17 日前）で、膵臓での腫瘍形成が認められていた。その時点では、腫瘍はリンパ腫の症状と考えられた。腹部 CT 検査（実施日不明）で、膵頭部腹尾側に占拠性腫瘤が認められた。リンパ腫治療中に、腫瘍の形態に変化はなかった。Day 218、R-CHOP 療法最終投与 100 日後、精密診断検査及び膵腫瘤に対する治療のため入院した。Day 220、腫瘍を摘出した。生検の結果、重篤な有害事象である Grade 4 の膵神経内分泌腫瘍が認められた。リンパ節転移がなく、有糸分裂率が低く、壊死の徴候が認められなかったため、良性腫瘍と判断された。しかし腫瘍のサイズから、腫瘍の生物学的挙動及び予後は不確定であった。治験責任医師は、腫瘍と 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 234、R-CHOP 療法最終投与約 4 カ月後、患者は死亡した。当初、二次性腫瘍のため死亡したと報告された。剖検実施の有無は不明である。治験責任医師は、膵神経内分泌腫瘍による死亡と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。10 週間後に入手した追加情報によると、死因は膵神経内分泌腫瘍ではなかった。他の死因の報告はなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0076_00189
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：顆粒球減少症

＊新薬承認情報提供時に置換えた

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0076_00189）であった。20[redacted]年 6 月 6 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 15 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の顆粒球減少症と診断された。治験責任医師は、顆粒球減少症と 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。Day 22、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：0076_00320
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：血小板数減少、過敏症、リンパ腫

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0076_00320）であった。20[redacted]年 12 月 20 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。第 2 サイクルのリツキシマブ点滴投与期間の Day 40、重篤な有害事象である Grade 4 の過敏症（医師記載名：アレルギー）及び Grade 2 の血小板数減少（医師記載名：血小板）が認められた。患者は悪心及びめまい感を感じた。血圧は 199/57 であり、心拍数は 88 回／分（bpm）であった。リツキシマブ点滴投与は 15 分間中断された。血圧は 110/65 となり、点滴投与を再開した。再び悪心があり、また寒気もあった。点滴投与を再度中止した。血圧は 108/63、心拍数は 102 回／分であった。デキサメタゾンを静注投与した。血圧は 124/76、心拍数は 109 回／分であった。リツキシマブ投与を再開した。約 1 時間後の患者の体温は 38° C であった。リツキシマブ点滴投与を中止した。血算検査の結果、血小板数は 0 であった。血圧は 117/61、心拍数は 119 回／分であった。白血球性リンパ腫及び血小板減少を伴う、リツキシマブに対するアレルギー反応のため入院した。患者は事象から回復し、2 日後退院した。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ありと判断した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。Day 421、R-CHOP 療法最終投与約 10 カ月後、進行性腹部膨隆のため入院した。6 日後、基礎疾患のため死亡した。剖検実施の有無は不明である。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。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0076_00487
治験薬：BR
重篤な有害事象：心室性頻脈

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：0076_00487）であった。20[redacted]年 9 月 24 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 45 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の心室性頻脈のため入院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 58、患者は事象から回復し、退院した。また、非重篤な有害事象である Grade 4 の過敏症、Grade 3 の血小板数減少並びに Grade 2 の発熱及びヘモグロビン減少（第 1 サイクル）、Grade 4 の不整脈、Grade 2 の血小板数減少、心障害及び末梢性感覚ニューロパチー並びに Grade 1 のヘモグロビン減少（第 2 サイクル）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 684、BR 療法終了約 20 カ月後、患者は死亡した（医師記載名：原因不明の死亡）。剖検は実施されなかった。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00218
治験薬：BR

重篤な有害事象：腎癌

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0082_00218）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。その後、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 1528、BR 療法最終投与約 3.7 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の腎癌（医師記載名：右腎癌）のため入院した。右腎切除を実施し、患者は事象から回復した。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。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00435
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：細菌性肺炎、処置後出血、大腸炎、イレウス

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：0082_00435）であった。20[redacted]年 4 月 1 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 4 第 1 サイクル、胸膜肺炎として報告された重篤な有害事象である Grade 2 の細菌性肺炎のため入院を延長した。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 26、患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 75 第 3 サイクル目の投与の 2 週間後、ポートを挿入した。その後重篤な有害事象である Grade 4 の低分子ヘパリン併用療法による処置後出血が認められ、102.2°F の発熱を伴っていた。ピペラシリン及びスルバクタムナトリウムを投与し、患者は発熱から回復した。Day 85、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明らかに関連なしと判断した。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 153、R-CHOP 療法最終投与 13 日後、重篤な有害事象である Grade 4 のイレウス及び大腸炎のため入院した。Day 197、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 914、R-CHOP 療法最終投与約 2 年後、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、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：0082_00496
治験薬：BR
重篤な有害事象：肺炎

本患者は化学療法による治療歴のあるリンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0082_00496）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 61 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の肺炎のため入院した。入院中、患者は著明な倦怠感及び労作性呼吸困難を訴えた。発熱性胸膜炎と診断された。ピペラシリン及びスルバクタムナトリウムを投与した。アレルギー性発疹が認められた後、抗生物質療法をメロペネムに変更した。患者は発熱性感染から軽快した。心室の異常弛緩のため、少量のメトプロロールが追加された。Day 70、患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は、肺炎と 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。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00513
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：敗血症

死亡の項の叙述を参照すること。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00702
治験薬：BR
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 IVB 期の 8[redacted]歳女性（患者番号：0082_00702）であった。20[redacted]年 7 月 18 日、オープン試験での BR 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 162 第 6 サイクル、BR 療法最終投与 14 日後、重篤な有害事象である Grade 3 の白血球数減少（医師記載名：白血球）のため入院した。治療として顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）を投与した。好中球数は 1×10^9/L 超に増加した。Day 164、胸部 X 線検査で、両側の間質性陰影増強の持続及び心拡大が認められたが、浸潤や閉塞の徴候は認められなかった。Day 165、患者は白血球数減少から回復した。全身状態良好で患者は退院した。Day 186、再診にて、白色舌苔、心不整脈及び打診により類鼾音を伴う肺胞呼吸音が認められたが、ラ音は聴取されなかった。臨床検査の結果は、白血球 1.8×10^9/L、好中球 24%及びリンパ球 30%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た。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0082_00833
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：前立腺癌

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IIA 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0082_00833）であった。20[redacted]年 10 月 8 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。その後、患者は 6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 907、R-CHOP 療法最終投与約 2.2 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。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明らかに関連なしと判断した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0083_00315
治験薬：BR
重篤な有害事象：肺塞栓症、胸痛、胸部不快感

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 6[redacted]歳男性（患者番号：0083_00315）であった。20[redacted]年 5 月 5 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 106 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の肺塞栓症のため入院した。治験責任医師は、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。患者は事象から回復し、Day 116 に退院した。Day 146 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の左側胸痛（医師記載名：胸郭痛）のため入院した。治験責任医師は、胸痛と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 149 に、安定した状態で退院した。患者は 6 サイクルの療法を終了した。Day 201、BR 療法最終投与 15 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の左側胸部不快感（医師記載名：胸部症状）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。患者は胸部不快感から回復し、Day 203 に退院した。Day 1083、BR 療法最終投与約 2.5 年後、患者は基礎疾患のため死亡した。

試験番号：NHL 1-2003
患者番号：0083_00799
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：乳癌

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：0083_00799）であった。20[redacted]年 3 月 26 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。その後、患者は 6 サイクルの療法を終了した。Day 982、R-CHOP 療法最終投与約 2.4 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の乳癌（医師記載名：二次性腫瘍：乳癌）と診断された。二次性腫瘍である乳癌（葉状肉腫）と報告された。＊3年後2 月 20 日、患者は乳癌.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：0083_00807
治験薬：R-CHOP
重篤な有害事象：嚥下障害、頭痛、筋肉痛、悪心、嘔吐、出血性膀胱炎、排尿困難、血尿

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：0083_00807）であった。20[redacted]年 5 月 2 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 の嚥下障害、頭痛、筋肉痛、悪心及び嘔吐のため入院した。また、患者には原因不明の感染症、化学療法後白血球減少症及び血小板減少症並びにリンパ腫浸潤による胸椎の疼痛があった。全身状態低下が認められた。白血球数は 1.9 K/μL（基準範囲 4～10 K/μL）、ヘモグロビンは 248 mg/dL（基準範囲 30～200 mg/dL）及びフェリチンは 692.7 mg/dL （基準範囲 15～150 mg/dL）であった。また、感染パラメータが増加していた（数値の報告なし）。心電図検査の結果、左軸偏位、心房細動を伴う絶対不整脈、心拍数 128 回／分が認められ、V4 誘導にて移行帯右方ずれが認められた。鎮痛剤及びタゾバクタムなどの抗生物質を投与したところ、患者の状態は大いに改善した。しかし、白血球数は減少を続け、Day 14 には 0.3 K/μL であった。Day 17、患者は事象から回復し、安定状態にて退院した。白血球数は 1.0 K/μL に増加した。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。患者は治験を継続した。Day 90 第 4 サイクル、重篤な有害事象である出血性膀胱炎、排尿困難、悪心及び嘔吐のため入院し、濾胞性非ホジキンリンパ腫と診断された。また、貧血（輸血を要した）、原因不明の感染症、粘膜炎、化学療法後白血球減少症及び血小板減少症、低カリウム血症、顕微鏡的血尿を伴う排尿困難、末梢性浮腫並びに慢性うつ病エピソードが認められ、患者の全身状態は低下していた。Day 93 の臨床検査の結果、白血球数 0.9 K/μL 及び血小板数 110 K/μL（基準範囲 140～440 K/μL）と感染パラメータの増加が認められた。Day 97、カリウムは 2.9 mmol/L（基準範囲 3.6～5.1 mmol/L）であった。患者にタゾバクタムなどの抗生物質を投与した結果、全身状態は改善し、感染パラメータは減少した。また、末梢性浮腫に対して利尿剤を投与した。出血性膀胱炎はシクロホスファミド投与に関連があると考えられた。Day 98、白血球数は 3.4 K/μL に増加しており、安定状態にて退院した。患者は事象から回復したと報告された。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。5 サイクルの R-CHOP 療法の後、患者は治験の中止を希望した（R-CHOP の最終投与日は Day 122 であった）。同日、重篤な有害事象である Grade 4 の排尿困難及び血尿のため入院し、9 日前のシクロホスファミドによる化学療法後白血球減少症及び膀胱炎と診断された。全身状態低下が認められた。4 日後に実施した腹部超音波検査で、上腹部のリンパ腫及び鼓腸が認められた。臨床検査で、感染パラメータの増加及び白血球減少症が認められた（数値の報告なし）。トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤を投与したところ、

患者の状態は改善した。血尿はシクロホスファミド投与による出血性膀胱炎と関連があると判断した。Day 126、患者は退院した。白血球数は 0.2 K/μL（基準範囲 4～10 K/μL）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明らかに関連ありと判断した。患者は排尿困難及び血尿から回復した（転帰日は不明）。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0083_00880
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 粘膜の炎症、好中球減少症、尿路感染、下痢

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：0083_00880）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。Day 3 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の粘膜の炎症、好中球減少症、尿路感染（大便レンサ球菌と報告）及び下痢のため入院した。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 15 に患者は事象から回復し、治験を継続した。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: 0086_00610
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 結腸癌

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0086_00610）であった。20[redacted]年 2 月 6 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 366、R-CHOP 療法最終投与約 8.5 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の結腸癌と診断された。Day 390、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明らかに関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0089_00201
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 肛門膿瘍、筋膜炎、肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0089_00201）であった。20[redacted]年 9 月 30 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 14 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 の肛門膿瘍、筋膜炎及び肺炎のため入院した（医師記載名：第 1 サイクルの数日後に硬結が触知可能な肛門周囲膿瘍による右臀部疼痛、右大腿筋膜炎及び肺炎が発現- 20.10）。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。＊翌年 1 月（日付不明）、患者は事象から回復した。1 サイクルの投与の後、治験を中止した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0095_00149
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: ウイルス性胃腸炎、脱水

＊新薬承認情報提供時に置換えた

本患者は放射線療法による治療歴のあるリンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0095_00149）であった。20[redacted]年 9 月 8 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 70 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 のウイルス性胃腸炎及び脱水のため入院した（医師記載名：脱水による入院）。わずかな C-反応性蛋白増加（値不明）があった。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。Day 76 に患者は事象から回復し、治験を継続した。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: 0101_00565
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 胸水、肺障害

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：0101_00565）であった。20[redacted]年 5 月 26 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、重篤な有害事象である Grade 4 の胸水及び Grade 2 の肺障害のため入院した。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。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: 0101_00707
治験薬: BR
重篤な有害事象: 自殺企図、各種物質毒性（薬物毒性）、前立腺癌

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：0101_00707）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 73 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の自殺企図及び薬物毒性（医師記載名：錠剤中毒）のため入院した。治験責任医師は自殺企図及び薬物毒性と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。患者は薬物中毒から回復し、治験を継続した。自殺志向の転帰は未回復と報告された。6 サイクルの療法を終了したが、結果は未報告であった。BR 療法最終投与約 1 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。直腸指診の結果、前立腺は軽度に腫大しており左側には硬化が認められた。臨床検査では、クレアチニン 1.62 mg/dL、総前立腺特異性抗原（PSA）6 ng/mL、遊離型 PSA 1.77 ng/mL 及び遊離型 PSA／総 PSA 比 30%であった。複合型前立腺特異抗原（cPSA）は 5.85 ng/mL であった。生検（実施日不明）の結果、グリーソンスコアが 3+4=7 の前立腺癌であった。両側精巣摘除術及び精巣上体摘除術を施行した。治験責任医師は回復した前立腺癌（転帰日不明）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: 0101_00824
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 悪寒、発熱、全身健康状態低下、悪性新生物、リンパ腫,

