表 2.7.6.2-9　被験者背景（無作為化対象集団）

人口統計学的変数	BR (N=224)	R-CHOP/R-CVP (N=223)	合計 (N=447)	p 値
年齢（歳）				
n	224	223	447	
平均	60.0	58.2	59.1	0.1037[a]
標準偏差	11.37	12.11	11.77	
中央値	60.0	58.0	59.0	
最小値、最大値	28.0, 84.0	25.0, 86.0	25.0, 86.0	
性別、症例数（%）				
N	224	223	447	
男性	136 (61)	132 (59)	268 (60)	0.7427[b]
女性	88 (39)	91 (41)	179 (40)	
人種、症例数（%）				
白人	207 (92)	198 (89)	405 (91)	0.3837[c]
黒人	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)	
アジア人	2 (<1)	7 (3)	9 (2)	
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (<1)	1 (<1)	
その他	13 (6)	12 (5)	25 (6)	
欠測	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	
民族、症例数（%）				
ヒスパニック又はラテン系	22 (10)	34 (15)	56 (13)	0.1828[c]
非ヒスパニック及び非ラテン系	195 (87)	183 (82)	378 (85)	
不明	7 (3)	5 (2)	12 (3)	
欠測	0	1 (<1)	1 (<1)	
体重（kg）				
n	224	222	446	
平均	81.9	82.4	82.1	0.8098[a]
標準偏差	18.48	17.93	18.19	
中央値	80.0	80.0	80.0	
最小値、最大値	45.0, 138.0	46.4, 159.0	45.0, 159.0	
身長（cm）				
n	224	219	443	
平均	171.3	170.5	170.9	0.3760[a]
標準偏差	9.71	9.74	9.72	
中央値	172.0	170.2	171.5	
最小値、最大値	138.0, 200.0	132.1, 190.5	132.1, 200.0	
体表面積（m^2）				
n	224	222	446	
平均	2.0	2.0	2.0	0.8368[a]
標準偏差	0.25	0.24	0.25	
中央値	2.0	1.9	2.0	
最小値、最大値	1.4, 2.7	1.4, 2.8	1.4, 2.8	

治験総括報告書 Table 9
[a] 分散分析 (ANOVA)
[b] Pearson のカイ二乗検定
[c] Fisher の正確確率検定
注:P 値は治療群間の潜在的な不均衡を示す推定値

表 2.7.6.2-10　被験者背景（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

人口統計学的変数	BR (N=187)	R-CHOP/R-CVP (N=186)	合計 (N=373)	$_P$値
年齢（歳）				
n	187	186	373	
平均	59.0	56.7	57.8	0.0535[a]
標準偏差	11.12	11.55	11.38	
中央値	59.0	55.0	58.0	
最小値、最大値	28.0, 84.0	25.0, 85.0	25.0, 85.0	
性別、症例数（%）				
n	187	186	337	
男性	103 (55)	103 (55)	206 (55)	0.9541[b]
女性	84 (45)	83 (45)	167 (45)	
人種、症例数（%）				
白人	172 (92)	166 (89)	338 (91)	0.4926[c]
黒人	1 (<1)	3 (2)	4 (1)	
アジア人	2 (1)	6 (3)	8 (2)	
その他	11 (6)	9 (5)	20 (5)	
欠測	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)	
民族、症例数（%）				
ヒスパニック又はラテン系	16 (9)	28 (15)	44 (12)	0.1206 [c]
非ヒスパニック及び非ラテン系	164 (88)	153 (82)	317 (85)	
不明	7 (4)	4 (2)	11 (3)	
欠測	0	1 (<1)	1 (<1)	
体重（kg）				
n	187	185	372	
平均	81.3	82.5	81.9	0.5198[a]
標準偏差	18.17	18.33	18.23	
中央値	80.0	80.0	80.0	
最小値、最大値	45.0, 138.0	46.4, 159.0	45.0, 159.0	
身長（cm）				
n	187	183	370	
平均	170.8	170.1	170.5	0.4914[a]
標準偏差	9.81	10.03	9.91	
中央値	171.5	170.0	170.8	
最小値、最大値	138.0, 200.0	132.1, 190.5	132.1, 200.0	
体表面積（m^2）				
n	187	185	372	
平均	1.9	2.0	2.0	0.8387[a]
標準偏差	0.25	0.24	0.24	
中央値	2.0	1.9	2.0	
最小値、最大値	1.4, 2.7	1.4, 2.8	1.4, 2.8	

治験総括報告書 Table 11
[a] 分散分析 (ANOVA)
[b] Pearson のカイ二乗検定
[c] Fisher の正確確率検定
注:P 値は治療群間の潜在的な不均衡を示す推定値

表 2.7.6.2-11　被験者背景（マントル細胞リンパ腫）

人口統計学的変数	BR (N=37)	R-CHOP/R-CVP (N=37)	合計 (N=74)	P値
年齢（歳）				
n	37	37	74	
平均	65.3	65.8	65.5	0.8591[a]
標準偏差	11.28	12.19	11.67	
中央値	66.0	68.0	66.5	
最小値、最大値	33.0, 82.0	43.0, 86.0	33.0, 86.0	
性別、症例数（%）				
男性	33 (89)	29 (78)	62 (84)	0.3447[b]
女性	4 (11)	8 (22)	12 (16)	
人種、症例数（%）				
白人	35 (95)	32 (86)	67 (91)	0.5112[b]
アジア人	0	1 (3)	1 (1)	
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (3)	1 (1)	
その他	2 (5)	3 (8)	5 (7)	
民族、症例数（%）				
ヒスパニック又はラテン系	6 (16)	6 (16)	12 (16)	1.0000[b]
非ヒスパニック及び非ラテン系	31 (84)	30 (81)	61 (82)	
不明	0	1 (3)	1 (1)	
体重（kg）				
n	37	37	74	
平均	85.1	81.4	83.2	0.3895[a]
標準偏差	19.99	15.93	18.04	
中央値	80.0	77.8	78.3	
最小値、最大値	49.0, 130.6	54.5, 116.0	49.9, 130.6	
身長（cm）				
n	37	36	73	
平均	173.7	172.3	173.0	0.4951[a]
標準偏差	8.90	7.94	8.41	
中央値	173.0	172.7	173.0	
最小値、最大値	152.4, 188.0	154.9, 188.0	152.4, 188.0	
体表面積（m^2）				
n	37	37	74	
平均	2.0	2.0	2.0	0.3471[a]
標準偏差	0.28	0.22	0.25	
中央値	2.0	1.9	1.9	
最小値、最大値	1.5, 2.6	1.5, 2.4	1.5, 2.6	

治験総括報告書 Table 12
[a] 分散分析 (ANOVA)
[b] Fisher の正確確率検定
注:P 値は治療群間の潜在的な不均衡を示す推定値

2.7.6.2.2.2　ベースライン特性

表 2.7.6.2-12 に被験者のベースライン特性を示す。本試験には低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者又はマントル細胞リンパ腫患者を組入れたが、各群のベースライン特性は概ね類似していた。

表 2.7.6.2-12　ベースライン特性（無作為化対象集団）

ベースライン特性	BR (N=224)	R-CHOP/R-CVP (N=223)	p 値
ベースラインの ECOG の一般状態（PS）、n（%）			
0	144 (64)	143 (64)	1.0000[c]
1	70 (31)	69 (31)	
2	9 (4)	10 (4)	
3	1 (<1)	0	
4	0	0	
肋骨弓下の脾臓の大きさ（cm）			
触知可能、n	38	37	0.4962[b]
平均	7.7	7.5	0.8715[a]
標準偏差	5.22	5.76	
中央値	6.0	6.0	
最小、最大	0.0, 23.0	0.0, 24.0	
触知不能	175 (78)	169 (76)	
欠測	11 (5)	17 (8)	
肋骨弓下の肝臓の大きさ（cm）			
触知可能、n	13	8	0.2749[b]
平均	4.1	3.6	0.7632[a]
標準偏差	4.07	3.11	
中央値	3.0	3.0	
最小、最大	0.0, 16.0	0.0, 10.0	
触知不能	201 (90)	199 (89)	
欠測	10 (4)	16 (7)	
リンパ腫の種類、n（%）			
非ホジキンリンパ腫	187 (83)	184 (83)	0.8999[c]
マントル細胞リンパ腫	36 (16)	38 (17)	
欠測	1 (<1)	1 (<1)	
フローサイトメトリー、n（%）			
適切な検体	211 (94)	209 (94)	0.3339[c]
不十分な検体	4 (2)	1 (<1)	
実施せず	9 (4)	11 (5)	
欠測	0	2 (<1)	
フローサイトメトリーの全体的評価、n（%）			
浸潤あり	133 (59)	136 (61)	0.2233[c]
浸潤なし	74 (33)	72 (32)	
中間	8 (4)	2 (<1)	
実施せず	9 (4)	11 (5)	
欠測	0	2 (<1)	
地域、n（%）			
カナダ／米国	140 (63)	131 (59)	0.4024[b]
ブラジル／ペルー／メキシコ	17 (8)	25 (11)	
オーストラリア／ニュージーランド	67 (30)	67 (30)	
HBs 抗原、n（%）			
陽性	1 (<1)	0	0.4975[c]
陰性	220 (98)	222 (>99)	
欠測	3 (1)	1 (<1)	

治験総括報告書 Table 13 より
[a] 分散分析 (ANOVA)
[b] Pearson のカイ二乗検定
[c] Fisher の正確確率検定
注:P 値は治療群間の潜在的な不均衡を示す推定値

2.7.6.2.3　有効性

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患者 447 名の初回治療における BR と対照治療（R-CHOP/R-CVP）の有効性を比較した。スクリーニング時に治験責任医師が各被験者に最適な対照治療（R-CHOP/R-CVP）を決定した。本治験では、治験責任医師が決定した対照治療（R-CHOP/R-CVP）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 つの要因を用いて層別化し、各層内で BR 群又は対照治療（R-CHOP/R-CVP）群のいずれかに 1：1 の無作為割付けを行った。

2.7.6.2.3.1　主要な解析

（1）　完全寛解（CR）率

本試験の主要目的は、非劣性マージンを 0.68 として BR 群と対照治療群（R-CHOP/R-CVP）の完全寛解（CR）率を比較することであった。しかし、米食品医薬品局（FDA）との合意により主要評価項目の非劣性マージンを 0.88 と変更した。非劣性マージンを 0.88 とした経緯は、リツキシマブ単独又はリツキシマブ併用療法（R-CHOP/R-CVP）に関する公表済みデータのメタアナリシスにおいて、90%－90%信頼区間（CI）ではなく 95%－95% CI を用い、50%保持率を適用した結果、M1（単純非劣性マージン）は 0.78、M2（臨床的許容マージン）は 0.88 となったため、M2 の 0.88 を有効性の主要解析における非劣性マージンとして用いることとした。また、非劣性の統計的検定では両側検定で α＝0.05（プロトコールに定める片側検定 α＝0.025 に相当）とした。