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：0101_00824）であった。20[redacted]年 8 月 2 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、6 サイクルの療法を終了した。Day 134、R-CHOP 療法最終投与 25 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の悪寒、発熱及び全身健康状態低下（医師記載名：全身状態低下）のため入院した。Day 142 に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 244、R-CHOP 療法最終

投与約 4 カ月後、重篤な有害事象であるホジキンリンパ腫の二次性悪性腫瘍と報告された Grade 4 の悪性新生物（医師記載名：SAE 二次性悪性腫瘍）及び疾患進行と報告された Grade 4 のリンパ腫（医師記載名：悪性リンパ腫による死亡）と診断された。リンパ節のパンチ生検及びリンパ節郭清の結果、ホジキンリンパ腫と判明し、COPP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン及びプレドニゾンによる化学療法）を実施した。治験責任医師は二次性悪性腫瘍の因果関係を報告しなかった。Day 493、全身状態悪化（疾患進行）のため死亡した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0103_00506
治験薬: BR
重篤な有害事象: 原発性異型肺炎

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0103_00506）であった。20[redacted]年 2 月 23 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 13 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の原発性異型肺炎のため入院した。原因不明の高熱及び著しい炎症パラメータ上昇のため入院となった。異型肺炎と診断された。レボフロキサシン投与を開始したが、体温は最高 40°C まで上昇し、著明な C-反応性蛋白増加及び軽度の白血球増加症（15,000 μL）が認められた。全身状態は緩やかに改善し、心エコー及び腹部超音波検査で、他の炎症巣の徴候は認められなかった。胸部 CT 検査で、異型肺炎の徴候が認められ、追加の抗生物質療法を行った。既知のリンパ腫は以前の CT 結果と比較して改善していた。Day 25 に患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は異型肺炎と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。また、非重篤事象である真菌性肺炎（Grade 不明）、Grade 3 の細菌感染、過敏症、C-反応性蛋白増加及び発熱、Grade 2 の不整脈並びに Grade 1 の発疹が発現した。5 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0104_00160
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 全身健康状態低下、嘔吐

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：0104_00160）であった。20[redacted]年 11 月 3 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、Grade 4 の全身健康状態低下（医師記載名：全身状態不良による入院）及び Grade 3 の嘔吐（医師記載名：悪心、嘔吐）（化学療法実施時）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 15 に患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0104_00233
治験薬: BR
重篤な有害事象: 後腹膜膿瘍

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：0104_00233）であった。20[redacted]年 10 月 19 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 62 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の後腹膜膿瘍のため入院した。変動する左鼠径部腫脹と報告された。同日修正手術を実施した。手術中に左後腹膜血腫の前までの膿瘍拡大が認められ、その後鼠径部より排出された。洗

浄のためのドレーンを挿入し、膿瘍腔を 1 日 2 回洗浄した。化膿性分泌物は徐々に減少し、炎症パラメータは改善していた。患者の状態は速やかに安定したが、高カロリーサプリメントを投与し、食欲旺盛であったにもかかわらず体重が減少していた。体重は 50 kg 程度で安定していた（ベースライン時の体重不明）。ドレーン抜去後、創腔を生理食塩水で洗浄し、乾燥させてから包帯を巻いた。化膿性分泌物は減少し続け、創部治癒後に化学療法を再開することとした。Day 103、退院し、外来治療となった。治験責任医師は後腹膜膿瘍と BR 療法との因果関係を関連ありと判断した。患者は事象から回復し（転帰日不明）、治験を継続した。5 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0104_00308
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 発熱、嚥下障害、胸痛、悪性新生物

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0104_00308）であった。20[redacted]年 6 月 8 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 138、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（体温 99.86°F）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明らかに関連ありと判断した。Day 154 に患者は事象から回復した。Day 169、R-CHOP 療法最終投与 38 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の嚥下障害及び胸痛のため入院した（医師記載名：胸骨後痛による入院）。事象は呼吸依存的であると報告された。Day 171 に Grade 4 の発熱（最高体温は 101.3°F）が発現した。Day 184 に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明らかに関連ありと判断した。Day 308、R-CHOP 療法最終投与約 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。CT 検査で、右結腸曲を含む上行結腸腸壁の多環性肥厚が認められた。Day 331 に実施した結腸内視鏡検査で、粘液性腺癌と判明した。Day 353 に切除を施行し、患者は二次性悪性腫瘍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明らかに関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0104_00428
治験薬: BR
重篤な有害事象: 医療機器関連感染、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：0104_00428）であった。20[redacted]年 12 月 6 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 78、化学療法のため、左胸壁に静脈ポート埋込みを施行した。Day 88 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の医療機器関連感染（医師記載名：ポート感染）のため入院した。繰り返しの悪寒及び体温上昇を伴っていた。左胸壁のフレグモーネも認められ、また外側胸壁に発赤し、温度が高く、圧痛のある箇所があった。超音波検査で、鎖骨下静脈血栓症の疑いが判明し、アシクロビルを投与した。創部の細菌学的スミア試験の結果、黄色ブドウ球菌陽性であった。治療のため抗生物質などを投与した。臨床検査で、白血球数は 2800（2.8×10^9/L）、血小板数は 75（7.5×10^9/L）と白血球減少症及び血小板減少症が認められた。また、口唇部及び左顔面に単純ヘルペス感染が認められた。治験責任医師は医療機器関連感染と 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。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 292、BR 療法最終投与 151 日後に重篤な有害事象である悪性新生物（医師記載名：二次性悪性腫瘍）と診断された。生検の結果、続発性癌（尿道癌、非侵襲性、高分化型）と判明した。経尿道的膀胱切除を実施した。悪性疾患は膀胱の切除をもって回復と判断した。治験責任医師は二次性悪性腫瘍と BR 療法

との因果関係を関連なしと判断した。Day 1,125、BR 療法最終投与約 2.7 年後、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: 0104_00481
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 過敏症、下痢、リンパ腫

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0104_00481）であった。20[redacted]年 2 月 23 日、化学療法の第 1 サイクル投与並びに浮動性めまい、寝汗、体重減少、及び感覚障害を伴う全身状態悪化のため入院した。身体的検査で、全身状態低下、栄養状態不良、右側優位の頚部及び鼠径部リンパ節腫大、高度の脾腫大、両側外反母趾並びに右頚部及び後頭部のリンパ節摘除後部位の錯感覚が認められた。＊同年 2 月 26 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。浮動性めまい並びに頚部及び後頭部の感覚障害の増悪から脳リンパ腫の発症が疑われた。Day 2 第 1 サイクルに実施した頭部 MRI 検査で、脳リンパ腫発症の徴候、髄膜の病的な高信号又は髄膜炎の徴候は認められなかった。Day 3 に実施した心電図検査で、洞調律、心拍数 76/分、横位心及び V 3 誘導における RS 型が認められ、ERBS（ドイツ語略語：再分極障害）の徴候は認められなかった。Day 3 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の過敏症（医師記載名：アレルギー）のため入院期間を延長した。リツマキシブ初回投与を実施したところ、その後悪寒、発熱及び呼吸困難の症状が認められた。マレイン酸ジメチンデン、ラニチジン、プレドニゾロン 21 及びジアゼパムを投与し、またリツマキシブの残量を 4 日間かけて分割投与した。その後のリツキシマブ投与に対してより高い忍容性を示した。患者は事象から回復し、Day 8 に全身状態が改善したため退院した。治験を継続した。治験責任医師は過敏症と 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 28 第 2 サイクルに重篤な有害事象である Grade 4 の下痢のため入院した。下痢は 2 日前に発現し、食欲不振を伴っていたが嘔吐はなかった。また、化学療法の点滴投与開始後から下肢浮腫を訴えていた。身体的検査で、全身状態低下、痩身、皮膚乾燥、頚部リンパ節症及びエルプ点における心雑音が認められた。便培養の結果、クロストリジウム・ディフィシレ、ノロウイルス RNA、サルモネラ、赤痢菌、エルシニア、カンピロバクター及び大腸菌陰性であった。超音波検査で、急性胆嚢炎の徴候を伴わない胆嚢結石症、著明な脾腫、腹部大動脈硬化症、傍血管リンパ節及びローグレードのダグラス窩液体貯留が認められた。下痢は抗生物質（レボフロキサシン）（使用理由不明）と関連あるかもしれないと報告された。シプロフロキサシンによる抗生物質関連下痢の既往があった。レボフロキサシン投与を中止し、抗痙攣剤及び鎮痛剤を投与したところ患者の状態は改善した。Day 32 に患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は下痢と R-CHOP 療法との因果関係を関連ありと判断した。3 サイクルの療法を終了した。Day 535、R-CHOP 療法最終投与約 1.3 年後、老人ホームにて夜中にトイレに歩いて向かう際に転倒し、入院した。入院中に広範囲の頭蓋内出血及び顔面軟部組織出血があった。CT 検査で、硬膜下血腫が認められた。濃厚血小板及び濃厚赤血球を輸血したが効果が見られなかった。眠気状態は悪化し、無反応となり、寝たきりとなるなど全身状態は悪化し続けた。Day 546 に悪性リンパ腫のため死亡した。剖検実施の有無は不明であった。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0104_00516
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 失神

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0104_00516）であった。20[redacted]年 11 月 22 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 14 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の失神のため入院した。長時間血圧測定の結果、平均血圧は 189/108 mmHg であり、高血圧であることが判明した。降圧療法としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤及びヒドロクロロチアジド利尿剤を投与し、退院時の平均血圧は 150/80 mmHg と、中等度の降圧効果が得られた。右肺底に肺炎の徴候が繰り返し認められ、急性尿路感染もあった。モキシフロキサシンによる抗生物質療法を開始した。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 20 に患者は患者は事象から回復し、治験を継続した。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: 0105_00122
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 体温上昇、リンパ浮腫、白血球減少症、リンパ腫

本患者は放射線療法による治療歴のあるリンパ腫第 IIA 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0105_00122）であった。20[redacted]年 3 月 1 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 35 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 のリンパ浮腫及び Grade 4 の体温上昇のため入院した（医師記載名：CHOP 及びリツマキシブ投与第 2 サイクル後の最高 38°C までの体温上昇及び白血球数 400×10^3/mL を伴う右腕のリンパ浮腫による入院）。Day 40 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 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 54 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球減少症（医師記載名：CHOP 及びリツマキシブ投与第 3 サイクル後の著明な白血球減少症 0.4/nL による入院）。事象の転帰は未回復であり、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。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 2,214、R-CHOP 療法最終投与約 5.8 年後、Grade 4 のリンパ腫で死亡した（悪性リンパ腫による死亡）（基礎疾患）。剖検は実施されなかった。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なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0105_00165
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 発熱性好中球減少症

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0105_00165）であった。20[redacted]年 12 月 7 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、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症（体温 38°C 超）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明らかに関連ありと判断した。Day 61 に患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0105_00209
治験薬: BR
重篤な有害事象: 交通事故、多発骨折

本患者は未治療のリンパ腫第 IVE 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0105_00209）であった。20[redacted]年 11 月 30 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 96 第 4 サイクル、重篤な有害事象である交通事故による Grade 4 の多発骨折のため入院した（医師記載名：車にはねられる事故のため入院［多種の骨折及び挫傷］）。鎖骨及び肋骨 3 本を骨折していた。事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は交通事故と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。治験を継続した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0105_00601
治験薬: BR
重篤な有害事象: 食道腺癌

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：0105_00601）であった。20[redacted]年 2 月 17 日、オープン試験での BR 療法を開始した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 1,628、BR 療法最終投与約 4 年後、重篤な有害事象である Grade 1 の食道腺癌と診断された。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。事象の転帰は不明である。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0105_00871
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 顆粒球数減少、発熱

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 4[redacted]歳男性（患者番号：0105_00871）であった。20[redacted]年 5 月 19 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 104 第 5 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の顆粒球数減少及び発熱のため入院した。好中球減少症発症中の発熱と報告された。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。2 日後に患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0106_00230
治験薬: BR
重篤な有害事象: 帯状疱疹、リンパ腫、全身健康状態低下

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0106_00230）であった。20[redacted]年 9 月 4 日、オープン試験での BR 療法を開始した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 165、BR 療法最終投与 15 日後、重篤な有害事象である Grade 3 の帯状疱疹のため入院した。右大腿の出血性帯状疱疹が認められた。出血性帯状疱疹は徐々に自然回復したが、QOL が著しく損なわれた。Day 179 に患者は事象から回復した。治験責任医師は帯状疱疹と 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。Day 345、BR 療法最終投与約 6 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 のリンパ腫と診断された（医師記載名：続発性リンパ腫）。2 日後に肺上葉切除を施行し、Day 361 に患者は事象から回復した。治験責任医師は続発性リンパ腫と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。BWK9（第 9 胸椎）骨折に対する椎骨形成術施行及び予定されていた脳放射線療法に対する準備が終了後（有害事象は報告されていない）、Day 499 に入院した。Day 544、BR 療法最終投与 13 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の全

身健康状態低下により死亡した（医師記載名：全身状態悪化による死亡）。肺、骨及び脳に転移並びに皮膚の黒色腫が認められた。剖検は実施されなかった。治験責任医師は事象と B-R 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: 0106_00468
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 基底細胞癌

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：0106_00468）であった。20[redacted]年 10 月 12 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 889、R-CHOP 療法最終投与約 2.1 年後、生検にて重篤な有害事象である Grade 4 の鼻周囲の基底細胞癌と診断された。事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0106_00762
治験薬: BR
重篤な有害事象: 新生物