有効性の主要解析は、必要なデータの盲検化された独立評価委員会（IRC）による効果判定に基づいて行われた。本盲検下レビューには画像及び臨床データを用いた。非劣性判定には評価可能解析対象集団が用いられた。

本試験の主要評価における検討がなされ、IRC 判定に基づく、評価可能解析対象集団における完全寛解（CR）率は、BR 群で 31%（213 例中 67 例）であるのに対して R-CHOP/R-CVP 群では 25%（206 例中 52 例）と非劣性を示した（非劣性 p=0.0225）（表 2.7.6.2-13）。

リンパ腫の病型別解析において、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫における CR 率は、BR 群（28%、178 例中 49 例）の方が R-CHOP/R-CVP 群（25%、174 例中 43 例）に比して高い値を示したが、この差異は非劣性を示すものではなかった（非劣性 p=0.1903）（表 2.7.6.2-14）。

マントル細胞リンパ腫では、CR 率の差異（BR 群で 51%、35 例中 18 例；R-CHOP/R-CVP 群で 28%、32 例中 9 例）において非劣性が示された（非劣性 p=0.0435）（表 2.7.6.2-15）。

表 2.7.6.2-13　IRC 判定による投与群別の最良総合効果
（評価可能解析対象集団）

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

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

表 2.7.6.2-14　IRC 判定による投与群別最良総合効果
（評価可能解析対象集団／低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

カテゴリー	BR (N=178)	R-CHOP/ R-CVP (N=174)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）					
完全寛解（CR）	49 (28)	43 (25)			
部分寛解（PR）	124 (70)	117 (67)			
安定（SD）	5 (3)	14 (8)			
増悪（PD）	0	0			
臨床的進行 [d]	0	0			
不明	0	0			
完全寛解（CR）、n（%）	49 (28)	43 (25)	1.11	0.1903	NA
95%信頼区間	(21.1, 34.7)	(18.5, 31.8)	(0.78, 1.59)		
奏効（CR+PR）、n（%）	173 (97)	160 (92)			
95%信頼区間	(93.6, 99.1)	(86.9, 95.5)			

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP.
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない
注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 27 より

表 2.7.6.2-15　IRC 判定による投与群別の最良総合効果
（評価可能解析対象集団／マントル細胞リンパ腫）

カテゴリー	BR (N=35)	R-CHOP/ R-CVP (N=32)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	保持率 (%)	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）						
完全寛解（CR）	18 (51)	9 (28)				
部分寛解（PR）	15 (43)	18 (56)				
安定（SD）	1 (3)	4 (13)				
増悪（PD）	1 (3)	0				
臨床的進行 [d]	0	0				
不明	0	1 (3)				
完全寛解（CR）、n（%）	18 (51)	9 (28)	1.73	0.0435	100	0.0550
95%信頼区間	(34.0, 68.6)	(13.7, 46.7)	(0.90, 3.33)		(56, 100)	
奏効（CR+PR）、n（%）	33 (94)	27 (84)				
95%信頼区間	(80.8, 99.3)	(67.2, 94.7)				

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP.
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない
注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 29 より

BR 及び R-CHOP/R-CVP の両群間の CR 率の差は、IRC 判定と比較し、治験責任医師による評価の方が大きく、これは治験責任医師評価におけるバイアスの可能性を示していた。その差の原因は治験責任医師評価による対照治療（R-CHOP/R-CVP）群における CR 率が低かったことによるもので、BR 群における CR 率の上昇ではなかった。評価可能解析対象集団における治験責任医師評価では、BR 群の 31%（213 例中 66 例、IRC 判定と同率）が CR と評価されたのに対して R-CHOP/R-CVP 群では 19%（206 例中 40 例）であった（非劣性 p=0.002、優越性 p=0.0052）（表 2.7.6.2-16 表 2.7.6.2-16）。治験責任医師による評価において、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のサブグループでは BR 群の CR 率の非劣性（p=0.0175）が（表 2.7.6.2-17）、マントル細胞リンパ腫のサブグループでは、優越性（p=0.0040）が（表 2.7.6.2-18）示された。

表 2.7.6.2-16　治験責任医師判定による投与群別の最良総合効果
（評価可能解析対象集団）

カテゴリー	BR (N=213)	R-CHOP/ R-CVP (N=206)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）					
完全寛解（CR）	66 (31)	40 (19)			
部分寛解（PR）	140 (66)	152 (74)			
安定（SD）	5 (2)	12 (6)			
増悪（PD）	0	1 (<1)			
臨床的進行 [d]	1 (<1)	1 (<1)			
不明	1 (<1)	0			
完全寛解（CR）、n（%）	66 (31)	40 (19)	1.51	0.0020	0.0052
95%信頼区間	(24.8, 37.7)	(14.2, 25.5)	(1.07, 2.12)		
奏効（CR+PR）、n（%）	206 (97)	192 (93)			
95%信頼区間	(93.3, 98.7)	(88.9, 96.2)			

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

表 2.7.6.2-17　治験責任医師判定による投与群別最良総合効果
（評価可能解析対象集団／低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

カテゴリー	BR (N=178)	R-CHOP/ R-CVP (N=174)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	保持率 (%)	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）						
完全寛解（CR）	49 (28)	35 (20)				
部分寛解（PR）	122 (69)	131 (75)				
安定（SD）	5 (3)	7 (4)				
増悪（PD）	0	1 (<1)				
臨床的進行 [d]	1 (<1)	0				
不明	1 (<1)	0				
完全寛解（CR）、n（%）	49 (28)	35 (20)	1.38	0.0175	100	0.0923
95%信頼区間	(21.1, 34.7)	(14.4, 26.8)	(0.95, 2.01)		(80, 100)	
奏効（CR+PR）、n（%）	171 (96)	166 (95)				
95%信頼区間	(92.1, 98.4)	(91.1, 98.0)				

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない
注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 39 より

.

表 2.7.6.2-18　治験責任医師判定による投与群別最良総合効果
（評価可能解析対象集団／マントル細胞リンパ腫）

カテゴリー	BR (N=35)	R-CHOP/ R-CVP (N=32)	CR 比 [a,b]	p 値 (NI)[c]	p 値 (Sup)[b]
最良総合効果、n（%）					
完全寛解（CR）	17 (49)	5 (16)			
部分寛解（PR）	18 (51)	21 (66)			
安定（SD）	0	5 (16)			
増悪（PD）	0	0			
臨床的進行 [d]	0	1 (3)			
不明	0	0			
完全寛解（CR）、n（%）	17 (49)	5 (16)	2.37	0.0217	0.0040
95%信頼区間	(31.4, 66.0)	(5.3, 32.8)	(1.02, 5.50)		
奏効（CR+PR）、n（%）	35 (100)	26 (81)			
95%信頼区間	(90.0, 100.0)	(63.6, 92.8)			

[a] BR vs R-CHOP/R-CVP
[b] 優越性検定のための CR 率の群間比及び p 値は、既定の対照治療で層別化した CMH 検定により算出する
[c] p 値は CR 率の群間比（BR 群対 R-CHOP/R-CVP 群 ）を 0.88 とする非劣性検定の重み付き z 統計量に基づき算出する
[d] 効果判定基準上の規定はない
注：95%信頼区間は正確な二項分布に基づき算出する
治験総括報告書 Table 41 より

IRC 及び治験責任医師による効果判定の一致性について検討したところ、IRC の評価と治験責任医師の評価が一致した割合は、BR 群で 70%、R-CHOP/R-CVP 群で 71%であった。一致しなかった原因は、CR 又は PR と評価された被験者の相違によるものと考えられた（表 2.7.6.2-19）。

表 2.7.6.2-19　IRC 評価と治験責任医師評価の差（最良総合効果）
（評価可能解析対象集団）

	例数（%）						
	IRC の評価						
治験責任医師の評価	**CR**	**PR**	**SD**	**PD**	**CPD**	**UNK**	**合計**
BR (N=213)							
完全寛解（CR）	40 (19)	25 (12)	1 (<1)	0	0	0	66 (31)
部分寛解（PR）	25 (12)	110 (52)	4 (2)	1 (<1)	0	0	140 (66)
安定（SD）	2 (<1)	3 (1)	0	0	0	0	5 (2)
増悪（PD）	0	0	0	0	0	0	0
臨床的進行（CPD） [a]	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
不明（UNK）	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
合計	67 (31)	139 (65)	6 (3)	1 (<1)	0	0	213 (100)
R-CHOP/R-CVP (N=206)							
完全寛解（CR）	25 (12)	12 (6)	3 (1)	0	0	0	40 (19)
部分寛解（PR）	27 (13)	116 (56)	9 (4)	0	0	0	152 (74)
安定（SD）	0	7 (3)	5 (2)	0	0	0	12 (6)
増悪（PD）	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
臨床的進行（CPD） [a]	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不明（UNK）	0	0	0	0	0	0	0
合計	52 (25)	135 (66)	18 (9)	0	0	1 (<1)	206 (100)

[a] 効果判定基準上の規定はない
治験総括報告書 Table 49 より

（2）　奏効率（ORR）

IRC 評価に基づく評価可能解析対象集団の判定結果では、BR 及び R-CHOP/R-CVP の奏効率

（ORR）はともに高く、それぞれ BR 群 97%（206/213 例）と R-CHOP/R-CVP 群 91%（187/206 例）であった（表 2.7.6.2-13）。病型別に比較すると低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫サブグループにおける ORR はそれぞれ 97%（173/178 例）及び 92%（160/174 例）（表 2.7.6.2-14）で、マントル細胞リンパ腫サブグループではそれぞれ 94%（33/35 例）及び 84%（27/32 例）（表 2.7.6.2-15）であった。

BR/R-CHOP 群間比較における ORR は、BR 群と R-CHOP 群でそれぞれ 96%（93/97 例）及び 96%（93/97 例）と同じ値であった。BR/R-CVP 群間比較における ORR は、BR 群 97%（113/116 例）、R-CVP 群 86%（94/109 例）と BR 群が高い値を示した。病型別に比較すると低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫サブグループの ORR は、BR/R-CHOP 群間で BR 群 97%（74/76 例）、R-CHOP 群 96%（73/76 例）と同様の値を示したが、BR/R-CVP 群間では、BR 群 97%（99/102 例）、R-CVP 群 89%（87/98 例）と BR 群の方が高い値を示した。一方、マントル細胞リンパ腫サブグループにおける ORR は、BR/R-CHOP 群間で BR 群 90%（19/21 例）、R-CHOP 群 95%（20/21 例）と R-CHOP 群が高い値を示した。また、BR/R-CVP 群間では、BR 群 100%（14/14 例）に対して R-CVP 群 64%（7/11 例）と低い値であった。

濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）のスコアに基づく低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のサブグループ解析では、低リスク群の被験者における完全寛解（CR）率及び奏効率（ORR）はともに BR 群（CR 率 50%、ORR 97%）が R-CHOP/R-CVP 群（CR 率 19%、ORR 77%）に比べ高かった。この IRC 判定による無作為化対象集団における、CR 率の差は統計学的に有意なものであった（p=0.0095）。

中リスク群の被験者では、BR 群の方が R-CHOP/R-CVP 群より CR 率は低く、ORR は高かった（BR 群の CR 率 25%、ORR 98%、R-CHOP/R-CVP 群の CR 率 33%、ORR 89%）。

高リスク群では、ORR は近似しており、BR 群（CR 率 23%、ORR 94%）の方が R-CHOP/R-CVP 群（CR 率 18%、ORR 91%）よりやや高かった。

ベースライン時の巨大腫瘤に基づくサブグループ解析も行われた。巨大腫瘤を有する被験者では、BR 群の CR 率及び ORR（CR 率 23%、ORR 92%）は R-CHOP/R-CVP 群（CR 率 17%、ORR 83%）に比べ高かった。同様の差異は巨大腫瘤のない被験者についてもみられたが、CR 率は両群ともに高い値を示した（BR 群の CR 率 42%、ORR 97%、R-CHOP/R-CVP 群の CR 率 32%、ORR 86%）。

65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの集団においても、BR 群の CR 率は R-CHOP/R-CVP 群に比べて高い値を示した。同様に、男女ともに BR 群の CR 率が R-CHOP/R-CVP 群に比して高い値を示した。

これらの解析結果から、BR 群において対照治療群（R-CHOP/R-CVP）に劣る部分集団は認められないことが明らかとなった。

2.7.6.2.3.2　副次的な解析

有効性の副次的目的は、奏効率（ORR：CR+PR）、無増悪生存期間（PFS）、無イベント生存期間（EFS）、奏効期間（DOR）中央値及び全生存期間（OS）の群間比較、QoL であった。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臨床経過は長期に及ぶため、本試験のデータカットオフ時点でデータが全て揃っているのは奏効率のみであった。奏効を示した被験

者の 5%未満は再発し、全体では被験者の 5.6%が疾患進行、再発又は死亡した。

データカットオフ日の 2012 年 3 月 31 日時点で、無作為化対象集団のうち疾患進行、再発又は死亡がみられたのは BR 群で 17 例（8%）、R-CHOP/R-CVP 群で 8 例（4%）であった。副次的評価項目である PFS、EFS、DOR 及び OS に関する結果は、評価時期が尚早であるため、治験総括報告書には記載していない。

Quality of Life については治験総括報告書の添付資料に示した。

2.7.6.2.4　安全性

2.7.6.2.4.1　曝露状況

表 2.7.6.2-20 に治験薬の曝露状況を示す。本試験では、BR 及び R-CHOP/R-CVP 療法における投与サイクル数は同程度で、各療法で安全性解析対象集団の 92%と 91%が 6 サイクルの投与を受けた。一方、個々の薬剤の相対的用量強度の平均値はいずれも 96%以上であったが、ビンクリスチン（70%－73%）とプレドニゾン（93%－94%）は例外であった。ビンクリスチンの相対的用量強度の平均値が低かったのは、体表面積に関係なく最高用量を 2 mg までと治験実施計画書に規定したことに起因していた。

投与期間の中央値は、BR 群の方が R-CHOP/R-CVP 群より長かったが（それぞれ 143 日と 110 日）、この違いは 1 サイクルの投与期間の違いに起因していた（BR 群が 28 日間、R-CHOP/R-CVP 群が 21 日間）。治験薬投与を延期した被験者の割合は BR 群の方が多く、35%（77/221 例）に対して、R-CHOP/R-CVP 群では 19%（41/215 例）であった。

全群で投与延期の理由として最も多く報告されたのは、好中球減少症であった。

治験薬の減量が多くみられたのは、BR 群ではベンダムスチン塩酸塩 8%（18/221 例）、R-CHOP 群ではビンクリスチン 12%（12/99 例）、R-CVP 群ではビンクリスチン 19%（22/115 例）であった。

投与量減量の原因となった有害事象で最も多かったのは、ベンダムスチン塩酸塩では好中球減少症、血小板減少症及び発疹、リツキシマブでは注入部位反応、シクロホスファミドとドキソルビシンでは好中球減少症、ビンクリスチンでは末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーであった。いずれの群でも著しい蓄積毒性を示す兆候は認められなかった。

表 2.7.6.2-20　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

曝露状況	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
各サイクルにおける投与被験者数、n（%）		
1	221 (100)	215 (100)
2	219 (>99)	211 (98)
3	215 (97)	207 (96)
4	209 (95)	201 (93)
5	206 (93)	201 (93)
6	203 (92)	196 (91)
7	50 (23)	74 (34)
8	46 (21)	72 (33)
投与サイクル数		
n	221	215
平均値	6.2	6.4

標準偏差	1.28	1.49
中央値	6.0	6.0
最小値、最大値	1.0, 8.0	1.0, 8.0
投与期間中央値（日）[a]	143.0	110.0

[a]R-CHOP/R-CVP 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）とした
治験総括報告書 Table 52 より

2.7.6.2.4.2　有害事象の要約

有害事象の要約を
表 2.7.6.2-21 に示す。

治験期間中に BR 群の全例（221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 213/215 例に有害事象が発現した。Grade3～5 の有害事象は BR 群の 59%（130/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 59%（127/215 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 95%（209/221 例）に発現した。R-CHOP/R-CVP 群では治験薬との因果関係を評価しなかった。死亡は BR 群の 5%（12/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 4%（9/215 例）であった。重篤な有害事象は BR 群の 27%（60/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 23%（49/215 例）に発現した。治験薬の投与中止に至る有害事象は BR 群の 5%（10/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 1%（3/215 例）に発現した。

表 2.7.6.2-21　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
有害事象カテゴリー	**BR (N=221)**	**R-CHOP/R-CVP (N=215)**
全ての有害事象[a]	221 (100)	213 (>99)
重度の有害事象（Grade3、4、5）	130 (59)	127 (59)
治験薬投与と関連のある有害事象	209 (95)	NAV
死亡	12 (5)	9 (4)
重篤な有害事象	60 (27)	49 (23)
有害事象による中止例	10 (5)	3 (1)

[a] 治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象を要約した
NAV=該当なし
治験総括報告書 Table 62 より

2.7.6.2.4.3　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 2.7.6.2-22 に示す。

本試験中、被験者のほぼ全員において有害事象が認められた。最も多くみられた有害事象は、細胞毒性を有する化学療法で予測される骨髄抑制、胃腸障害及び疲労であった。BR 群において R-CHOP/R-CVP 群よりも多く報告された有害事象は、血小板減少症（13%及び 6%）、悪心（63%及び 47%）、嘔吐（27%及び 13%）、発熱（17%及び 13%）、悪寒（11%及び 5%）、薬物過敏症（11%及び 4%）、食欲減退（19%及び 12%）、発疹（15%及び 8%）並びにそう痒症（10%及び 5%）などであった。また、注入関連反応（注入部位静脈炎、注入部位疼痛等）も BR 群の方に多かった。

R-CHOP/R-CVP 群において、BR 群よりも多く報告された有害事象は、好中球減少症（40%及び 34%）と発熱性好中球減少症（5%及び 3%）、便秘（42%及び 29%）、粘膜の炎症（12%及び 5%）、錯感覚（12%及び 3%）、末梢性ニューロパチー（24%及び 4%）、末梢性感覚ニューロパチー（9%及び 2%）並びに脱毛症（34%及び 4%）などであった。関節痛、筋肉痛及び骨痛などの筋骨格系事象も BR 群の被験者と比較して、R-CHOP/R-CVP 群の被験者において多く報告された。

（2）　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

BR 群で高頻度（発現頻度 20%以上）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、悪心［56%（124/221 例）］、疲労［43%（96/221 例）］、好中球減少症［33%（72/221 例）］及び嘔吐［22%（48/221 例）］であり、これらの有害事象は、細胞毒性を有する化学療法において、予測される副作用であった。本治験では R-CHOP/R-CVP 群に発現した有害事象について治験薬との因果関係を評価しなかった。