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 8[redacted]歳男性（患者番号：0106_00762）であった。20[redacted]年 5 月 30 日、オープン試験での BR 療法を開始した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 1,009、BR 療法最終投与約 2.4 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の新生物（医師記載名：続発性腫瘍）のため入院した。患者は事象から回復した（転帰日不明）。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00119
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 喉頭癌

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：0107_00119）であった。20[redacted]年 2 月 18 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、3 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 1,749、R-CHOP 療法最終投与約 4.7 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の喉頭癌と診断された。約 6 週間後、完全切除を施行し、顕微鏡的残存腫瘍は認められなかった。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明らかに関連ありと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00427
治験薬: BR
重篤な有害事象: 水腎症、胆石症

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：0107_00427）であった。20[redacted]年 11 月 30 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 9 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の水腎症のため入院した。脾腫及び著明な左腎盂腎杯系があり、全身状態は非常に不良で

かなり弱っていた。臨床検査ではクレアチニン 4.0 mg/dL、尿素 159（単位不明）及び尿酸 19.9 mg/dL であった。ダブルジェイ尿管カテーテルを留置し、シプロフロキサシン、アロプリノール及び potassium sodium hydrogen citrate を投与した。入院中のブドウ糖値は 200～300 mg/dL であった。患者はさらなる入院治療のための転院を拒否し、Day 21 に医師の助言に反して退院した。退院時診断は左水腎症、腎疾患、左尿路結石症、高尿酸血症、脾腫を伴う非ホジキンリンパ腫及び糖尿病であった。Day 26 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の胆石症のため入院した。Day 26 に尿管疝痛が疑われる右側腹部症状及び心窩部症状を訴え再入院した。超音波検査で、左腎盂腎杯系に散在性のうっ血が認められ、右腎盂腎杯系の拡張及び胆嚢結石症を伴っていた。CT 検査で、両側胸水、膵臓の浮腫性変化、脾腫、腹水及び左腎結石症が認められた。急性膵炎と確定できず、胸水に関しては無症状であったため治療は行わなかった。臨床検査ではクレアチニン 1.7 mg/dL、C-反応性蛋白 8.8 mg/L 及び尿中赤血球+4 であった。食事療法、鎮痛剤及び鎮痙剤による温存療法を行い、Day 32 に退院した。治験責任医師は回復した水腎症及び胆石症（いずれも転帰日不明）と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00555
治験薬: BR
重篤な有害事象: 耳下腺炎

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0107_00555）であった。20[redacted]年 7 月 18 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 131 第 5 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の左耳下腺炎（医師記載名：発熱を伴う耳下腺炎）のため入院した。唾液腺管乳頭を切除し、排膿した。本処置により左頚部の腫脹は速やかに縮小し、その後遅れて解熱した。治験責任医師は耳下腺炎と 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。患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00775
治験薬: BR
重篤な有害事象: 胸水、全身健康状態低下、認知障害、呼吸不全

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0107_00775）であった。20[redacted]年 10 月 18 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 76 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下、認知障害及び胸水のため入院した。Day 92 に患者は事象から回復し、退院した。BR 療法を中止した。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 125、BR 療法最終投与約 2 カ月後、転倒 67 による頭部裂傷のため受診した。右側胸水の再発を伴う重篤な有害事象である Grade 4 の呼吸不全（医師記載名：呼吸不全）が発現し、入院した。患者の家族は集中治療の前に非手術療法を継続することを決断した。同日夕方、さらなる臨床状態悪化の後、呼吸不全のため死亡した。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00835
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 IIA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0107_00835）であった。20[redacted]年 10 月 17 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 716、BR 療法最終投与約 1.5 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の前立腺癌（医師記載名：続発性腫瘍［前立腺癌］）と診断された。患者は事象から回復した。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0107_00889
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 呼吸困難、胸水、発熱性好中球減少症、敗血症

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: 0108_00460
治験薬: BR
重篤な有害事象: 肋間神経痛

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：0108_00460）であった。20[redacted]年 6 月 27 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 70 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 2 の肋間神経痛のため入院した。BR 療法を中止した。超音波検査で、脾臓梗塞は認められなかった。Day 71 に患者は事象から回復した。治験責任医師は肋間神経痛と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。BR 療法最終投与約 1 年後、死亡した。死因は不明であった。剖検は実施されなかった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0108_00710
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 薬物過敏症

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：0108_00710）であった。20[redacted]年 9 月 1 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 2 の薬物過敏症（医師記載名：SAE リツマキシブ初回投与時の皮膚刺激、血圧上昇及び悪寒を伴うアレルギー反応による入院）が発現した。リツマキシブ投与開始 5 分後に生じたアレルギー反応と報告された。集中治療病棟にて経過観察し、リツマキシブは投与速度を落として投与した。同日、患者は事象から回復し、療法は予定通り継続した。治験責任医師は薬物過敏症と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。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: 0108_00732
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 閉塞性細気管支炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0108_00732）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 62 第 3 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 の閉塞性細気管支炎のため入院した。器質化肺炎を伴っていた。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。事象の転帰は未回復であった。治験を継続し、6 サイクルの療法を終了した。Day 851、R-CHOP 療法最終投与約 2 年後に死亡した。死因は不明であり、剖検は実施されなかった。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なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0110_00408
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 腎新生物、細菌性副鼻腔炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0110_00408）であった。20[redacted]年 3 月 10 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 73 第 4 サイクルに実施した CT 検査で、脾腫及び左腎の病変拡大が認められ、リンパ腫又は副腎腫が疑われた。Day 76、重篤な有害事象である Grade 4 の原発不明の腎新生物と診断された。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。事象の転帰は未回復であり、治験を継続した。その後、 Day 164 に実施した生検により、腎検体において原因不明の壊死が認められ、腎貧血性梗塞の可能性が考えられた。Day 101 第 5 サイクル、重篤な有害事象である Grade 2 の細菌性副鼻腔炎のため入院した。鼻感冒、湿性咳嗽、発熱、C-反応性蛋白増加があり、好中球減少症を伴っていた。副鼻腔 X 線検査で、左上顎洞の著明な粘膜腫脹及び右上顎洞底の中程度の粘膜腫脹が認められた。ピペラシリン・スルバクタムナトリウム合剤を投与し、去痰療法を実施したところ、副鼻腔炎は 2 日で回復した。感冒症状及び CRP 値も急速に回復した。3 日間の顆粒球による刺激の結果、血球の再生が確認されたため、Day 107 に全身状態良好にて退院し、治験を継続した。治験責任医師は副鼻腔炎と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。6 サイクルの療法を終了した。Day 1,985、R-CHOP 療法最終投与約 5.1 年後に死亡した。死因は不明であった。剖検実施の有無は不明であった。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0110_00411
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 非ホジキンリンパ腫

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：0110_00411）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、5 サイクルの療法を終了した。Day 109、R-CHOP 療法最終投与約 21 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の非ホジキンリンパ腫のため入院した（医師記載名：基礎疾患による死亡）。悪性リンパ腫の再発と報告された。繰り返しの転倒や下肢の感覚損失を伴う歩行障害の症状があり、ほぼ対麻痺という状態まで進行していた。Day 112 に実施した細胞診の結果、ハイグレードリンパ球性髄膜炎の疑いがあった。Day 118 に実施した腰椎 MRI 検査で、L1 から L4 までと病変の広範囲への拡大が認められ、脊柱管を完全に占有していた。患者は脊髄内腫瘍に対する姑息的放射線治療を受けず、鎮痛剤による支持療法を受けることを選択した。その後の症状は腕の麻痺の悪化及び嚥下困難であった。＊同年 8 月（日付不明）に基礎疾患のため死亡した。剖検は実施されなかった。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なしと判断した。

＊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: 0111_00418
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 結腸癌

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：0111_00418）であった。20[redacted]年 7 月 19 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 422、R-CHOP 療法最終投与約 10 カ月後、結腸内視鏡検査にて重篤な有害事象である結腸癌と診断された（医師記載名：S 状結腸癌）。症状は便秘と疼痛であった。Day 425 に癌は外科的に除去され、その後患者は事象から回復したと判断された。Day 438 に退院した。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0111_00458
治験薬: BR
重篤な有害事象: 帯状疱疹、リンパ腫

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：0111_00458）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。Day 60 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 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。アシクロビルを静注投与し、水疱は明らかに改善した。痛風を発症し、対症療法を実施した。Day 67、患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は帯状疱疹と 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。6 サイクルの療法を終了した。Day 1,050、BR 療法最終投与約 2.4 年後、Grade 4 のリンパ腫のため入院し、4 日後に死亡した（医師記載名：悪性リンパ腫による死亡）。治験責任医師はリンパ腫と 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: 0111_00749
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 鼻咽頭炎、体温上昇、嘔吐、疲労、炎症マーカー上昇、肺浸潤、インフルエンザ、体温上昇、小水疱性皮疹

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0111_00749）であった。20[redacted]年 3 月 20 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、3 サイクルの R-CHOP 療法を実施した。Day 51、R-CHOP 療法最終投与 3 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の鼻咽頭炎（医師記載名:：慢性鼻咽頭炎）、Grade 4 の体温上昇、Grade 3 の嘔吐及び Grade 2 の疲労のため入院した。翌日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 53（1 日後）重篤な有害事象である Grade 4 の炎症マーカー上昇、肺浸潤（医師記載名：肺中葉の浸潤）、インフルエンザ、体温上昇（40°C まで上昇）及び小水疱性皮疹（ 医師記載名：体幹の水痘様皮疹）のため再入院した。C-反応性蛋白 42.5 NI（単位不明）、ヘモグロビン 9.8 NI（単位不明）及び白血球数 1.0 NI（単位不明）であった。患者は肺浸潤から回復した（転帰日不明）。Day 55 に、患者は炎症マーカー上昇、インフルエンザ、体温上昇及び小水疱性皮疹から回復したと考えられた。ヘモグロビン 8.9 NI 及び白血球数 0.2 NI であった。治験責任医師は肺浸潤の因果関係を報告せず、また他の事象の 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: 0112_00134
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 不整脈、失神

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：0112_00134）であった。20[redacted]年 4 月 14 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 の不整脈のため入院した。翌日重篤な有害事象である Grade 4 の失神が発現した。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。事象の転帰は未回復であり、治験を継続した。5 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0112_00415
治験薬: BR
重篤な有害事象: 気管支肺炎
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：0112_00415）であった。20[redacted]年 6 月 7 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、重篤な有害事象である Grade 4 の気管支肺炎のため入院した。両膝関節及び鼠径部に重度の疼痛があり、また体温が 38.5°C であった。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。事象の転帰は未回復であった。治験を継続し、6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0113_00182
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 胸水

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 5[redacted]歳男性（患者番号：0113_00182）であった。20[redacted]年 4 月 28 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 23 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の胸水のため入院した。反復性の息切れがあり乳び性右側胸水も認められた。。治療として右胸腔ドレーン挿入、中鎖脂肪酸トリグリセリドを含んだ低脂肪食療法などを実施した。既往歴には反復性乳び性右側胸水及び中等度の慢性閉塞性気管支炎があった。患者によると夜間就寝時に呼吸困難にならないよう、3 日おきに胸腔穿刺が必要であった。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。低脂肪食療法にて胸水が減少した。Day 35 に患者は事象から回復し、治験を継続した。4 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: 0113_00219
治験薬: BR
重篤な有害事象: 胞隔炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0113_00219）であった。20[redacted]年 8 月 1 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 25 第 1 サイクル、労作性呼吸困難が認められ、重篤な有害事象である Grade 4 の胞隔炎（医師記載名：中毒性リンパ球性胞隔炎）のため入院した。胸部圧迫感、乾性咳嗽及び微熱を訴えた。CT 検査で、肺尖から肺胞変化が始まっており、

中央部に著しい線維症が認められた。気管支肺胞洗浄検査で、ヘルパーT 細胞サプレッサー細胞比は 65%と低くリンパ球性胞隔炎と診断された。原因として薬物毒性が示唆されたため化学療法の変更が必要であった。治験を終了し、プレドニゾン大量療法を実施した。治験責任医師は胞隔炎と 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。事象の転帰は未回復であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0117_00248
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 敗血症

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: 0117_00569
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 白血球数減少

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_00569）であった。20[redacted]年 8 月 11 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 35 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球数減少のため入院した。白血球減少症（白血球数 0.56/L）を伴う戦慄及び最高 39°C の発熱が認められ、好中球減少症発症中の発熱と報告されたが、重篤な有害事象としては報告されなかった。胸部 X 線検査では含気性浸潤は認められなかった。治療として抗生物質などを投与し、患者は事象から回復した。Day 36 に退院した。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。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: 0119_00166
治験薬: BR（リツキシマブ単剤投与）
重篤な有害事象: 薬物過敏症

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：0119_00166）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。ベンダムスチン投与開始前の ＊同年 1 月 5 日（＊2年後と誤記）に重篤な有害事象である Grade 4 の薬物過敏症（医師記載名：リツキシマブに対するアレルギー反応）が発現したため入院期間を延長した。発熱及び悪寒戦慄を伴う重度のインターロイキン誘発性反応と報告された。悪寒と発熱があった。ステロイド剤の反復投与で症状は改善した。翌日かなりの悪心及び胸部絞扼感があった。＊2年後 1 月 17 日（ベンダムスチン投与後 Day 8、事象発現 12 日後）に患者は事象から回復し、体調良好にて退院した。治験責任医師は事象と BR 療法（リツキシマブ）との因果関係を明らかに関連ありと判断した。その後 6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003 c
患者番号: 0119_00465
治験薬: BR
重篤な有害事象: 発熱、咳嗽