表 2.7.6.2-22　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 15.0)	発現例数 (%)			
SOC　PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
少なくとも 1 件の有害事象が発現した症例数	221 (100)	213 (>99)	209 (95)	NAV
血液およびリンパ系障害	103 (47)	101 (47)	95 (43)	NAV
好中球減少症	76 (34)	85 (40)	72 (33)	NAV
貧血	31 (14)	29 (13)	29 (13)	NAV
血小板減少症	29 (13)	13 (6)	26 (12)	NAV
白血球減少症	21 (10)	22 (10)	20 (9)	NAV
リンパ球減少症	14 (6)	12 (6)	14 (6)	NAV
発熱性好中球減少症	7 (3)	11 (5)	7 (3)	NAV
好酸球増加症	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
赤芽球癆	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
脾腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
白血球増加症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
リンパ節痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
リンパ節炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
リンパ節症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
リンパ球増加症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
汎血球減少症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
心臓障害	15 (7)	15 (7)	5 (2)	NAV
動悸	7 (3)	3 (1)	3 (1)	NAV
頻脈	3 (1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
徐脈	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
左室機能不全	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
第一度房室ブロック	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
心停止	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
うっ血性心不全	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
心嚢液貯留	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
洞性徐脈	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
洞性頻脈	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
狭心症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
心房細動	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
左脚ブロック	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
心筋梗塞	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
上室性頻脈	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
心室性期外収縮	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
耳および迷路障害	8 (4)	6 (3)	2 (<1)	NAV
聴力低下	3 (1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
耳痛	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
耳そう痒症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
聴覚過敏	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
耳漏	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
耳鳴	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
鼓膜穿孔	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
回転性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
耳垢栓塞	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
外耳道紅斑	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
内耳の炎症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
内分泌障害	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
甲状腺機能低下症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
バセドウ病	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼障害	26 (12)	27 (13)	10 (5)	NAV
霧視	5 (2)	9 (4)	3 (1)	NAV
眼部腫脹	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
流涙増加	3 (1)	6 (3)	1 (<1)	NAV
眼乾燥	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
眼充血	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
羞明	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
視力低下	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼瞼紅斑	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
眼の炎症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
眼そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
眼瞼障害	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
眼瞼そう痒症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
変視症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
網膜出血	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
視力障害	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
硝子体剥離	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
硝子体浮遊物	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
眼精疲労	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
複視	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼出血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼刺激	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
眼の異物感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
光視症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
胃腸障害	189 (86)	183 (85)	161 (73)	NAV
悪心	139 (63)	102 (47)	124 (56)	NAV
便秘	65 (29)	90 (42)	43 (19)	NAV
嘔吐	60 (27)	28 (13)	48 (22)	NAV
下痢	46 (21)	50 (23)	31 (14)	NAV
腹痛	25 (11)	27 (13)	6 (3)	NAV
消化不良	23 (10)	26 (12)	18 (8)	NAV
胃食道逆流性疾患	16 (7)	17 (8)	10 (5)	NAV
口内炎	15 (7)	14 (7)	14 (6)	NAV
上腹部痛	11 (5)	14 (7)	5 (2)	NAV
口内乾燥	11 (5)	8 (4)	5 (2)	NAV
口腔内潰瘍形成	9 (4)	4 (2)	7 (3)	NAV
腹部膨満	7 (3)	7 (3)	2 (<1)	NAV
腹部不快感	6 (3)	4 (2)	1 (<1)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
嚥下障害	3 (1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
口腔内痛	3 (1)	5 (2)	2 (<1)	NAV
歯痛	3 (1)	3 (1)	0 (0)	NAV
アフタ性口内炎	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	NAV
心窩部不快感	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
鼓腸	2 (<1)	5 (2)	2 (<1)	NAV
歯肉痛	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
血便排泄	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
痔核	2 (<1)	6 (3)	0 (0)	NAV
肛門周囲痛	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
直腸出血	2 (<1)	4 (2)	0 (0)	NAV
舌潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
下腹部痛	1 (<1)	5 (2)	0 (0)	NAV
肛門出血	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
肛門の炎症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
腹水	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
頬粘膜のあれ	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
血性下痢	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
十二指腸炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
胃炎	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)	NAV
胃腸音異常	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
歯肉出血	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
歯肉腫脹	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
舌痛	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	NAV
吐血	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
痔出血	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
イレウス	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
口唇水疱	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
口唇乾燥	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
口唇痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
口唇腫脹	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
食道炎	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
口腔そう痒症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
腹膜ヘルニア	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
逆流性胃炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
レッチング	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
歯の知覚過敏	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
小腸閉塞	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
肛門直腸不快感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
齲歯	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
憩室穿孔	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
おくび	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
歯肉炎	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
口唇浮腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
メレナ	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
嚥下痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
食道痙攣	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
口の錯感覚	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
直腸裂	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
唾液腺痛	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
舌色素沈着	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
歯の脱落	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (70)	162 (75)	128 (58)	NAV
疲労	113 (51)	107 (50)	96 (43)	NAV
発熱	37 (17)	28 (13)	23 (10)	NAV
悪寒	25 (11)	11 (5)	10 (5)	NAV
末梢性浮腫	19 (9)	23 (11)	4 (2)	NAV
無力症	14 (6)	17 (8)	8 (4)	NAV
疼痛	14 (6)	14 (7)	6 (3)	NAV
粘膜の炎症	12 (5)	26 (12)	9 (4)	NAV
胸部不快感	8 (4)	13 (6)	1 (<1)	NAV
注入部位静脈炎	8 (4)	1 (<1)	7 (3)	NAV
カテーテル留置部位疼痛	5 (2)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
インフルエンザ様疾患	5 (2)	6 (3)	2 (<1)	NAV
注入部位疼痛	5 (2)	0 (0)	4 (2)	NAV
冷感	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
注入部位血栓	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
医療機器関連の血栓症	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
熱感	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
注入部位硬結	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
非心臓性胸痛	2 (<1)	7 (3)	0 (0)	NAV
口渇	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
腋窩痛	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
カテーテル留置部位静脈炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
カテーテル留置部位発疹	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
胸痛	1 (<1)	4 (2)	0 (0)	NAV
嚢胞	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
医療機器閉塞	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
溢出	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
顔面痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
びくびく感	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
全身性浮腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
注入部位冷感	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
注入部位変色	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
注入部位不快感	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
注入部位血管外漏出	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
注入部位血腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
注射部位血管外漏出	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
易刺激性	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
局所腫脹	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
医療機器合併症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
浮腫	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
恥骨上痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
温度変化不耐症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
血管穿刺部位血腫	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
カテーテル留置部位紅斑	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
カテーテル留置部位血腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
カテーテル留置部位そう痒感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
不快感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
顔面浮腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
歩行障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
注入部位反応	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
倦怠感	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
脊椎痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
肝胆道系障害	5 (2)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
胆石症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
肝機能異常	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
肝臓痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
高ビリルビン血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
門脈血栓症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
免疫系障害	36 (16)	13 (6)	2 (<1)	NAV
薬物過敏症	24 (11)	8 (4)	0 (0)	NAV
サイトカイン放出症候群	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
過敏症	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
季節性アレルギー	3 (1)	3 (1)	0 (0)	NAV
アナフィラキシーショック	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
低ｙグロブリン血症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
感染症および寄生虫症	106 (48)	105 (49)	48 (22)	NAV
上気道感染	22 (10)	17 (8)	6 (3)	NAV
尿路感染	11 (5)	10 (5)	4 (2)	NAV
肺炎	10 (5)	3 (1)	6 (3)	NAV
鼻咽頭炎	9 (4)	11 (5)	0 (0)	NAV
帯状疱疹	8 (4)	6 (3)	5 (2)	NAV
口腔ヘルペス	8 (4)	5 (2)	5 (2)	NAV
気管支炎	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	NAV
口腔カンジダ症	5 (2)	4 (2)	3 (1)	NAV
副鼻腔炎	5 (2)	12 (6)	2 (<1)	NAV
毛包炎	4 (2)	3 (1)	3 (1)	NAV
胃腸炎	4 (2)	4 (2)	2 (<1)	NAV
歯膿瘍	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
カンジダ症	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
カテーテル留置部位感染	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
蜂巣炎	3 (1)	3 (1)	2 (<1)	NAV
憩室炎	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
下気道感染	3 (1)	7 (3)	1 (<1)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
ウイルス感染	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
外陰部腟カンジダ症	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
耳感染	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
眼感染	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
皮膚真菌感染	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎盂腎炎	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
鼻炎	2 (<1)	5 (2)	1 (<1)	NAV
四肢膿瘍	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
菌血症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
体部白癬	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
サイトメガロウイルス感染	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
消化管感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
ウイルス性消化管感染	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
肛径部膿瘍	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
単純ヘルペス	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
インフルエンザ	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	NAV
注入部位蜂巣炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
シラミ寄生	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
限局性感染	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
急性中耳炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
咽頭扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
ニューモシスティスジロヴェシ感染	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
術後創感染	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
前立腺感染	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
シュードモナス感染	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
気道感染	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
敗血症性ショック	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
気管気管支炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
ウイルス性上気道感染	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
創傷感染	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
急性副鼻腔炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
肛門感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
慢性副鼻腔炎	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
ウイルス性結膜炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
膀胱炎	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
皮膚糸状菌症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
陰部ヘルペス	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
肛径部感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
切開部位感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
爪感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
中耳炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
原発性異型肺炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
膿疱性皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
皮膚感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
股部白癬	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
細菌性扁桃炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
歯感染	0 (0)	4 (2)	0 (0)	NAV
腟膿瘍	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腟感染	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
ウイルス性下痢	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
外陰部炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
外陰腟真菌感染	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
傷害、中毒および処置合併症	69 (31)	69 (32)	10 (5)	NAV
注入に伴う反応	52 (24)	45 (21)	8 (4)	NAV
挫傷	9 (4)	4 (2)	2 (<1)	NAV
転倒	3 (1)	3 (1)	0 (0)	NAV
擦過傷	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
裂傷	2 (<1)	5 (2)	0 (0)	NAV
熱傷	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
節足動物咬傷	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
靭帯捻挫	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
四肢損傷	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
半月板障害	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
肉離れ	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
処置による疼痛	1 (<1)	4 (2)	0 (0)	NAV
肋骨骨折	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
交通事故	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
皮膚損傷	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
表在性異物	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
歯牙破折	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
各種物質毒性	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
足関節部骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
頚椎骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
鎖骨骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
仙骨骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
処置合併症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
処置による低血圧	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
橈骨骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
骨格損傷	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
脊椎圧迫骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
ストレス骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
胸椎骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
上肢骨折	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
創傷	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
臨床検査	45 (20)	51 (24)	27 (12)	NAV
体重減少	14 (6)	7 (3)	4 (2)	NAV
好中球数減少	9 (4)	12 (6)	9 (4)	NAV
ヘモグロビン減少	8 (4)	7 (3)	6 (3)	NAV
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3)	5 (2)	6 (3)	NAV
白血球数減少	6 (3)	8 (4)	6 (3)	NAV
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2)	3 (1)	5 (2)	NAV
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	5 (2)	3 (1)	NAV
血中マグネシウム減少	3 (1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	NAV
血中クレアチニン増加	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
血中ブドウ糖増加	2 (<1)	6 (3)	0 (0)	NAV
血中リン減少	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
血中カリウム減少	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
心雑音	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
心電図ＱＴ延長	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
ＩＮＲ増加	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
血小板数減少	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	NAV
体重増加	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
β２ミクログロブリン増加	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
血中アルブミン減少	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
血液培養陽性	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
血中カリウム増加	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
心電図ＳＴ部分異常	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
心拍数不整	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
ＩＮＲ減少	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
リンパ球数減少	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
トロポニン増加	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
白血球数増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
血中ビリルビン増加	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
血中尿酸増加	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
体温上昇	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
寒冷凝集素陽性	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
駆出率減少	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
糸球体濾過率減少	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
リンパ球形態異常	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
好中球数増加	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
血小板数増加	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
総蛋白減少	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
代謝および栄養障害	69 (31)	49 (23)	42 (19)	NAV
食欲減退	42 (19)	26 (12)	33 (15)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
低カリウム血症	7 (3)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
脱水	5 (2)	6 (3)	3 (1)	NAV
低マグネシウム血症	5 (2)	0 (0)	1 (<1)	NAV
糖尿病	4 (2)	1 (<1)	0 (0)	NAV
痛風	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
高血糖	4 (2)	11 (5)	2 (<1)	NAV
高カリウム血症	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
高尿酸血症	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
低アルブミン血症	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	NAV
低カルシウム血症	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
腫瘍崩壊症候群	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
電解質失調	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
体液貯留	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
高カルシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
過食	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
低ナトリウム血症	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	NAV
過小食	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
低リン酸血症	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
食欲亢進	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
多飲症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
脂質異常症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
低血糖症	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
２型糖尿病	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
筋骨格系および結合組織障害	87 (39)	102 (47)	34 (15)	NAV
関節痛	28 (13)	32 (15)	7 (3)	NAV
背部痛	23 (10)	27 (13)	3 (1)	NAV
四肢痛	17 (8)	18 (8)	5 (2)	NAV
筋肉痛	13 (6)	18 (8)	9 (4)	NAV
筋骨格痛	12 (5)	17 (8)	5 (2)	NAV
骨痛	9 (4)	18 (8)	4 (2)	NAV
頚部痛	7 (3)	6 (3)	0 (0)	NAV
関節腫脹	6 (3)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
筋痙縮	6 (3)	11 (5)	2 (<1)	NAV
筋骨格系胸痛	6 (3)	6 (3)	0 (0)	NAV
肩径部痛	5 (2)	5 (2)	1 (<1)	NAV
側腹部痛	4 (2)	4 (2)	1 (<1)	NAV
筋緊張	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
筋力低下	3 (1)	8 (4)	2 (<1)	NAV
変形性関節症	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
筋骨格硬直	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
顎痛	2 (<1)	8 (4)	1 (<1)	NAV
変形性脊椎症	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
関節炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
椎間板突出	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
関節可動域低下	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
開口障害	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
肋軟骨炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
関節滲出液	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
四肢不快感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
筋萎縮	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
筋骨格不快感	0 (0)	4 (2)	0 (0)	NAV
滑液嚢腫	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
滑膜炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
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）	7 (3)	5 (2)	0 (0)	NAV
皮膚有棘細胞癌	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
ケラトアカントーマ	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
脂肪腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
肺の悪性新生物	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
悪性胸水	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
腎癌	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
肉腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
腫瘍疼痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
基底細胞癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
メラノサイト性母斑	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
非ホジキンリンパ腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎細胞癌	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腫瘍フレア	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
神経系障害	115 (52)	142 (66)	77 (35)	NAV
頭痛	48 (22)	45 (21)	23 (10)	NAV
味覚異常	28 (13)	25 (12)	27 (12)	NAV
浮動性めまい	18 (8)	21 (10)	12 (5)	NAV
末梢性ニューロパチー	9 (4)	51 (24)	7 (3)	NAV
錯感覚	7 (3)	25 (12)	4 (2)	NAV
感覚鈍麻	6 (3)	10 (5)	1 (<1)	NAV
片頭痛	5 (2)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
傾眠	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	NAV
記憶障害	4 (2)	3 (1)	2 (<1)	NAV
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2)	20 (9)	4 (2)	NAV
振戦	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
嗅覚錯誤	3 (1)	0 (0)	3 (1)	NAV
アカシジア	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
健忘	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
灼熱感	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
嗜眠	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	NAV
下肢静止不能症候群	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
坐骨神経痛	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
運動失調	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
平衡障害	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
頚動脈狭窄	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
手根管症候群	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
体位性めまい	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
知覚過敏	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
味覚減退	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
神経圧迫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
失神寸前の状態	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
失神	1 (<1)	4 (2)	0 (0)	NAV
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
認知障害	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
糖尿病性昏睡	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
注意力障害	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
異常感覚	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
ジストニー	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
頭蓋内動脈瘤	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
神経痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
神経毒性	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
末梢性運動ニューロパチー	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
精神運動亢進	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
神経根痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
感覚障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
迷走神経障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
精神障害	67 (30)	75 (35)	15 (7)	NAV
不眠症	37 (17)	47 (22)	13 (6)	NAV
不安	17 (8)	18 (8)	1 (<1)	NAV
うつ病	8 (4)	9 (4)	0 (0)	NAV
激越	4 (2)	3 (1)	0 (0)	NAV
錯乱状態	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	NAV
気分変化	2 (<1)	3 (1)	0 (0)	NAV
落ち着きのなさ	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
睡眠障害	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
快感消失	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
リビドー減退	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
音恐怖症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
ストレス	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
怒り	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
抑うつ気分	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
失見当識	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
情動障害	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
気分動揺	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
神経過敏	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
精神病性障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎および尿路障害	18 (8)	29 (13)	9 (4)	NAV
排尿困難	6 (3)	8 (4)	2 (<1)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
頻尿	5 (2)	7 (3)	3 (1)	NAV
夜間頻尿	3 (1)	4 (2)	0 (0)	NAV
多尿	3 (1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
尿失禁	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	NAV
尿意切迫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
膀胱痙縮	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
血尿	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎結石症	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
急性腎不全	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
腎尿細管壊死	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
非感染性尿道炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
排尿躊躇	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
尿閉	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	NAV
着色尿	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
糖尿	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
水腎症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
失禁	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎不全	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腎臓痛	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
腹圧性尿失禁	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
尿路閉塞	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
生殖系および乳房障害	16 (7)	6 (3)	4 (2)	NAV
前立腺炎	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
乳房痛	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
腟分泌物	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
萎縮性外陰腟炎	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
良性前立腺肥大症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
乳房腫大	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
乳房腫瘤	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
勃起不全	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
閉経期症状	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
不規則月経	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
希発月経	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
骨盤痛	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
精巣痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
無月経	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
精巣上体炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
性器発疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (41)	97 (45)	29 (13)	NAV
咳嗽	34 (15)	34 (16)	5 (2)	NAV
口腔咽頭痛	18 (8)	16 (7)	3 (1)	NAV
呼吸困難	17 (8)	26 (12)	3 (1)	NAV
労作性呼吸困難	10 (5)	5 (2)	2 (<1)	NAV
発声障害	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	NAV
しゃっくり	6 (3)	7 (3)	3 (1)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
鼻閉	6 (3)	2 (<1)	0 (0)	NAV
湿性咳嗽	6 (3)	4 (2)	1 (<1)	NAV
副鼻腔うっ血	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	NAV
咽喉刺激感	5 (2)	6 (3)	2 (<1)	NAV
低酸素症	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	NAV
胸水	4 (2)	1 (<1)	0 (0)	NAV
喘鳴	4 (2)	4 (2)	3 (1)	NAV
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	0 (0)	2 (<1)	NAV
鼻出血	3 (1)	3 (1)	0 (0)	NAV
胸膜痛	3 (1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
喘息	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
慢性気管支炎	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
気管支痙攣	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
肺塞栓症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
肺水腫	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
呼吸不全	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
気道うっ血	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
鼻漏	2 (<1)	6 (3)	0 (0)	NAV
変色痰	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
咽喉絞扼感	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
急性呼吸不全	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
アレルギー性咽頭炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
咽喉乾燥	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
肺気腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
喀血	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
上気道分泌増加	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
間質性肺疾患	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
鼻潰瘍	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
口腔咽頭水疱形成	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
呼吸時疼痛	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
くしゃみ	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
無気肺	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
発作性夜間呼吸困難	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
鼻部不快感	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
鼻乾燥	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
起坐呼吸	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
副鼻腔不快感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
咽頭の炎症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
咽頭浮腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
胸膜炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
副鼻腔障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
上気道咳症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
皮膚および皮下組織障害	107 (48)	123 (57)	66 (30)	NAV
発疹	33 (15)	17 (8)	15 (7)	NAV
そう痒症	22 (10)	10 (5)	15 (7)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) 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[b]	
	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/ R-CVP[a] (N=215)
皮膚乾燥	12 (5)	7 (3)	6 (3)	NAV
脱毛症	8 (4)	74 (34)	8 (4)	NAV
多汗症	8 (4)	5 (2)	3 (1)	NAV
寝汗	7 (3)	15 (7)	2 (<1)	NAV
そう痒性皮疹	5 (2)	4 (2)	4 (2)	NAV
皮膚疼痛	4 (2)	3 (1)	4 (2)	NAV
皮膚病変	4 (2)	3 (1)	0 (0)	NAV
蕁麻疹	4 (2)	2 (<1)	3 (1)	NAV
丘疹	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
全身性皮疹	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
斑状丘疹状皮疹	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	NAV
顔面腫脹	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
水疱	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
皮膚炎	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
湿疹	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
紅斑	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
剥脱性発疹	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
乾癬	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	NAV
皮膚剥脱	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
ざ瘡	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
急性熱性好中球性皮膚症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
皮膚嚢腫	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
接触性皮膚炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
全身紅斑	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
汗腺炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
過角化	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
爪甲脱落症	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
脂肪織炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
点状出血	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
全身性そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NAV
紅斑性皮疹	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	NAV
皮膚灼熱感	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
皮膚変色	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
皮膚障害	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
皮膚色素減少	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
皮膚刺激	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
皮膚局面	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	NAV
皮膚熱感	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
日光性角化症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
血性水疱	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
薬疹	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
斑状出血	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
紅色汗疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
硬化性苔癬	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
爪変色	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