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：0119_00465）であった。20[redacted]年 9 月 12 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 109 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱及び咳嗽のため入院した（医師記載名：発熱及び咳嗽による入院）。入院時、微熱及び白っぽい痰を伴う咳嗽があった。胸部 X 線検査では、限局性浸潤影は認められなかった。臨床検査で、白血球数は 3.4×10^9/L（基準範囲：3.8～10.0×10^9/L）であった。ウイルス性気管支炎の疑いと診断された。24 時間平熱であったため Day 113 に自宅へ退院した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を、おそらく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。6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00609
治験薬: BR
重篤な有害事象: ウイルス感染、発疹、薬物過敏症

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：0119_00609）であった。20[redacted]年 2 月 6 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、重篤な有害事象である Grade 4 のウイルス感染及び Grade 2 の発疹のため入院した。発熱、脱力並びに顔面、頚部及び上半身の小から中程度の斑状掻痒性発疹も認められた。体温が最高 104.7°F まで上昇し、炎症パラメータ（詳細不明）が著明に上昇していた。治療のためタゾバクタム・ピペラシリン合剤及びイミペネムを投与した。免疫グロブリン E（IgE）値は正常値であり、詳細不明のアレルギー反応の可能性は除外された。また、細菌も検出されなかったため治療をイミペネム投与のみに切り替えた。医師は、事象はおそらく詳細不明のウイルス感染と関連があるとした。発疹、高体温及び炎症パラメータは改善した。患者は事象から回復し、Day 25 に退院した。全身状態は安定していた。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。ウイルス感染と療法との因果関係は報告しなかった。治験を継続した。Day 38、重篤な有害事象である Grade 4 の薬物過敏症（医師記載名：リツキシマブに対するアレルギー反応のため入院）が発現したため入院期間を延長した。治験責任医師は薬物過敏症と 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。6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00747
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 心血管障害、好中球減少症、気管支炎、乳癌

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 IVB 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0119_00747）であった。20[redacted]年 3 月 3 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 11 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の心血管障害（医師記載名：循環調節障害）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 16、患者は事象から回復し、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 の気管支炎（医師記載名：急性気管支炎）と好中球減少症のため入院した。Day 41 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 R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 1,156、R-CHOP 療法最終投与約 3 年後、重篤な有害事象である Grade 4 の乳癌と診断された。病歴には＊18年前の左乳癌があった。＊3年後 6 月（日付不明）に右乳房切除を実施し、その後、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。

＊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: 0119_00810
治験薬: BR
重篤な有害事象: 一過性脳虚血発作、変形性関節症

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0119_00810）であった。20[redacted]年 5 月 21 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 23 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の一過性脳虚血発作（TIA）のため入院した。事象は発現後 1 時間以内に自発的に回復した。治験責任医師は TIA 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。4 サイクルの療法を実施し、Day 95 に治験を中止した。Day 115、BR 療法最終投与 20 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の変形性関節症（医師記載名：関節症）のため入院した。変形性股関節症発症の疑いがあった。右脚の疼痛の悪化、食欲不振及び脱力があった。右大腿 X 線検査で、右股関節の関節炎及び動脈硬化症が認められた。腰椎 MRI 検査で、L4/5 レベルに両側の神経根圧迫を伴う椎間板脱出、また L5/S1 レベルでわずかな椎間板脱出があり、変形性脊椎症と報告された。事象の転帰は未回復であり、Day 128 に退院した。治験責任医師は変形性関節症と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。Day 262、BR 療法最終投与約 5 カ月後、Grade 4 のリンパ腫のため入院した。姑息的放射線療法を実施していた。ヘモグロビン減少のため輸血を行い、また補液、電解質／ブドウ糖、マルチビタミン剤及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム合剤にて治療を行った。Day 287 に基礎疾患のため死亡した（医師記載名：悪性リンパ腫による死亡）。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00837
治験薬: BR
重篤な有害事象: 尿路感染、骨髄異形成症候群

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: 0119_00845
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 白血球減少症、血栓症

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0119_00845）であった。20[redacted]年 12 月 13 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 15 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の白血球減少症（医師記載名：白血球減少症による入院期間の延長）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関連あるかもしれないと判断した。Day 70 第 4 サイクル、再病期診断及び R-CHOP 療法第 4 サイクル投与のため入院した。重篤な有害事象である Grade 4 の血栓症（深部静脈血栓症と記載）と診断され、入院期間が延長された。Day 78 に患者は事象から回復し、治験を継続した。治験責任医師は血栓症と 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。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00865
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 好中球減少症、尿路感染、好中球減少性感染、悪心、感染

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：0119_00865）であった。20[redacted]年 4 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 30 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少症及び尿路感染のため入院した。Day 36 に患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 53 第3サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少性感染及び Grade 1 の悪心のため入院した。Day 60 に患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 94、R-CHOP 療法第 5 サイクル最終投与 3 日後、Grade 4 の好中球減少性感染のため再入院した。Day 104 に患者は好中球減少性感染から回復した。Day 115 に重篤な有害事象である Grade 4 の感染（医師記載名：反復感染）のため入院した。Day 120 に患者は事象から回復した。治験責任医師は全事象と 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、複数の非重篤有害事象が繰り返し発現したため治験を中止した。第 1 サイクルにおいて非重篤事象である Grade 4 の白血球数減少並びに Grade 1 の血尿及び血小板数減少が発現した。第 2 サイクルにおいて、非重篤事象である Grade 4 の白血球数減少、好中球減少症及び尿路感染、Grade 3 の脱毛症、Grade 2 の細菌感染、ヘモグロビン減少及び大腸菌性尿路感染並びに Grade 1 の嘔吐及び血小板数減少が発現した。第 3 サイクルにおいて非重篤事象である Grade 4 の好中球減少性感染及び血小板数減少、Grade 3 の脱毛症、Grade 2 の血小板数減少及び発熱並びに Grade 1 の悪心、嘔吐、ヘモグロビン減少及び細菌感染が発現した。第 4 サイクルにおいて非重篤事象である Grade 3 の脱毛症、Grade 2 の白血球数減少並びに Grade 1 の疲労が発現した。第 5 サイクルにおいて非重篤事象である Grade 4 の顆粒球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球減少性感染及び感染、Grade 3 の下痢及び脱毛症、Grade 2 の細菌感染並びに Grade 1 のカンジダ症及び真菌性腸炎が発現した。5 サイクルの R-CHOP 療法実施後、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）。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00873
治験薬: BR
重篤な有害事象: 発熱、悪寒、体重減少、全身健康状態低下、下痢、嘔吐

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0119_00873）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。Day 119 第 4 サイクル、重篤な有害事象である悪寒（医師記載名：悪寒）（Grade 未報告）及び Grade 2 の発熱（医師記載名：不明熱）のため入院した。Day 127 に患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は悪寒及び発熱と 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 134、重篤な有害事象である Grade 4 の体重減少、Grade 4 の全身健康状態低下、Grade 2 の下痢及び Grade 1 の嘔吐のため入院した。便培養の結果、クロストリジウム・ディフィシレ陽性大腸炎と診断された。治療としてメトロニダゾールを投与し、胃腸症状は著しく改善した。14 日後に患者は事象から回復した。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。また、非重篤事象である Grade 4 の血小板数減少、Grade 3 の白血球数減少及びヘモグロビン減少、Grade 2 の細菌感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び食欲減退並びに Grade 1 の脱毛症、疲労及びトランスアミナーゼ上昇が発現した。5 サイクルの療法実施後、Day 146 に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）。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0120_00434
治験薬: BR
重篤な有害事象: 発疹

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 6[redacted]歳女性（患者番号：0120_00434）であった。化学療法開始前の 1 週間、肺炎が疑われたためスルタミシリン及びロキシスロマイシンを投与し、また口唇単純ヘルペスに対してアシクロビルを投与していた。その他の併用薬にはアロプリノールがあった。20[redacted]年 3 月 21 日、オープン試験での BR 療法を開始した。投与開始 5 日前にビンクリスチン、Day 1 にリツキシマブ、Day 2 及び 3 にベンダムスチンの単剤投与を実施した。Day 4 に体幹に掻痒及び発赤が認められ、その後顔面及び四肢へと広がった。Day 9 に重篤な有害事象である Grade 4 の発疹（医師記載名：発疹）入院時の皮膚所見は密接した播種性紅斑であり、顔面及び頭皮を含む全外皮上に認められたが特に体幹に強く認められ、一部は中心部が扁平丘疹となっていた。全身性斑状丘疹状薬疹と診断され、スルタミシリンが原因である可能性が高かった。ロキシスロマイシン DD（ドイツ語略語）、ビンクリスチン DD 及びリツキシマブ DD であった。 Day 4 にスルタミシリン、ロキシスロマイシン及びアシクロビルの投与を中止した。関連する臨床検査では赤血球沈降速度 30 mm、C-反応性蛋白 1.50 mg/dL、総蛋白 6.088 g/dL、ブドウ糖 174 mg/dL、赤血球 3.88/pL、ヘモグロビン 115 g/L、 ヘマトクリット 0.34、リンパ球 2%、分葉核顆粒球 83%及び桿状核顆粒球 8%であった。治療のためプレドニゾロン、パントゾール及びカルシウム D を投与し、発疹は速やかに改善した。Day 15 に発疹は軽快し、退院した。スルタミシリン及びロキシスロマイシン DD が薬疹の原因であると考えられた。発疹がリツキシマブ又はベンダムスチンによって誘発された可能性もあった。ビンクリスチンによる誘発の可能性は低いと考えられた。化学療法から CHOP 療法（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）への切り替えを検討した。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。＊同年 5 月（日付不明）、患者は発疹から回復し、治験を継続した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0124_00173
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 発熱性好中球減少症

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0124_00173）であった。20[redacted]年 3 月 14 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 33 第 2 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（医師記載名：白血球、急性発熱性白血球減少症）のため入院した。Day 37 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 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 51 第 3 サイクル、再度 Grade 4 の発熱性好中球減少症（医師記載名：発熱性白血球減少症のため ＊同年 5 月 3 日～9 日まで入院、CRP［C-反応性蛋白］値 76［単位不明］、抗生物質療法及び逆隔離）が発現した。Day 57 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 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。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: 0126_00226
治験薬: BR
重篤な有害事象: 顆粒球数減少、発熱、心血管不全

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: 0126_00539
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 悪性黒色腫

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：0126_00539）であった。20[redacted]年 8 月 3 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。Day 699、R-CHOP 療法最終投与約 1.5 年後、右大腿に Grade 4 の悪性黒色腫が発現した（Clark レベル IV）。事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0126_00558
治験薬: BR
重篤な有害事象:全身健康状態低下、湿性咳嗽、肺炎

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0126_00558）であった。20[redacted]年 9 月 3 日、オープン試験での BR 療法を開始した。患者は 5 サイクルの療法を終了後、Day 117 に治験中止を希望した。Day 125、BR 療法最終投与 8 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下及び湿性咳嗽のため入院した。患者の全身状態は明らかに低下しており、両肺の著明な痙縮、両肺底におけるラ音及び頻脈（110 回／分）が認められた。化学療法誘発多発ニューロパチーの疑いがあった。全身性疼痛に加え、感染によって悪化した慢性閉塞性肺疾患による著明な労作性呼吸困難があった。抗閉塞療法及び疼痛に対する支持療法を実施したところ、呼吸困難及び疼痛は改善した。患者は事象から回復し、Day 138 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。翌日、重篤な有害事象である Grade 4 の肺炎のため再入院した。呼吸困難も再発していた。再発性発熱、炎症パラメータ上昇及び X 線検査で確認された右下葉の浸潤に対してセフポドキシムプロキセチルの投与を開始した。炎症徴候は寛解し、発熱の再発はなかった。フォローアップ X 線検査では浸潤は認められなかった。Day 159 に患者は事象から回復した。治験責任医師は肺炎と 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 200、BR 療法最終投与約 2.8 カ月後、死亡した。死因は不明であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は事象と 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: 0126_00737
治験薬: BR
重篤な有害事象:便秘、尿路感染、サイトメガロウイルス感染、粘膜の炎症、口内炎、急性心不全、呼吸困難、肺塞栓症、細菌性気管支炎

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: 0128_00307

治験薬: BR
重篤な有害事象: 蜂巣炎

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0128_00307）であった。20[redacted]年 5 月 27 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 135 第 5 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の蜂巣炎（医師記載名：SAE 左顔面蜂巣炎）のため入院した。無力症、全身状態不良、発熱（38°C）及び左頚部外側の浮腫を伴っていた。身体的検査で、腫脹を伴う筋膜紅斑、紅斑並びに左耳介及び左耳下腺の疼痛があった。臨床検査で、白血球数は 6,800 cells/mm^3 で好中球は 87%であった。尿検査で、白血球陽性であった。頚部超音波検査で、左耳下腺の形態は正常で、耳下腺内貯留はなく、耳下腺内伝導は制限なく拡張しており部分的な頚部リンパ節腫脹もなかった。左顔面蜂巣炎と診断された。治療のため電解質補液、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、パントプラゾール及びヘパリンを投与した。患者は事象から回復し、Day 138 に退院した。治験責任医師は蜂巣炎と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。治験を継続し、6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0128_00454
治験薬: BR
重篤な有害事象: 悪寒、発熱

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：0128_00454）であった。20[redacted]年 1 月 24 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 29 第 2 サイクル、ベンダムスチン投与前に重篤な有害事象である Grade 4 の悪寒及び発熱（医師記載名：有害事象発熱及び悪心）のため入院した。心電図の結果、心拍数は 100 回／分であった。再発性発熱症候群の原因は不明であった。多様な抗生物質の投与にもかかわらず体温は最高で 104°F に達した。プレドニゾロンを 3 日間投与して初めて解熱した。Day 36 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明らかに関連ありと判断した。6 サイクルの療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0128_00463
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 全身健康状態低下、有熱性骨髄無形成