表 2.7.6.2-22　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 15.0) SOC　PT	発現例数 (%) 因果関係を問わない BR (N=221)	因果関係を問わない R-CHOP/R-CVP[a] (N=215)	因果関係が否定できない[b] BR (N=221)	因果関係が否定できない[b] R-CHOP/R-CVP[a] (N=215)
爪の障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
斑状皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
丘疹性皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
脂漏性皮膚炎	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
皮膚色素過剰	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
皮膚潰瘍	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	NAV
外科および内科処置	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
歯内療法	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
血管障害	37 (17)	35 (16)	7 (3)	NAV
低血圧	12 (5)	7 (3)	1 (<1)	NAV
潮紅	11 (5)	10 (5)	3 (1)	NAV
ほてり	7 (3)	8 (4)	1 (<1)	NAV
高血圧	6 (3)	8 (4)	2 (<1)	NAV
深部静脈血栓症	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	NAV
起立性低血圧	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
鎖骨下静脈血栓症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
血栓性静脈炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	NAV
血腫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
末梢冷感	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
静脈穿刺不良	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV
表在性血栓性静脈炎	0 (0)	3 (1)	0 (0)	NAV
四肢静脈血栓症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	NAV

[a] 対照治療（R-CVP 又は R-CHOP）群では、因果関係の集計を行わなかった。
[b] 因果関係の判断基準：因果関係は、「Not Related」、「Unlikely」、「Possible」、「Probable」、「Definite」の 5 段階で評価され、「Possible」、「Probable」、「Definite」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
NAV：該当なし
治験総括報告書 Summary 15.25.1.1、15.25.4.1 より引用

(3)　重症度別の有害事象

有害事象は有害事象共通用語規準(CTCAE version 3.0)に基づき Grade 分類した(表 2.7.6.2-23)。

重症及び生命に危険を及ぼす有害事象（CTCAE Grade3 以上）は BR 治療を受けた被験者の 59%、R-CHOP/R-CVP 治療を受けた被験者の 59%にみられた。

Grade5 の有害事象は BR 群の 3%（6/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 1%未満（1/215 例）に発現した。BR 群で発現した Grade5 の有害事象は肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショック（1 例）、並びに急性呼吸不全、心停止、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、慢性閉塞性肺疾患及び肺の悪性新生物（各 1 例）であった。R-CHOP/R-CVP 群で発現した Grade5 の有害事象は敗血症性ショック（1 例）であった。

最も高頻度に認められた Grade3 又は 4 の有害事象は両群とも好中球減少症[BR 群:28%(61/221 例）、R-CHOP/R-CVP 群：36%（78/215 例）］であった。BR 群で発現頻度の高かった Grade3 又

は 4 の有害事象は注入に伴う反応［6%（13/221 例）］、リンパ球減少症［5%（12/221 例）］及び白血球減少症［5%（10/221 例）］であり、R-CHOP/R-CVP 群で発現頻度の高かった Grade3 又は 4 の有害事象は白血球減少症［9%（19/215 例）］であった。

表 2.7.6.2-23　いずれかの群で 1%以上 Grade 3, 4, 5 の有害事象が発現した症例数（器官別大分類、基本語及び CTCAE の Grade 別：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 15.0) SOC　PT	発現例数 (%)[a]					
	BR (N=221)			R-CHOP/R-CVP (N=215)		
	Grade 3	Grade 4	≥Grade 3[b]	Grade 3	Grade 4	≥Grade 3[c]
Grade3 以上の有害事象が少なくとも 1 件以上発現した例数	77 (35)	47 (21)	130 (59)	66 (31)	60 (28)	127 (59)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (2)
発熱性好中球減少症	5 (2)	2 (<1)	7 (3)	7 (3)	2 (<1)	9 (4)
白血球減少症	7 (3)	3 (1)	10 (5)	11 (5)	8 (4)	19 (9)
リンパ球減少症	7 (3)	5 (2)	12 (5)	5 (2)	1 (<1)	6 (3)
好中球減少症	27 (12)	34 (15)	61 (28)	26 (12)	52 (24)	78 (36)
血小板減少症	7 (3)	1 (<1)	8 (4)	4 (2)	2 (<1)	6 (3)
胃腸障害						
腹痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	6 (3)	0 (0)	6 (3)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
悪心	4 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	7 (3)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	8 (4)	0 (0)	8 (4)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
免疫系障害						
薬物過敏症	5 (2)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症						
肺炎	6 (3)	0 (0)	7 (3)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	13 (6)	0 (0)	13 (6)	8 (4)	0 (0)	8 (4)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
血中ブドウ糖増加	2 (<1)	0 (0)	2 (<1)	4 (2)	0 (0)	4 (2)
好中球数減少	5 (2)	0 (0)	5 (2)	6 (3)	3 (1)	9 (4)
白血球数減少	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)
代謝および栄養障害						
高血糖	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)
神経系障害						
失神	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	5 (2)	0 (0)	5 (2)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
血管障害						
低血圧	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] 1 件以上の有害事象が発現している。
[b] BR 群において、致死性有害事象(Grade5)の肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショック(1 例)、並びに急性呼吸不全、心停止、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、慢性閉塞性肺疾患及び肺の悪性新生物(各 1 例)が認められた。
[c] R-CHOP/R-CVP 群において、致死性有害事象(Grade5)の敗血症性ショック(1 例)が認められた。
治験総括報告書 Table 66 より

2.7.6.2.4.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

(1)　死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.2-24 示す。

治験期間中に、BR 群で 12 例、R-CHOP/R-CVP 群で 9 例の計 21 例の死亡が報告され、BR 群で 2 例、R-CHOP/R-CVP 群で 1 例の計 3 例の死亡は、治験期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した。BR 群の 10 例と R-CHOP/R-CVP 群の 8 例の計 18 例の死亡は、治験薬の最終投与後 30 日以降に発現した。

表 2.7.6.2-24　死亡例一覧（無作為化対象集団）

投与群			死亡までの期間（日）		
	年齢（歳）		初回投与	最終投与	
症例番号	/性別	死亡日	から	から	死因
BR					
001701[a]	8■/男性	13 May 20■	465	324	疾患の進行
002409[a]	6■/女性	08 June 20■	134	13	心停止
002502[a]	8■/女性	05 Aug 20■	281	135	終末期多臓器不全
003032[b]	7■/男性	28 March 20■	498	357	リンパ腫の進行
004702[b]	7■/男性	01 Apr 20■	268	211	肺がん
006607[a]	7■/男性	13 Dec 20■	668	327	難治性の疾患進行
015002[b]	6■/男性	04 Nov 20■	212	149	びまん性 B 細胞リンパ腫
020005[a]	4■/男性	07 Sep 20■	288	147	疾患進行及びびまん性 B 細胞リンパ腫への転換
030506[b]	5■/男性	05 July 20■	212	34	ニューモシスティス肺炎に伴う急性呼吸不全
050703[b]	5■/男性	06 Oct 20■	386	182	肺動脈血栓症、濾胞性リンパ腫、慢性肺疾患、 多発性神経障害
060001[a]	6■/男性	29 Nov 20■	138	81	急性呼吸不全
070001[a]	6■/男性	19 Apr 20■	62	27	敗血症性ショック、呼吸不全、肺炎
R-CHOP					
004102	5■/男性	28 Nov 20■	278	236	リンパ腫の合併症
005805	6■/男性	06 Mar 20■	250	96	不明
015501	7■/男性	29 Aug 20■	411	327	不明
040003	6■/女性	20 Jan 20■	543	437	疾患の進行
050901	6■/女性	17 Jul 20■	181	74	疾患の進行
R-CVP					
003303	7■/男性	03 Nov 20■	162	134	細菌性心内膜炎
004604	7■/男性	21 Nov 20■	642	552	疾患の進行
070103	7■/男性	01 June 20■	281	281	疾患の進行
070303	7■/女性	03 Oct 20■	11	11	敗血症性ショック

[a] 開始時には R-CVP 群に割付けられていた
[b] 開始時には R-CHOP 群に割付けられていた
治験総括報告書 Table 70 より

(2)　その他の重篤な有害事象

本試験でみられた重篤な有害事象を表 2.7.6.2-25 に示す。

重篤な有害事象は BR 群の 27%、R-CHOP/R-CVP 群の 23%で報告された。重篤と報告された感

染症は、BR 群（9%）で R-CHOP/R-CVP 群（5%）より多く報告され、呼吸器系の事象も同様であった（4%と 1%未満）。

表 2.7.6.2-25　重篤な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 15.0)		発現例数 (%)[a]	
SOC	PT	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
少なくとも 1 件の重篤な有害事象が発現した症例数		60 (27)	49 (23)
血液およびリンパ系障害		12 (5)	15 (7)
	発熱性好中球減少症	7 (3)	9 (4)
	好中球減少症	4 (2)	5 (2)
	赤芽球癆	1 (<1)	0 (0)
	脾腫	1 (<1)	0 (0)
	リンパ節症	0 (0)	1 (<1)
心臓障害		4 (2)	7 (3)
	第一度房室ブロック	1 (<1)	0 (0)
	心停止	1 (<1)	1 (<1)
	左室機能不全	1 (<1)	1 (<1)
	心嚢液貯留	1 (<1)	0 (0)
	心房細動	0 (0)	1 (<1)
	左脚ブロック	0 (0)	1 (<1)
	うっ血性心不全	0 (0)	1 (<1)
	心筋梗塞	0 (0)	1 (<1)
	上室性頻脈	0 (0)	1 (<1)
眼障害		1 (<1)	0 (0)
	硝子体浮遊物	1 (<1)	0 (0)
胃腸障害		10 (5)	3 (1)
	悪心	3 (1)	0 (0)
	嘔吐	3 (1)	0 (0)
	腹痛	2 (<1)	1 (<1)
	腹水	1 (<1)	0 (0)
	便秘	1 (<1)	0 (0)
	下痢	1 (<1)	0 (0)
	胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0 (0)
	イレウス	1 (<1)	0 (0)
	直腸出血	1 (<1)	0 (0)
	小腸閉塞	1 (<1)	1 (<1)
	憩室穿孔	0 (0)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態		5 (2)	7 (3)
	発熱	5 (2)	4 (2)
	悪寒	1 (<1)	0 (0)
	非心臓性胸痛	0 (0)	3 (1)
肝胆道系障害		2 (<1)	0 (0)
	胆石症	1 (<1)	0 (0)
	門脈血栓症	1 (<1)	0 (0)
免疫系障害		5 (2)	0 (0)
	薬物過敏症	4 (2)	0 (0)
	アナフィラキシーショック	1 (<1)	0 (0)
感染症および寄生虫症		19 (9)	10 (5)
	肺炎	7 (3)	1 (<1)
	憩室炎	2 (<1)	1 (<1)
	ウイルス感染	2 (<1)	0 (0)
	菌血症	1 (<1)	0 (0)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1)	0 (0)
	胃腸炎	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.2-25　重篤な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 15.0)		発現例数 (%)[a]	
SOC	PT	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
	消化管感染	1 (<1)	0 (0)
	感染	1 (<1)	0 (0)
	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<1)	0 (0)
	ニューモシスティスジロヴェシ感染	1 (<1)	0 (0)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (<1)	1 (<1)
	敗血症性ショック	1 (<1)	1 (<1)
	歯膿瘍	1 (<1)	0 (0)
	気管気管支炎	1 (<1)	0 (0)
	上気道感染	1 (<1)	0 (0)
	尿路感染	1 (<1)	0 (0)
	四肢膿瘍	0 (0)	1 (<1)
	肛門感染	0 (0)	1 (<1)
	下気道感染	0 (0)	1 (<1)
	咽頭炎	0 (0)	1 (<1)
	術後創感染	0 (0)	1 (<1)
	歯感染	0 (0)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症		10 (5)	10 (5)
	注入に伴う反応	8 (4)	4 (2)
	肋骨骨折	1 (<1)	1 (<1)
	各種物質毒性	1 (<1)	0 (0)
	足関節部骨折	0 (0)	1 (<1)
	頚椎骨折	0 (0)	1 (<1)
	鎖骨骨折	0 (0)	1 (<1)
	転倒	0 (0)	1 (<1)
	処置合併症	0 (0)	1 (<1)
	脊椎圧迫骨折	0 (0)	1 (<1)
臨床検査		0 (0)	1 (<1)
	心電図ＱＴ延長	0 (0)	1 (<1)
代謝および栄養障害		1 (<1)	2 (<1)
	腫瘍崩壊症候群	1 (<1)	0 (0)
	脱水	0 (0)	1 (<1)
	高血糖	0 (0)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0)	2 (<1)
	背部痛	0 (0)	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）		2 (<1)	1 (<1)
	肺の悪性新生物	1 (<1)	0 (0)
	肉腫	1 (<1)	0 (0)
	腎細胞癌	0 (0)	1 (<1)
神経系障害		3 (1)	3 (1)
	頭痛	1 (<1)	0 (0)
	末梢性ニューロパチー	1 (<1)	0 (0)
	失神	1 (<1)	1 (<1)
	ジストニー	0 (0)	1 (<1)
	頭蓋内動脈瘤	0 (0)	1 (<1)
精神障害		1 (<1)	1 (<1)
	錯乱状態	1 (<1)	0 (0)
	うつ病	0 (0)	1 (<1)