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：0128_00463）であった。20[redacted]年 8 月 23 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始し、R-CHOP 療法 4 サイクルを終了した。Day 76、R-CHOP 療法最終投与 8 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の全身健康状態低下及び有熱性骨髄無形成のため入院した。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。事象の転帰は未回復である。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0129_00480
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 溢出、発熱性好中球減少症

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：0129_00480）であった。20[redacted]年 2 月 22 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 2 第 1 サイクル、重篤な有害事象であ

る Grade 4 の溢出（ドキソルビシン注入後の右腕腹側における傍血管滲出液と報告）が発現した。事象のため入院期間を延長した。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。Day 3 に患者は事象から回復し、1 サイクルの療法の後、治験を中止した。Day 15、R-CHOP 療法最終投与 11 日後、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症（医師記載名：好中球減少性発熱）のため入院した。Day 20 に退院した。患者は事象から回復した（転帰日不明）。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: 0129_00849
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 発熱性好中球減少症

本患者はリンパ腫第 IVA 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0129_00849）であった。治療歴の有無は不明であった。20[redacted]年 1 月 24 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 81 第 4 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。Day 85 に退院し、患者は事象から回復したと考えられた。治験を継続した。治験責任医師は好中球減少症と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。5 サイクルの R-CHOP 療法実施後、患者の希望で治験を中止した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0129_00853
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 下痢

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：0129_00853）であった。20[redacted]年 1 月 29 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 23 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の下痢のため入院した。治験責任医師は下痢と 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 28 に患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了した。R-CHOP 療法最終投与 18 日後、非ホジキンリンパ腫に対して約 5 週間のビーム療法（陽子線治療）を開始した。ビーム療法の後、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した幹細胞動員療法を実施したが不成功に終わった。Day 219 に退院し、自宅での支持療法となった。Day 225、R-CHOP 療法最終投与約 14 週後、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: 0132_00184
治験薬: BR
重篤な有害事象: 胃腸炎

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：0132_00184）であった。20[redacted]年 5 月 11 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 175 第 6 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の胃腸炎（医師記載名：重症胃腸炎）のため入院した。一晩入院し、患者は重症胃腸炎から回復した。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。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0139_00479
治験薬: BR
重篤な有害事象: 脳梗塞

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：0139_00479）であった。20[redacted]年 2 月 19 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、重篤な有害事象である Grade 4 の脳梗塞（医師記載名：内頸動脈狭窄における内側梗塞）のため入院した。外科的処置が予定された。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。事象の転帰は未回復であり、第 2 サイクル前に治験を中止した。Day 672、BR 療法最終投与約 22 カ月後、死亡した。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0144_00605
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 心筋梗塞、胆嚢炎、冠動脈疾患

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IV 期の 7[redacted]歳男性（患者番号：0144_00605）であった。20[redacted]年 10 月 4 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、重篤な有害事象である Grade 4 の心筋梗塞のため入院した。治験責任医師は事象と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。事象の転帰は未回復であった。治験を継続した。Day 48 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の胆嚢炎（胆石の排出と記載）のため入院し、また発熱、好中球減少症、ERLP（定義不明）及びステント留置があった。患者は事象から回復し、4 日後退院した。治験責任医師は胆嚢炎と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。治験を継続した。Day 121 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の冠動脈疾患のため入院したが、患者は 2 日後に回復した。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。5 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0144_00876
治験薬: BR
重篤な有害事象: 悪寒、発熱、胆嚢切除

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：0144_00876）であった。20[redacted]年 6 月 3 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 12 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の悪寒（医師記載名：悪寒）、Grade 4 の胆嚢切除及び Grade 4 の発熱（医師記載名：発熱）のため入院した。内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）の際の胆管へのステント挿入後、発熱及び戦慄が 2 日間持続しており、新たな胆管炎が疑われた。入院後再度 ERCP を実施したところミリッツィ症候群が判明したため、腹腔鏡下胆嚢摘出術及び胆管再建が必要となり、重篤な有害事象である Grade 4 の胆嚢切除として報告された。術後のビリルビン値及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ値（GGT）は減少した。Day 28 に退院し、外来治療となった。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。事象の転帰は未回復と報告されており、治験を継続した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0149_00612
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 IVB 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0149_00612）であった。20[redacted]年 12 月 10 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 30 第 2 サイクルに、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱（医師記載名：最高 40°C の発熱と悪寒による入院［＊同年 1 月 8 日～10 日］）が発現し、前日の化学療法実施後に生じた悪寒と関連していた。腹痛、咳嗽及び排尿時の灼熱感もあった。炎症パラメータはわずかに上昇していた。治療のため解熱療法及び静注補液を実施した。Day 32 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。6 サイクルの BR 療法を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0154_00319
治験薬: CHOP-R
重篤な有害事象:全身健康状態低下、心不全

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: 0154_00451
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 頻脈

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0154_00451）であった。20[redacted]年 12 月 6 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 1 の頻脈のため入院した。Day 2 に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明らかに関連ありと判断した。治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0158_00760
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 7[redacted]歳男性（患者番号：0158_00760）であった。20[redacted]年 5 月 3 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 578、R-CHOP 療法最終投与約 16 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の前立腺癌（医師記載名：二次性悪性腫瘍、前立腺癌）と診断された。Day 650 から Day 707 まで放射線療法を実施し、その時点で患者は事象から回復したと考えられた。治験責任医師は前立腺癌と 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: 0158_00779

治験薬: BR
重篤な有害事象: 結腸癌

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 7[redacted]歳男性（患者番号：0158_00779）であった。20[redacted]年 10 月 18 日、オープン試験での BR 療法を開始した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 195、BR 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（医師記載名：二次性悪性腫瘍、結腸癌）のため入院した。Day 230 に患者は事象から回復した。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 1,192、BR 療法最終投与の約 2 年後、死亡した（医師記載名：基礎疾患による死亡）。剖検実施の有無は不明であった。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なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0159_00484
治験薬: BR
重篤な有害事象:上部消化管出血、嘔吐

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVB 期の 6[redacted]歳男性（患者番号：0159_00484）であった。20[redacted]年 8 月 16 日、オープン試験での BR 療法を開始した。Day 12 第 1 サイクル、免疫化学療法開始のため入院していたところ重篤な有害事象である Grade 4 の上部消化管出血及び嘔吐（医師記載名：ヘマチン嘔吐）が発現し、ヘモグロビン値の著しい低下を伴っていた。ICU に転室した。胃内視鏡検査で、出血の主因として大弯側面の胃潰瘍が認められ、おそらくリンパ腫の縮小の経過で引き起こされたと考えられた。エソメプラゾールを投与し、ヘモグロビン減少は再発しなかった。胃大弯のリンパ腫は残存していたが縮小していた。Day 23 に患者は事象から回復し、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。2 サイクルの療法を終了した後、患者は治験の中止を希望した。Day 79、BR 療法最終投与の 43 日後、非ホジキンリンパ腫のため死亡した（医師記載名：基礎疾患［非ホジキンリンパ腫］による死亡）。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報告しなかった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0159_00820
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 IIIA 期の 4[redacted]歳女性（患者番号：0159_00820）であった。20[redacted]年 7 月 26 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 13 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 のイレウスが発現し、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明らかに関連ありと判断した。事象の転帰は未回復と報告されており、治験を継続した。6 サイクルの R-CHOP 療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0167_00543
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象:白血球数減少、肺炎、敗血症、血中ブドウ糖減少、血小板数減少、血尿、直腸出血

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：0167_00543）であった。20[redacted]年 12 月 7 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 14 第 1 サイクル、重篤な有害事象である Grade 3 の白血球数減少（医師記載名：白血球）並びに Grade 4 の肺炎（医師記載名：＊同年 12 月 20 日から 12 月 28 日まで肺炎にて入院）のため入院した。白血球減少症による両側肺炎であり、抗生物質療法を実施していたと報告されている。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、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 22 に患者は事象から回復し、治験を継続した。Day 58 第 3 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敗血症（医師記載名：＊翌年 2 月 2 日から 2 月 8 日まで敗血症にて入院）のため入院した。治療のため人工呼吸器を使用し、濃厚赤血球 2 単位及び濃厚血小板 2 単位を輸血し、抗生物質療法を実施した。Day 64 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、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と判断した。Day 76 第 4 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の血中ブドウ糖減少（医師記載名：血糖低下による入院）のため入院した。2 型糖尿病（高血糖の低下）と報告されている。インスリン療法などの治療を実施した。Day 91 に退院し、患者は事象から回復したと考えられた。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。加えて、複数の非重篤事象が繰り返し発現したため治験を中止した。第 1 サイクルにおいて、非重篤の有害事象である Grade 4 の血小板数減少及び肺炎、Grade 3 の顆粒球数減少、白血球数減少、不整脈及び心障害、Grade 2 の細菌感染、脱毛症、トランスアミナーゼ上昇、細菌性肺炎、下痢及び肺障害並びに Grade 1 の嘔吐が発現した。第 2 サイクルにおいて、非重篤の有害事象である Grade 3 の口内炎、血小板数減少及び心障害、Grade 2 の嘔吐並びに Grade 1 の血中ビリルビン増加、ヘモグロビン減少及びカンジダ症が発現した。第 3 サイクルにおいて、非重篤の有害事象である Grade 4 の顆粒球数減少、血小板数減少及び細菌感染、Grade 3 のヘモグロビン減少、心障害、肺障害及び低血圧並びに Grade 1 の血中ビリルビン増加、不整脈、カンジダ症、嘔吐及び口内炎が発現した。第 4 サイクルにおいて非重篤の有害事象である Grade 4 の白血球数減少及び顆粒球数減少、Grade 3 のヘモグロビン減少及び心障害並びに Grade 1 の血中クレアチニン増加が発現した。4 サイクルの R-CHOP 療法の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。Day 132、R-CHOP 療法最終投与 53 日後に重篤な有害事象である Grade 4 の血小板数減少、血尿及び直腸出血のため入院した。Day 148 に退院し、患者は事象から回復したと考えられた。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0175_00242
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 発熱、肺炎

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：0175_00242）であった。20[redacted]年 9 月 19 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 35 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱及び肺炎のため入院した。胸部 X 線検査で、肺炎を疑う所見及びわずかな胸水が認められた。抗生物質療法を実施し、フィルグラスチム及びエリスロポエチンを投与した。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。Day 45 に患者は事象から回復し、治験を継続した。R-CHOP 療法 6 サイクルを終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0181_00239

治験薬: BR
重篤な有害事象: 精神病性障害

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：0181_00239）であった。20[redacted]年 7 月 25 日、オープン試験での BR 療法を開始した。3 サイクルの療法終了後、患者が治験の中止を希望した。BR 療法の最終投与から約 1 カ月後、重篤な有害事象である Grade 4 の精神病性障害（医師記載名：初期の精神病［SAE］）が発現した。事象の転帰は未回復と報告されている。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。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0193_00878
治験薬: BR
重篤な有害事象: Ｔ細胞性リンパ腫

本患者は未治療のリンパ腫第 IIIA 期の 5[redacted]歳女性（患者番号：0193_00878）であった。20[redacted]年 6 月 18 日、オープン試験での BR 療法を開始した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。Day 257、BR 療法最終投与の約 4 カ月後、左胸に皮膚変化又は発赤（1.5 cm 大）が認められた。約 3 カ月後皮膚変化は 3 cm 大になっており、そう痒があり、皮膚は若干剥離していた。Day 483 に実施した左乳房の皮膚生検にて、重篤な有害事象である Grade 4 のＴ細胞性リンパ腫と確定した。患者は事象から回復したと報告された。約 11 カ月後、Ｔ細胞性リンパ腫及び非ホジキンリンパ腫共に寛解のままであった。免疫組織化学検査や後日実施した特殊染色法の結果から、切除した皮膚片に不明瞭なリンパ管浸潤があると考えられ、皮膚Ｔ細胞性腫瘍が疑われた。既知の濾胞性リンパ腫の浸潤は診断されなかった。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なしと判断した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0193_10502
治験薬: BR
重篤な有害事象: 浮動性めまい、眼振

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：0193_10502）であった。20[redacted]年 8 月 7 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、重篤な有害事象である Grade 4 の浮動性めまい及び眼振（医師記載名：右向き自発眼振）並びに非重篤の悪心のため救急治療室を受診した。レオロジー的点滴療法のため入院し、症状は即時に改善した。Day 26 に退院し、外来治療となった。治験責任医師は浮動性めまい及び眼振と 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。患者は両事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの療法を終了し、有効性評価は寛解であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0196_00613
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 血中ブドウ糖増加、ミオパチー

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：0196_00613）であった。20[redacted]年 1 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。Day 32 第 2 サイクル、重篤な有害事象である Grade 4 のミオパチー（医師記載名：ステロイド性ミオパチー）及び異常 2 型糖尿病と報

告された Grade 3 の血中ブドウ糖増加のため入院した。血糖値は約 300 mg/dL であった。コルチゾン漸減の後、全身状態又は脱力及び血糖値の著しい改善が認められた。メトホルミン療法を継続し、またレギュラーインスリンの追加投与が必要であった。Day 36 の 17:00 時点の血糖値は 315 mg/dL であったためレギュラーインスリンを投与した。プレドニゾンの投与を終了し、Day 37 に退院した。患者は事象から回復したと判断し、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。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: 0196_00859
治験薬: R-CHOP
重篤な有害事象: 敗血症、気管支肺アスペルギルス症、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: 0196_00863
治験薬: BR
重篤な有害事象: 四肢痛

本患者は未治療のリンパ腫第 IVA 期の 4[redacted]歳男性（患者番号：0196_00863）であった。20[redacted]年 4 月 9 日、オープン試験での BR 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 2 の四肢痛（医師記載名名：右腕痛）のため入院した。気胸が疑われ、鎮痛療法を実施した。胸部 X 線検査で気胸は認められず、また臨床検査でも陰性であった。同日退院した。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 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。6 サイクルの投与を終了した。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 1231_00159
治験薬: BR
重篤な有害事象: イレウス、腹壁膿瘍、ブドウ球菌性敗血症