表 2.7.6.2-25　重篤な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 15.0)	発現例数 (%)[a]	
SOC　PT	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
腎および尿路障害	2 (<1)	0 (0)
血尿	1 (<1)	0 (0)
急性腎不全	1 (<1)	0 (0)
腎尿細管壊死	1 (<1)	0 (0)
尿閉	1 (<1)	0 (0)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	0 (0)
前立腺炎	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4)	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	2 (<1)	0 (0)
呼吸不全	2 (<1)	0 (0)
急性呼吸不全	1 (<1)	0 (0)
低酸素症	1 (<1)	1 (<1)
間質性肺疾患	1 (<1)	0 (0)
胸水	1 (<1)	0 (0)
肺塞栓症	1 (<1)	1 (<1)
呼吸困難	0 (0)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	1 (<1)
発疹	1 (<1)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	1 (<1)
低血圧	1 (<1)	0 (0)
高血圧	0 (0)	1 (<1)

[a] 1 例が複数の重篤な有害事象発現を報告した場合も含む。
治験総括報告書 Table 71 より

2.7.6.2.4.5　その他の重要な有害事象

(1)　感染性合併症

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発熱)の発現率は BR 群(54%)と R-CHOP/R-CVP 群（53%）の各群で同程度であった（表 2.7.6.2-26)。

表 2.7.6.2-26　感染性合併症の発現例数(%)（安全性解析対象集団）

	例数 (%) [a]			
	BR (N=221)		R-CHOP/R-CVP (N=215)	
感染性合併症	Grade 1-4	Grade ≥3	Grade 1-4	Grade ≥3
全ての感染性合併症	120 (54)	27 (12)	115 (53)	21 (10)
Grade を問わない感染症	105 (48)	20 (9)	103 (48)	13 (6)
発熱性好中球減少症	7 (3)	7 (3)	11 (5)	9 (4)
発熱 [b]	37 (17)	2 (<1)	28 (13)	0

[a] 1 件以上の有害事象が発現している。
[b] 原因不明の発熱を除く
治験総括報告書 Table 74 より

（2） 悪性新生物

治験期間中、悪性新生物は、BR 群で 5 例（2%）、R-CHOP/R-CVP 群で 2 例（<1%）に発現した。BR 群において悪性新生物は、治験薬投与期間中に 3 例、治験薬投与後 30 日以内に 2 例発現した。R-CHOP/R-CVP 群の 2 例については、治験薬投与期間中に発現した。

（3） 発疹及び過敏症

発疹及び過敏症は、BR 群において、R-CHOP/R-CVP 群よりも発現頻度が高かった（**表** 2.7.6.2-27）。

発疹は、BR 群で 33 例（15%）、R-CHOP/R-CVP 群で 17 例（8%）に発現し、薬物過敏症は、BR 群で 24 例（11%）、R-CHOP/R-CVP 群で 8 例（4%）に発現した。

BR 群において、Grade4 のアナフィラキシーショックが 1 例、Grade3 の薬物過敏症が 5 例、Grade3 の発疹が 1 例、Grade3 の蕁麻疹が 1 例に発現した。R-CHOP/R-CVP 群においては、Grade3 以上の発疹あるいは過敏症は発現しなかった。

表 2.7.6.2-27　発疹及び過敏症の発現例数（%）（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 15.0)		**発現例数 (%)[a]**			
SOC	**PT**	**全 Grade**		**Grade3 又は 4**	
		BR (N=221)	**R-CHOP/ R-CVP (N=215)**	**BR (N=221)**	**R-CHOP/ R-CVP (N=215)**
免疫系障害					
	薬物過敏症	24 (11)	8 (4)	5 (2)	0 (0)
	サイトカイン放出症候群	5 (2)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	過敏症	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	アナフィラキシーショック	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害					
	発疹	33 (15)	17 (8)	1 (<1)	0 (0)
	そう痒性皮疹	5 (2)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
	蕁麻疹	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)
	全身性皮疹	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	斑状丘疹状皮疹	3 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	剥脱性発疹	2 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	紅斑性皮疹	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)
	薬疹	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)
	紅色汗疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	斑状皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
	丘疹性皮疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)

[a] 1 件以上の有害事象が発現している。
治験総括報告書 Table 82 より

（4） 骨髄抑制

骨髄抑制に関連する臨床検査値異常を**表** 2.7.6.2-28 に示す。

Grade を問わずに BR 群で最も発現率の高かった臨床検査値異常は、白血球数 204 例（92%）であったのに対して、R-CHOP/R-CVP 群ではヘモグロビン 189 例（88%）であった。Grade3 又は 4 で最も発現率の高かった臨床検査値異常は、BR 群ではリンパ球数が 137 例（62%）であったのに対して、R-CHOP/R-CVP 群では、好中球絶対数が 151 例（70%）であった。

表 2.7.6.2-28　骨髄抑制に関連する臨床検査値異常の発現例数（%）
（安全性解析対象集団）

	例数（%）[a]			
	Grade 1-4		Grade 3/4	
臨床検査値	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
白血球数	204 (92)	187 (87)	84 (38)	116 (54)
好中球絶対数	171 (77)	185 (86)	98 (44)	151 (70)
リンパ球数	143 (65)	125 (58)	137 (62)	64 (30)
ヘモグロビン	177 (80)	189 (88)	6 (3)	9 (4)
血小板数	136 (62)	101 (47)	16 (7)	15 (7)

[a] 1 件以上の有害事象が発現している
治験総括報告書 Table84 より

（5）　脱毛症

脱毛症の発現は R-CHOP/R-CVP 群で 74 例（34%）、BR 群で 8 例（4%）と R-CHOP/R-CVP 群で 8 倍以上多かった。更に、脱毛症は R-CVP 群で 24 例（21%）、R-CHOP 群で 50 例（51%）と R-CHOP 群で、より高頻度に発現した。Grade2 以上の完全な脱毛症は、BR 群では 1 例（1%未満）、R-CHOP 群では 33 例（33%）、R-CVP 群では 3 例（3%）に発現した。

（6）　心臓障害

心臓障害は両群ともに 15 例（7%）に発現した。治験期間中、Grade3 又は 4 の心臓障害は、BR 群で 3 例（1%）、R-CHOP/R-CVP 群で 5 例（2%）に発現した。

BR 群では、Grade 3 の左室機能不全が 2 例（1%未満、うち 1 例は心嚢液貯留を伴う）及び Grade 5 の致死的な心停止が 1 例（1%未満）に発現した。

R-CHOP 群において、Grade3 の心房細動、うっ血性心不全及び左室機能不全が 1 例に発現し、Grade4 の上室性頻脈が 1 例に発現した。

R-CVP 群において、Grade3 の心房細動が 1 例に発現し、Grade4 の心停止が 1 例に発現し、Grade4 の心筋梗塞が 1 例に発現した。

（7）　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、BR 群で 2 例（1%未満）に発現した。腫瘍崩壊症候群の Grade は 3 であり、うち 1 例は治験薬との因果関係は「probable」と判断された。

（8） 血管外漏出

治験期間中、溢出、注入部位血管外漏出あるいは注射部位血管外漏出は、BR 群で 3 例（1%）、R-CHOP/R-CVP 群で 1 例（1%未満）に発現した。血管外漏出は全て Grade1 又は 2 であり、BR 群の 1 例については、治験薬との因果関係は「possible」だが、重篤ではないと判断された。

（9） 注射又は注入部位反応

注射又は注入部位に関連する有害事象の発現例数を表 2.7.6.2-29 に示した。注射又は注入部位反応は、BR 群で 69 例（31%）、R-CHOP/R-CVP 群で 49 例（23%）に発現した。Grade3 の注射又は注入部位反応は、BR 群で 13 例（6%）、R-CHOP/R-CVP 群で 8 例（4%）に発現し、Grade4 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-29　注射又は注入部位に関連する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 15.0) PT	発現例数 (%)	
	BR (N=221)	R-CHOP/R-CVP (N=215)
注射又は注入部位に関連する有害事象が少なくとも 1 件発現した症例数(%)	69 (31)	49 (23)
注入に伴う反応	52 (24)	45 (21)
注入部位静脈炎	8 (4)	1 (<1)
注入部位疼痛	5 (2)	0 (0)
注入部位血栓	3 (1)	1 (<1)
注入部位硬結	2 (<1)	0 (0)
注射部位血管外漏出	1 (<1)	0 (0)
注入部位血管外漏出	1 (<1)	1 (<1)
注入部位冷感	1 (<1)	0 (0)
注入部位変色	1 (<1)	0 (0)
注入部位血腫	1 (<1)	0 (0)
注入部位不快感	1 (<1)	0 (0)
注入部位蜂巣炎	1 (<1)	0 (0)
注入部位反応	0 (0)	1 (<1)

治験総括報告書 Table 88 より

（10） 臨床的検査

1） 血液生化学検査

高血糖は両群で 58%と最も多く発現したが、Grade3 又は Grade4 の臨床検査値異常は両群ともに低頻度であった。細胞毒性を有する化学療法を受けた本被験者母集団の血液生化学検査データに特筆すべき点はみられなかった。

2） 血液学的検査

血液学的データは細胞毒性を有する化学療法を受けた患者において予測可能な範囲であった。BR 治療の作用は主にリンパ球数にみられ、Grade3 又は Grade4 のリンパ球減少は BR 群の 62%に