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：1231_00159）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 96 第 4 サイクルに重篤な有害事象である Grade 4 のイレウス（医師記載名名：イレウス閉塞）が発現したため入院した。Day 100 に開腹手術／腹腔鏡検査及び空腸の部分切除を実施した。投与開始 Day 115 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明らかに関連なしと判断した。正中開腹手術後、Day 130 第 5 サイクルに重篤な有害事象である Grade 4 の腹壁膿瘍（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌［MRSA］）が発現した。Day 158 に患者は事象から回復し、治験を継続した。6 サイクルの投与を終了した。Day 1,882、BR 療法最終投与から約 5 年後に重篤な有害事象である Grade 4 の腹壁におけるブドウ球菌性敗血症（医師記載名：MRSA）のため死亡し、この事象は基礎疾患によるものであった。治験責任医師は本事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連なしと判断した。剖検は実施されなかった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 1231_00525

治験薬: BR
重篤な有害事象: 心停止、心不全、貧血

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: 1231_00564
治験薬: R-CHOP（治験実施計画書に違反し、ベンダムスチンも使用した。）
重篤な有害事象: 発熱

本患者は未治療のリンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：1231_00564）であった。20[redacted]年 4 月 15 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。第 1 サイクルにおいて非重篤の事象である Grade 1 の嘔吐（医師記載名：悪心、嘔吐）、白血球数減少及びヘモグロビン減少並びに Grade 2 の疲労及び血中クレアチニン増加が発現した。治験責任医師は嘔吐、疲労及び血中クレアチニン増加と 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。他の有害事象に関しては因果関係を報告しなかった。Day 36 に化学療法の第 2 サイクルを開始した。計画通りリツキシマブ、ドキソルビシン及びビンクリスチンを投与したが、治験責任医師の判断でプレドニゾンとシクロホスファミドの代わりにベンダムスチンを投与した。重篤な有害事象である Grade 4 の発熱が発現し、体温は 102.2°F から 104.2°F であった。発熱の発現がベンダムスチン投与の前か後かは不明であった。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なしと判断した。Day 36 から Day 47 の間に患者は発熱から回復した（転帰日不明）。また、第 1 サイクルにおいては非重篤の事象である Grade 2 の疲労及び Grade 1 の嘔吐（医師記載名：悪心、嘔吐）も発現しており、これらの事象と 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 57 に、3 サイクル目の化学療法を開始した。治験責任医師の判断で BR 療法（ベンダムスチン及びリツキシマブ）のみを実施した。その後患者本人の意思により治験を中止した。

有害事象による中止

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0009_00475
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 発熱、全身性皮疹、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、血小板数減少、白血球数減少、末梢性感覚ニューロパチー、下痢、肺障害、過敏症、発疹、細菌感染、呼吸困難
重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0012_00874
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: 白血球数減少、嘔吐、血中アルカリホスファターゼ増加、発熱、脱毛症、背部痛、下腹部痛、トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少、顆粒球数減少、末梢性感覚ニューロパチー、心障害、疲労

本患者は未治療のリンパ腫第 IIA 期の 6[redacted]歳女性（患者番号：0012_00874）であった。20[redacted]年 5 月 27 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。重篤な事象は発現しなかったが、各サイクルにおいて非重篤な事象が発現した。第 1 サイクルにおいて Grade 3 の白血球数減少及び嘔吐、

Grade 2 の血中アルカリホスファターゼ増加、発熱、脱毛症、背部痛及び下腹部痛並びに Grade 1 のトランスアミナーゼ上昇が発現した。第 2 サイクルにおいて Grade 2 の白血球数減少及び脱毛症並びに Grade 1 のヘモグロビン減少、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加及び嘔吐が発現した。 第 3 サイクルにおいて Grade 4 の脱毛症、Grade 2 の白血球数減少及びトランスアミナーゼ上昇並びに Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加及びヘモグロビン減少が発現した。 第 4 サイクルにおいて Grade 2 の顆粒球数減少、白血球数減少、末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症並びに Grade 1 のヘモグロビン減少及び血中アルカリホスファターゼ増加が発現した。第 5 サイクルにおいて Grade 2 の白血球数減少、心障害、末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症並びに Grade 1 の顆粒球数減少、ヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、疲労及び嘔吐が発現した。 5 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。

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

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_00862
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: 脱毛症、上腹部痛、溢出、末梢性感覚ニューロパチー、口腔カンジダ症、全身健康状態低下、食欲減退、嘔吐、低血圧、白血球数減少、ヘモグロビン減少、非ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0049_00414
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 発熱、白血球数減少、四肢痛、脱毛症、細菌感染

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0076_00487
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 心室性頻脈、過敏症、血小板数減少、発熱、ヘモグロビン減少、不整脈、心障害、末梢性感覚ニューロパチー

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0103_00506
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 原発性異型肺炎、真菌性肺炎、細菌感染、発熱、発疹、過敏症、C-反応性蛋白増加、不整脈

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0106_00540
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 不整脈、発熱、血中アルカリホスファターゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチニン増加、顆粒球数減少、白血球数減少

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：0106_00540）であった。20[redacted]年 7 月 31 日、オープン試験での BR 療法を開始した。第 1 サイクルにおいて Grade 2 の不整脈及び発熱が発現した。第 2 サイクルにおいて非重篤の事象である Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が発現した。第 3 サイクルにおいて Grade 2 の不整脈並びに Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加及びトランスアミナーゼ上昇が発現した。第 4 サイクルにおいて Grade 2 の不整脈及びトランスアミナーゼ上昇並びに Grade 1 の顆粒球数減少、白血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中クレアチニン増加が発現した。第 5 サイクルにおいて Grade 4 の顆粒球数減少、Grade 3 の白血球数減少、Grade 2 の不整脈並びに Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が発現した。全ての事象は非重篤であり、BR 療法との因果関係が報告されていない第 4 サイクルで発現した顆粒球数減少及び白血球数減少を除いた全ての事象と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれない又は明らかに関連ありと判断された。5 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。BR 療法 Day 1,371、最終投与のおよそ 3.4 年後に死亡したが、死因は不明であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0115_00306
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: ヘモグロビン減少、顆粒球数減少、血小板数減少、嘔吐、白血球数減少

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：0115_00306）であった。20[redacted]年 4 月 18 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。重篤な事象は発現しなかった。第 1 サイクルにおいて非重篤な事象である Grade 4 のヘモグロビン減少、Grade 3 の顆粒球数減少及び血小板数減少並びに Grade 1 の嘔吐が発現した。第 2 サイクルにおいて非重篤な事象である Grade 4 の顆粒球数減少及びヘモグロビン減少、Grade 2 の血小板数減少及び白血球数減少並びに Grade 1 の嘔吐が発現した。2 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。Day 79、R-CHOP 療法最終投与のおよそ 1.5 月後に死亡し、死因は不明であった。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0115_00510

治験薬: BR
中止に至った有害事象: 呼吸困難、白血球数減少、ヘモグロビン減少

本患者は未治療の節外性リンパ腫第 IVB 期の 7[redacted]歳女性（患者番号：0115_00510）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。第 1 サイクルにおいて非重篤の事象である Grade 2 の呼吸困難並びに Grade 1 の白血球数減少及びヘモグロビン減少が発現した。第 2 サイクルにおいて非重篤の事象である Grade 2 の白血球数減少が発現した。第 3 サイクルにおいて非重篤の事象である Grade 3 の白血球数減少が発現した。治験責任医師は呼吸困難及び第 2、第 3 サイクルで発現した白血球数減少と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。他の有害事象に関しては因果関係を報告しなかった。3 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00865
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: 白血球数減少、血尿、血小板数減少、好中球減少症、尿路感染、脱毛症、細菌感染、ヘモグロビン減少、大腸菌性尿路感染、嘔吐、好中球減少性感染、発熱、悪心、疲労、顆粒球数減少、感染、下痢、カンジダ症、真菌性腸炎

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0119_00873
治験薬: BR
中止に至った有害事象: 発熱、悪寒、体重減少、全身健康状態低下、下痢、嘔吐、血小板数減少、脱毛症、疲労、嘔吐、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退、白血球数減少、ヘモグロビン減少、細菌感染

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0167_00543
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: 血小板数減少、肺炎、顆粒球数減少、白血球数減少、不整脈、心障害、細菌感染、脱毛症、トランスアミナーゼ上昇、細菌性肺炎、下痢、嘔吐、血中ビリルビン増加、ヘモグロビン減少、カンジダ症、敗血症、肺障害、低血圧、口内炎、血中ブドウ糖減少、血尿、直腸出血、血中クレアチニン増加

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号: NHL 1-2003
患者番号: 0189_00494
治験薬: R-CHOP
中止に至った有害事象: 顆粒球数減少、白血球数減少、血小板数減少、真菌性肺炎、下痢、嘔吐、

脱毛症、細菌感染、口内炎、ノロウイルス性胃腸炎、ヘモグロビン減少、末梢性感覚ニューロパチー、血中アルカリホスファターゼ増加、発熱

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：0189_00494）であった。20[redacted]年 2 月 26 日、オープン試験での R-CHOP 療法を開始した。重篤な有害事象は生じなかったが、複数の非重篤な有害事象が生じた。第 1 サイクルにおいて Grade 不明の顆粒球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び真菌性肺炎、Grade 3 の下痢、Grade 2 の嘔吐及び脱毛症並びに Grade 1 の細菌感染及び口内炎が発現した。第 2 サイクルにおいて Grade 3 の脱毛症並びに Grade 1 のノロウイルス性胃腸炎、下痢及び口内炎が発現した。第 3 サイクルにおいて Grade 4 の顆粒球数減少、Grade 3 の白血球数減少及び脱毛症、Grade 2 の血小板数減少及びヘモグロビン減少並びに Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチー、血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐及び口内炎が発現した。第 4 サイクルにおいて Grade 4 の顆粒球数減少、Grade 3 の脱毛症、Grade 2 の白血球数減少並びに Grade 1 の血小板数減少、ヘモグロビン減少、細菌感染、発熱、嘔吐及び口内炎が発現した。第 5 サイクルにおいて Grade 4 の顆粒球数減少及び白血球数減少、Grade 3 の血小板数減少及び脱毛症、Grade 2 のヘモグロビン減少並びに Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチー、細菌感染、嘔吐及び口内炎が発現した。5 サイクルの投与の後、毒性のため投与を中止した（中止の原因となった事象は特定されていない）。

2.7.6.2　C18083/3064/NL/MN

2.7.6.2.1　試験方法の要約

C18083/3064/NL/MN 試験（以下、3064 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た、初回治療におけるベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ（BR）と、対照治療としてリツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン（R-CVP）、又はリツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン（R-CHOP）を比較する無作為化非盲検並行群間比較試験である。試験方法の要約を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の要約

項目	内容
治験実施計画書番号	C18083/3064/NL/MN
治験課題名	進行期の未治療低悪性度 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における、BR と対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）を比較する無作為化非盲検並行群間比較試験
臨床試験の相	第 III 相
目的	主目的： BR と対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）の完全寛解（CR）率を非劣性マージン 0.88 として、BR が対照治療に対して非劣性であることを検証する。 注）FDA の勧告により治験開始後に、非劣性マージンを 0.68 から 0.88 に変更した。 副次目的：以下の項目について BR と対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）を比較する ・　奏効率［ORR：完全寛解（CR）+部分寛解（PR）］ ・　無増悪生存期間（PFS） ・　無イベント生存期間（EFS） ・　奏効期間（DOR）の中央値 ・　全生存期間（OS） ・　Quality of Life（QoL） ・　安全性及び忍容性
試験デザイン	無作為化、実薬対照、オープン、並行群間比較、多施設共同試験 （表 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-1 参照）
治験の対象	18 歳以上の進行期の未治療低悪性度 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	＜選択基準＞ 以下の選択基準を全て満たす患者。 (a)　同意取得前 6 ヵ月以内の組織学的検査により、下記のうち一つが確認された者 ・　Grade1 又は 2 の濾胞性リンパ腫 ・　形質細胞腫／免疫細胞腫（Waldenstrom's macroglobulinemia 含む） ・　脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ・　粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）型の節外性辺縁帯リンパ腫 ・　節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ・　マントル細胞リンパ腫 (b)　以下のいずれかに該当する治療が必要な患者（マントル細胞リンパ腫患者を除く） ・　以下の少なくとも一つの B 症状を有する －38℃ を超える原因不明の発熱 －盗汗 －ベースライン時点から 6 ヵ月以内に 10%以上の体重減少

項目	内容
	・ 長径 3 cm を超える病変を 3 領域以上、又は長径 7 cm を超える病変を 1 領域以上有する ・ 尿管又は胆管の狭窄、腫瘍による臓器の圧迫、リンパ腫による疼痛、リンパ腫や白血病に起因する血球減少症、脾腫、胸水、腹水、以上のリンパ腫に起因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 (c) リンパ節又は他のリンパ腫病変部の検体に CD20 陽性 B 細胞を認める患者 (d) 未治療の患者（6 か月以内の生検が入手できれば、無治療経過観察中の患者も可とする。） (e) 治験薬投与開始前 30 日以内の検査において下記に示す十分な造血機能を有する患者（ただし、骨髄へのリンパ腫細胞の浸潤又はリンパ腫による脾機能亢進症に関連した異常は除く） ・ヘモグロビン値が 10.0 g/dl 以上 ・ANC（好中球絶対数）が 1.5 x 10^9/L 以上 ・血小板数が 100 x10^9/L 以上 (f) 二方向で計測可能で長径が 2 cm 以上の病変部を少なくとも 1 個以上有し、当該病変部への放射線照射が行われていない患者 (g) 文書による同意が可能な患者 (h) 同意取得時点で 18 歳以上の患者 (i) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 2 以下の患者 (j) 6 ヶ月以上の余命が期待できる患者 (k) 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下、若しくは、Cockcroft-Gault 式又は 24 時間畜尿から算出したクレアチニンクリアランス（CrCl）が 50 mL/min 以上の患者 (l) 十分な肝機能を有する患者 (m) R-CHOP 群へ割付ける場合は、治験薬投与開始前 30 日以内の MUGA スキャン又は心エコーで、左室駆出分画率（LVEF）が 50%以上であった患者 (n) 出産の可能性（避妊手術を受けていない、又は閉経後少なくとも 12 ヵ月経過していない）を有する女性は、医学的に認められた避妊方法を、治験期間中、及び治験終了後 30 日間は用いることに同意した患者 (o) 避妊手術を受けていない男性は、治験期間中、及び治験終了後 30 日間は避妊することに同意した患者 ＜主な除外基準＞ 以下の基準の一つにでも該当する患者は除外した。 (a) 慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、Grade3 の濾胞性リンパ腫の患者 (b) 白血病性の病態などへの移行が認められる患者 (c) 中枢神経浸潤又は軟膜リンパ腫を有するもしくは既往のある患者 (d) 非ホジキンリンパ腫に対する治療を行った患者（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に限り、局所放射線療法 1 コースは可とする） (e) 過去 3 年以内に発症した非ホジキンリンパ腫以外の活動性の悪性腫瘍を有する患者（ただし、ホルモン療法を受けた限局性前立腺がん、子宮頸上皮内がん、非浸潤性乳がん、及び確実に治療された非メラノーマ皮膚がんを除く） (f) NYHA クラス III 又は IV に相当する心機能障害、不整脈又は不安定狭心症、心電図で確認された虚血又は伝導系の異常、過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者 (g) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染している患者 (h) 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルスに感染している患者 (i) 妊娠中、授乳中の患者（治験期間中に妊娠した患者は治験中止する） (j) 治験登録前 28 日以内にリンパ腫の治療で副腎皮質ステロイドを使用した患者 (k) プロトコールの規定に従った治療の継続が困難と思えるほど、重篤な内科的又は精神的疾患を有する患者 (l) 患者を容認し難い危険にさらす、又は、治験責任医師がデータの解釈困難となる状態の患者 (m) 治験登録前 28 日以内に他の治験薬を投与された患者 (n) ベンダムスチン、マンニトール、又は他の本治験に関係する薬剤に対して過敏症を有する患者

項目	内容
	(o) Ann Arbor 分類で病期 I の患者
目標症例数	目標症例数：436 例（218 例/群）
被験薬	1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg を含有する白色～帯黄白色の凍結乾燥粉末。
対照薬	対照治療（R-CVP 及び R-CHOP）の薬剤は全て市販品を用いた。
用法・用量	BR：投与サイクル 28 日間（表 2.7.6.2-4 参照） R-CVP：投与サイクル 21 日間（表 2.7.6.2-5, 表 2.7.6.2-6 参照） R-CHOP：投与サイクル 21 日間（表 2.7.6.2-7 参照） 観察期間：6 サイクル～8 サイクル。フォローアップが 1 年ごと最低 5 年まで
併用禁止薬･併用禁止療法	治験薬投与期間中に以下の治療は禁止とした. ・治験で規定された以外の抗癌剤の使用 ・緩和的放射線治療 緩和的放射線治療が必要となった場合には、当該被験者を疾患進行による治験の中止として取り扱った。 プロトコールで規定した以外の副腎皮質ステロイドの使用（制吐剤としての使用及びリツキシマブ投与の前処置としての使用を含む）は禁止とした。
評価項目	＜有効性＞ 抗腫瘍効果の判定は、Revised response criteria for malignant lymphoma defined by the International Working Group (2007) に準じ、独立評価委員会（IRC：Independent Review Committee）及び治験責任医師判定（Investigator Assessment）による評価を用いた。 主要評価項目：CR 率 副次的評価項目：ORR、PFS、EFS、DOR、OS 及び QLQ-C30 スコア ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重を含む身体所見、ECOG performance status 及び併用薬の使用 因果関係の判断基準：因果関係は「Not Related」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」、「Definite」の 5 段階で評価され、「Possible」、「Probable」、「Definite」と判定された場合に、因果関係を否定できない事象として集計した。
解析方法	＜解析対象集団＞ 投与群に無作為割付けされた全ての被験者を無作為化対象集団とした。安全性解析対象集団は、割付けられ、1 回以上の治験薬投与を受けた被験者とした。治験薬を投与され、ベースライン及びベースライン後の 1 時点以上で、CT/MRI 又はポジトロン放射断層撮影（PET）及び臨床データに基づく独立評価委員会（IRC）の治療効果判定結果を有する被験者又は疾患進行により治験薬投与を中止した被験者で、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者を有効性の評価可能解析対象集団とした。 ＜有効性の解析＞ 有効性の解析は主として評価可能解析対象集団で行った。原則として投与群ごとに解析結果を要約した。本治験では、治験責任医師により選択された対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）及び病型（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫）の 2 要因を用いた 4 層の各層内で BR 群又は対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）群のいずれかに 1：1 の無作為割付けを行った。 有効性の主要評価項目（CR 率）は層別 Z 統計量により解析を行った。層別化因子で調整した Cochran Mantel Haenszel（CMH）法を用いて CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群）及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。 副次的評価項目のうち ORR は CR 率と同様に解析した。PFS、EFS、DOR 及び OS の群間比較には割付け因子で層別した logrank 検定を用いた。割付け因子で調整した比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%CI を推定した。中央値と 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 治験責任医師により選択された対照治療、リンパ腫の病型、地域、濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）によるリスクグループ及びベースライン時の巨大腫瘤の状態に関して主要有効性評価項目のサブグループ解析を行った。

項目	内容
	＜安全性の解析＞ 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重を含む身体所見、ECOG performance status 及び併用薬の使用を評価した。 ＜被験者数の設定根拠＞ 適切な非劣性マージンを決定するため、過去のデータを用いてリツキシマブ単独並びに R-CHOP 又はこれと同様の化学療法とリツキシマブの併用による初回治療時の CR 率を評価するメタアナリシスを実施した。米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス（Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials）の例示 2 に従い、リツキシマブ単独時の CR 率の CI の上限及びリツキシマブと化学療法による併用時の CR 率の CI の下限を保守的に用い、リツキシマブ単独時と比較して BR 群の CR 率が上回ることを棄却する棄却限界比を 0.68 と設定した。 したがって、棄却すべき帰無仮説を $H_0: \pi_{BR} / \pi_{Standard} \leq 0.68$ 又はこれと同義となる $H_0: \pi_{BR} - \pi_{Standard} \leq 0.32 * \pi_{Standard}$ とした。 なお、BR 群の CR 率は R-CHOP 療法を上回る知見が集積されたこと［例：BR 群：40%、R-CHOP 群：31%（Rummel et al 2009）］に基づき、検出力の計算には BR 群がやや優れる（5%）という仮説を用いた。（$H_1: \pi_{BR} - \pi_{Standard} = +0.05$） 上記の仮定に基づき 1 群 218 例（BR 群又は対照治療群）を組入れた場合の検出力は、いくつかの CR 率を仮定した場合に表 2.7.6.2-8 のとおりであった。 なお、治験実施中に FDA の勧告に基づき CR 率比の非劣性限界を 0.68 から 0.88 へ変更した。
治験責任医師	Ian Flinn, MD, PhD ほか 115 名
治験実施医療機関	94 医療機関（カナダ、米国、ブラジル、ペルー、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド）
公表文献	なし
治験期間	2009 年 4 月 27 日～2012 年 3 月 31 日（データカットオフ日）
治験進行状況	実施中

表 2.7.6.2-2　観察・検査スケジュール

手順	スクリーニング[b]	治験薬投与期間 (21 又は 28 日サイクル)[a]								治験薬投与終了時[e]	年次追跡（5 年以上）
		既定サイクル						オプション[d]			
		1[c]	2	3	4	5	6	7	8		
同意	X										
選択基準／除外基準	X	X[f]									
既往歴	X										
前治療歴[g]	X										
被験者背景	X										
妊娠検査（血清又は尿）	X										
HBs 抗原	X										
Ann Arbor 分類	X										
リンパ節／リンパ節外浸潤	X										
尿検査	X										
腫瘍生検	X[h]										
IPI	X										
FLIPI	X										
12 誘導心電図	X										
身体的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重、身長[i]、BSA[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MUGA 又は心エコー[k]	X						X		X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査[l]	X	週 1 回								X	
血液生化学検査[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QLQ-C30[u]	X	X		X			X		X	X	
ECOG の PS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
腫瘍評価											
B 症状[n]	X			X[o]			X[o]		X[o]	X	
CT 又は MRI ±[^{18}F]FDG PET PET	X[p]			X[o]			X[o]		X[o]	X	
骨髄穿刺／生検	X[q]			X[r]			X[r]		X[r]	X	
フローサイトメトリー	X[q]			X[r]			X[r]		X[r]	X	
腫瘍測定	X			X[o]			X[o]		X[o]	X	
LDH	X			X[o]			X[o]		X[o]	X	
ß2-マイクログロブリン	X			X[o]			X[o]		X[o]	X	
治験薬投与[s]		X	X	X	X	X	X	X	X		
追跡調査[t]											X

注

[a] BR：28 日サイクル、R-CHOP/R-CVP：21 日サイクル、[b] スクリーニング：治験薬投与の 30 日以内、[c] ベースラインには投与開始日（Day1）を含む、[d] サイクル 7,8 の実施は治験責任医師と治験依頼者で協議する、[e] 3,6,8 サイクルで終了した場合以外は治験薬投与終了時評価を実施する、[f] 組入れ基準に合致していることを再確認、[g] 前治療：治験薬投与前 30 日以内の治療、[h] 治験薬投与前 6 カ月以内、[i] 身長測定はスクリーニング時のみ、[j] 体重に 10%以上の変化があった場合、体表面積は再計算、[k] R-CHOP 群では、可能なかぎり 6 又は 8 サイクル終了時に MUGA 又は心エコーを測定、[l] 治験薬投与中毎週血算、血液像観察を行う、[m] 電解質、腎機能、肝機能を含む臨床検査、[n] 開始 6 カ月以内の B-症状、[o] 各サイクルの最終週に実施、[p] 治験薬投与前 6 週以内に実施、[q] 治験薬投与前 60 日以内に骨髄スクリーニング実施、[r] CR を確認するために必要に応じ実施、[s] 表 2.7.6.2-4, 表 2.7.6.2-5, 表 2.7.6.2-6, 表 2.7.6.2-7 参照、[t] フォローアップ観察には増悪/死亡の内容とその日付を含む、[u] 1,3,6（可能なら 8）サイクル終了時、次投与前に評価

治験総括報告書 Table1 より

表 2.7.6.2-3　治験実施計画書変更

改訂 1	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日 (3 症例組入れ後)
改訂 1 に伴うプロトコール文書変更	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日 (11 症例組入れ後)
改訂 2	20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日 (297 症例組入れ後)

＜改訂 1＞
- 3 例組入れ済み
- 本試験の目的を同等性から非劣性に変更
- 安全性に関して α エラーを片側 2.5%として設定
- その他、検査条件、対象患者条件の若干の変更

＜改訂 1 に伴う治験実施計画書変更＞
対象患者の基準について Ann Arbor stage を追加、用語の明確化他

＜改訂 2＞
- 安全性に関する中間解析計画を「患者のデータの 50%が利用可能になった時点の 6 ヶ月後」の「50%」から「30%」に変更
- 対立仮説変更に伴い、目標症例数を 1 群 148 例から 218 例へ変更

表 2.7.6.2-4　BR 投与方法

BR	用量	投与経路	各サイクル（28 日）中の投与日	
			1	2
リツキシマブ	375 mg/m^2	静脈内	√	-
ベンダムスチン塩酸塩	90 mg/m^2	静脈内	√	√

治験実施計画書改訂 2　5.1.1.1 より

表 2.7.6.2-5　R-CVP 投与方法（シクロホスファミド 750 mg/m^2）

R-CVP	用量	投与経路	各サイクル（21 日）中の投与日				
			1	2	3	4	5
リツキシマブ	375 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
シクロホスファミド	750 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
ビンクリスチン	1.4 mg/m^2 (最大 2 mg)	静脈内	√	-	-	-	-
プレドニゾン	100 mg/日	経口	√	√	√	√	√

治験実施計画書改訂 2　5.1.1.2 より引用

表 2.7.6.2-6　R-CVP 投与方法（シクロホスファミド 1000 mg/m^2）

R-CVP	用量	投与経路	各サイクル（21 日）中の投与日				
			1	2	3	4	5
リツキシマブ	375 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
シクロホスファミド	1000 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
ビンクリスチン	1.4 mg/m^2 (最大 2 mg)	静脈内	√	-	-	-	-
プレドニゾン	100 mg/日	経口	√	√	√	√	√

治験実施計画書改訂 2　5.1.1.2 より

表 2.7.6.2-7　R-CHOP 投与方法

R-CHOP	用量	投与経路	各サイクル（21 日）中の投与日				
			1	2	3	4	5
リツキシマブ	375 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
シクロホスファミド	750 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
ドキソルビシン	50 mg/m^2	静脈内	√	-	-	-	-
ビンクリスチン	1.4 mg/m^2 (最大 2 mg)	静脈内	√	-	-	-	-
プレドニゾン	100 mg/日	経口	√	√	√	√	√

治験実施計画書改訂 2　5.1.1.2 より

表 2.7.6.2-8　対照群の CR 率による仮説に基づく検出力及び非劣性限界比

π Standard	π BR	π BR/π Standard	H_1 の検出力: CR BR= CR 併用療法+ 5%
0.25	0.17	0.68	86%
0.3	0.20	0.68	90%
0.35	0.24	0.68	93%

治験総括報告書 Table 7 より

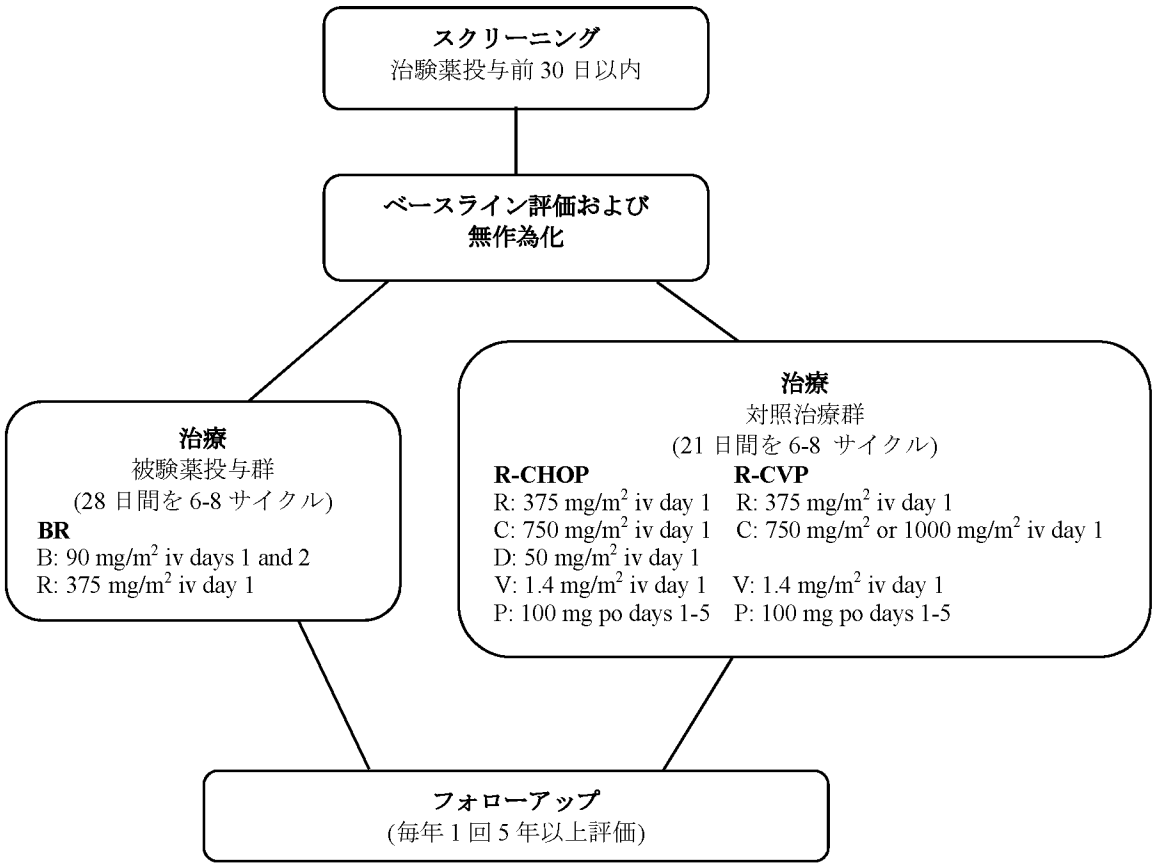


図 2.7.6.2-1　　試験デザイン図

治験総括報告書 Figure1 より

2.7.6.2.2　組入れた被験者及び治療・観察被験者数の内訳

図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3、図 2.7.6.2-4 に被験者数の内訳を示す。

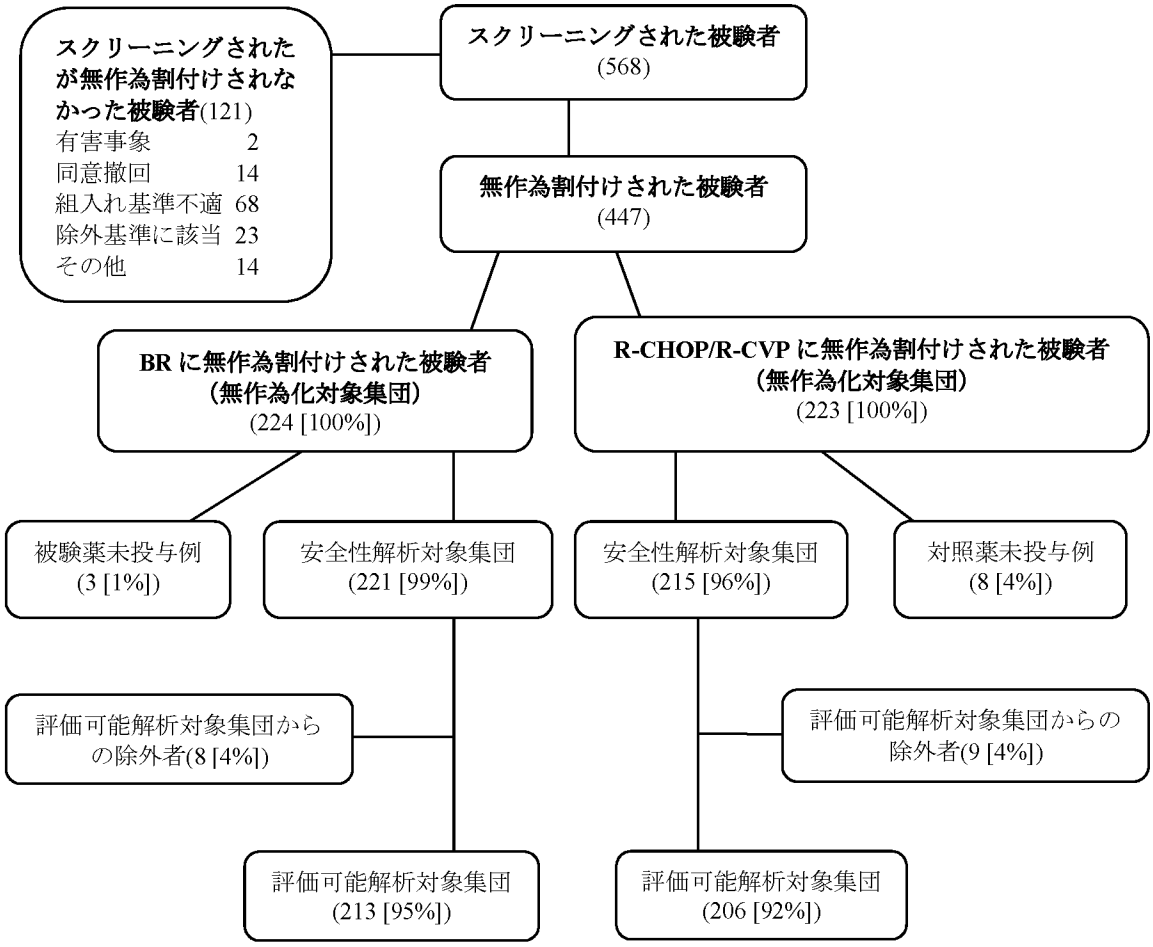


図 2.7.6.2-2　被験者数の内訳（無作為化対象集団）

治験総括報告書 Figure 2 より

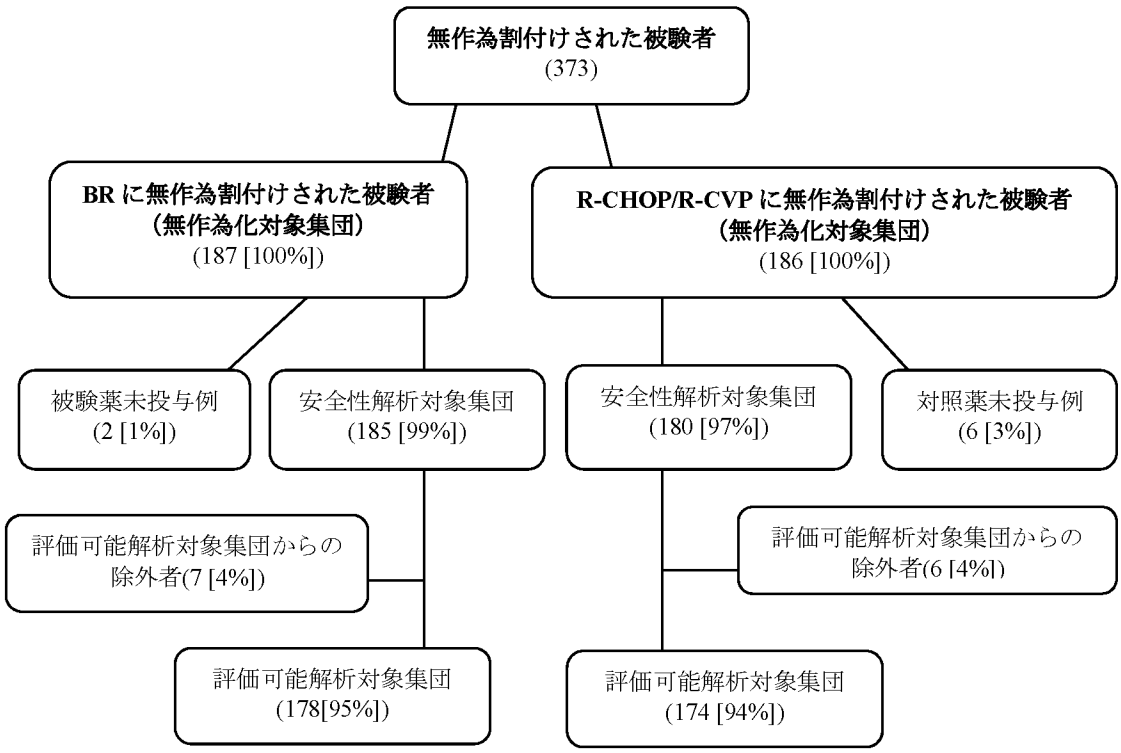


図 2.7.6.2-3　　被験者数の内訳（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

治験総括報告書 Figure 3 より

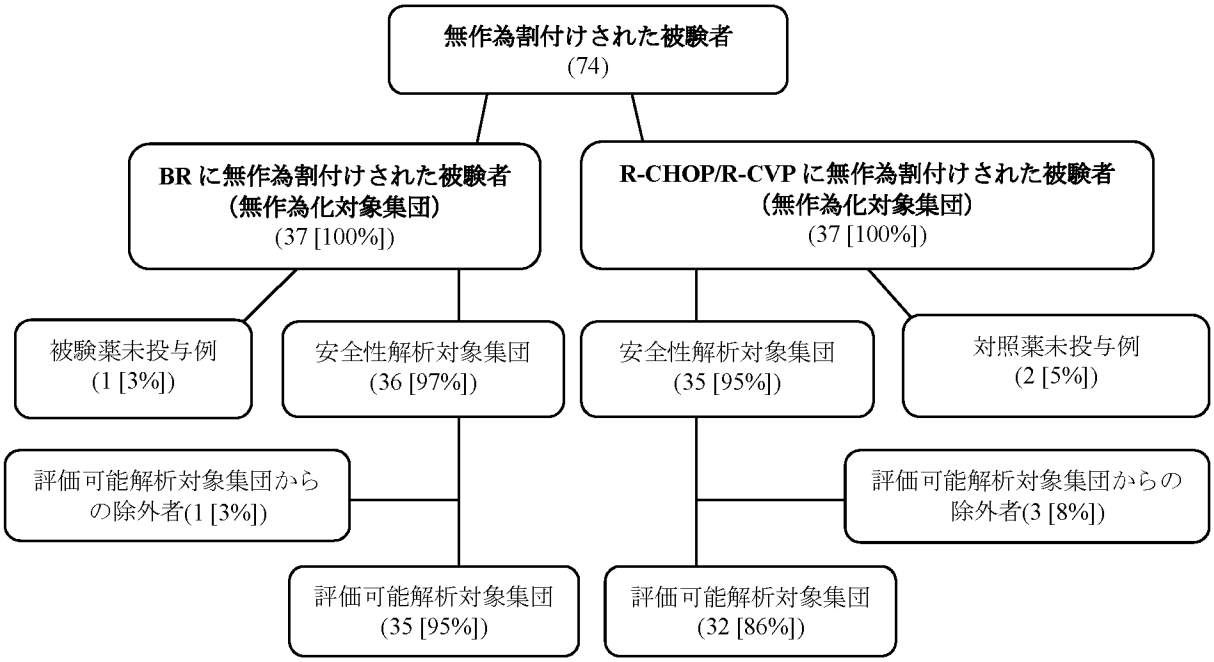


図 2.7.6.2-4　　被験者数の内訳（マントル細胞リンパ腫）

治験総括報告書 Figure 4 より

2.7.6.2.2.1 人口統計学的特性

表 2.7.6.2-9 に被験者の人口統計学的特性を示す。BR 群及び R-CHOP/R-CVP 群の両群の被験者背景は、年齢（それぞれの平均値 60.0 歳、58.2 歳）、性別（それぞれ男性 61%、59%）、人種（それぞれ白人 92%、89%）、平均体重（それぞれ 81.9 kg、82.4 kg）及び平均体表面積（BSA）（各群 2.0 m^2）に有意差は認められなかった。低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（表 2.7.6.2-10）及びマントル細胞リンパ腫（表 2.7.6.2-11）のいずれにおいても、割り付けられた両群における被験者背景は一致していた。