発現したのに対し、R-CHOP/R-CVP 群では 30%に発現した（表 2.7.6.2-30。このような本剤の正常及び悪性の B 細胞性リンパ球に対する作用は過去の試験においても認められている。
R-CHOP/R-CVP の作用は主に好中球数にみられ、Grade3 又は Grade4 の好中球数減少が被験者の 70%に発現したのに対して、BR 群では 44%であった（表 2.7.6.2-30）。前述の違いと一致して、コロニー刺激因子（CSF）は R-CHOP/R-CVP 群（43%）で BR 群（29%）より高頻度に用いられた。

Grade3 又は Grade4 のヘモグロビン減少及び血小板減少の発現率は低く、治療群間で類似していた。

表 2.7.6.2-30　CTCAE 最悪 Grade 別の血液学的検査値異常の発現例数(%)
（安全性解析対象集団）

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

[a] 好中球絶対数及び好中球数を同時に測定している場合、両方の検査値のうち最悪の Grade とし、別々に測定している場合は、それぞれの最悪の Grade とした
注: 数字は、ベースライン後の全サイクル中最悪の Grade
治験総括報告書 Table 92 より

2.7.6.2.4.6　安全性の結論

BR 群の 92%（203/221 例）及び R-CHOP/R-CVP 群の 91%（196/215 例）が 6 サイクル以上の投与を受け、治験薬の曝露状況は両群で同程度であった。全投与群で治験薬投与の延期の理由として最も多く報告されたのが好中球減少症であった。

治験薬減量の原因となった有害事象で最も多かったのが、ベンダムスチン塩酸塩では好中球減少症、次いで血小板減少症及び発疹、リツキシマブでは注入部位反応、シクロホスファミドとドキソルビシンでは好中球減少症、ビンクリスチンでは末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーであった。

BR 群と R-CHOP/R-CVP 群では有害事象の発現に相違がみられ、BR 群では血小板減少症、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、薬物過敏症、食欲減退、発疹、そう痒症及び注射に関連する事象の発現頻度が R-CHOP/R-CVP 群より高かった。併用薬に関するデータからは、BR 群の被験者が不適切な制吐処置を受けたことを示すものはなく、BR 群における悪心及び嘔吐の高い発現率は、本療法の高度の催吐性を反映しているものと考えられた。

一方、R-CHOP/R-CVP 群では好中球減少症、発熱性好中球減少症、便秘、粘膜の炎症、錯感覚、

末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症及び筋骨格系の有害事象の発現頻度が BR 群より高かった。重度の非血液毒性は両群とも発現頻度が低かった。

これらの結果より、BR 療法は、R-CHOP/R-CVP 療法と比較し、充分な忍容性を示した。

2.7.6.2.5　全般的結論

IRC による画像ならびに臨床データの盲検下レビューに基づいた本治験の結果は、BR 療法の CR 率が、R-CHOP/R-CVP 療法と比較し、統計学的に非劣性が認められたことを示している。また、両群ともに高い奏効率が得られた。これらの結果は、NHL1-2003 試験の結果の再現性が確認されたことを示している。即ち、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する初回治療として、BR 療法は R-CHOP 及び R-CVP 療法に代わり得る有効な治療法であることが示された。

BR 群と R-CHOP/R-CVP 群の有害事象プロファイルに相違が認められるものの、両群とも、高度の非血液学的な有害事象は比較的まれであった。

以上の結果は、有効性及び安全性の両面から低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する初回治療の選択肢として、BR 療法の有用性を支持するものであった。

2.7.6.2　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）

死亡症例

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：002409
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
死亡に至った有害事象：心停止

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：002409）であった。既往歴には深部静脈血栓症、胆嚢切除、胃リンパ腫に対する胃部分切除、子宮摘出及び人工膝関節置換があった。合併症には悪寒、疲労、寝汗、体重減少、冠動脈疾患、高血圧、腹痛、食欲不振、胃食道逆流性疾患、膀胱結石、関節痛、変形性関節症、骨減少症、うつ病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、低カリウム血症及び鉄欠乏性貧血があった。併用薬にはシンバスタチン・エゼチミブ合剤、アテノロール、リシノプリル、インダパミド及びメトホルミンがあった。スクリーニング時の心電図では、不完全左脚ブロック及び ST 異常が認められた。20[redacted] 年 1 月 26 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 121 に、非重篤な有害事象である Grade 1 の低マグネシウム血症が発現した。Day 125 に、Grade 1 の浮動性めまい、Grade 2 の悪心及び Grade 3 の起立性低血圧（医師記載名：起立性低血圧による失神）が発現し、Day 127 には、Grade 3 の貧血悪化が発現した。患者は浮動性めまい及び起立性低血圧から発現日当日に回復した。他の事象の転帰は未回復であった。患者はこれらの事象が発現する前、食事をあまり摂取していなかった。治療として電解質補給を行い、体調が悪化した場合には、治験責任医師を再受診するよう指示された。患者には上記の失神エピソードもあったが、更なる評価及び精密検査のために入院することを拒否した。治験責任医師は、すべての事象と治験薬との因果関係をおそらく関連なし又は関連なしと判断した。Day 122 に BR 療法の最終投与を行った。

Day 134 に、致死的な重篤有害事象である Grade 5 の心停止が発現した。患者の夫によると、患者はベッドから起床後に無反応となった。救急救命士が到着した時、患者に脈はなかった。心肺蘇生法を実施したが効果がなかった。剖検が実行されたかどうかは不明であった。治験責任医師によると、死因は電解質失調によって悪化した不整脈である可能性が高かった。治験責任医師は、死亡・心停止と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030506
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
死亡に至った有害事象：ニューモシスティスジロヴェシ肺炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳白人男性（患者番号：030506）であった。既往歴にはヘリコバクター・ピロリ、遠位型萎縮症及び高コレステロール血症があった。合併症には高血圧、湿疹及び痛風があった。併用薬には痛風に対するアロプリノール及び高血圧に対するイルベサルタン・ヒドロクロロチアジド合剤があった。20[redacted] 年 12 月 6 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 59 に Grade 1 の便秘があった。Day 86 に Grade 2 の腹痛があった。両事象とも非重篤で、治験薬との因果関係はたぶん関連ありと判断した。患者は発現日に両事象から回復した。Day 131、Grade 3 の発熱（入院時体温 103.1° F）が発現し、入院した。患者は 1 週間に及ぶ頭痛、全身倦怠、咳嗽及び咳の発作に伴う息切れを訴えた。血液培養及び尿培養の結果は陰性であり、また好

中球減少傾向もなかった。セフォタキシム、アジスロマイシン、アモキシシリン・クラブラン酸合剤及びロキシスロマイシンを投与した。Day 137 に患者は発熱から回復し、抗生物質投与継続の上退院となった。発熱を、ベンダムスチンとはたぶん関連あり、リツキシマブとは関連あるかもしれないと判断した。

Day 160 に非重篤な有害事象である Grade 2 の胸膜痛が発現し、パラセタモール・コデイン合剤並びに予防的抗生剤としてペニシリン及びクラブラン酸を投与した。事象は持続し、治療を継続した。Day 170 に、CT 検査で腹部アデノパシーが認められた。Day 178 に、重篤な有害事象である便秘が発現した。翌日、患者は便秘から回復したが後遺症が残った。便秘と治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。更なる治験薬投与は延期された。

Day 183 に、重篤な有害事象である Grade 4 の重度の持続性腹痛のため救急科を受診した。腹痛はここ数カ月間、間欠的に認められていた。下剤及び便軟化剤投与の上退院した。Day 184、重度の腹痛は持続しており、右上腹部に局所化した。重篤な有害事象である Grade 4 の重度の持続性腹痛のため入院した。身体的診察の結果、腹部は軟らかく、心窩部及び右上腹部の周辺に圧痛が認められた。腸音は正常であった。腹部 X 線検査の結果、滞留便が認められたが、閉塞の徴候はなかった。再度実施した CT スキャンでも腸閉塞は認められなかったが、膵臓及び十二指腸の第二部、第三部周辺の脂肪組織への浸潤悪化、並びに持続性の虫垂の肥厚があり、また Day 170 に実施した以前の CT の結果と比較して、腸間膜リンパ節の腫大がわずかに認められた。腹部超音波検査で、肝脾腫大及びエコーテクスチャの粗雑化が認められた。再度実施した腹部超音波検査では、肝臓及び脾臓は縮小しており、エコー画像テクスチャは改善していた。アミラーゼは 263 U/L、リパーゼは 88 U/L（基準範囲は提供されていない）であり、膵炎が示唆された。治験責任医師は、腹痛とベンダムスチンとの因果関係を関連あるかもしれない、リツキシマブとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。同日、非重篤の事象である Grade 2 の悪心、Grade 3 のカリウム低値及び Grade 3 の胃食道逆流性疾患（GERD）が発現した。患者は腹痛から回復しなかった。患者は発現日に悪心から回復し、Day 211 にカリウム低値から回復した。患者は GERD から回復しなかった。全事象と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 189 に、治験薬と関連あるかもしれないと判断された重篤な有害事象である Grade 4 の低酸素症、治験薬と関連なしと判断された非重篤の Grade 2 の咳嗽、並びに治験薬とおそらく関連なしと判断された非重篤の Grade 2 の低血圧及び Grade 3 の貧血のため入院した。胸部 X 線検査で、両肺全体に斑状の硬化像が認められ、また酸素飽和度は 80%まで低下していた。非再呼吸マスクを装着し、その後気管挿管の上集中治療室に転室した。患者は咳嗽及び低酸素症から回復しなかった。患者は発現日当日に低血圧から、Day 211 に貧血から回復した。

Day 190 にトロポニンの漏出が認められ、低酸素症エピソードによって引き起こされたと考えられたことからヘパリン注入を開始した。Day 191 に非重篤な有害事象である、ともに Grade 3 の激越及び肺水腫が発現した。激越と治験薬との因果関係を関連なし、肺水腫と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 198 に肺血管造影 CT 検査を実施した。肺塞栓症は認められなかったが、両肺にすりガラス様の所見が認められた。Day 194 に実施した気管支洗浄で、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（PJP）と診断された。この Grade 5 の重篤な有害事象のため、Day 212 に死亡した。事象が治験薬及び基礎疾患による免疫抑制によって引き起こされたと考え、事象と治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を投与したが、ニューモシスティス及び気縦隔症のため状態は悪化を続けた。患者は人工呼吸のままであり、さらなる換気補助を要した。肺でのガス交換及び X 線検査の所見では悪化していた。吸入酸素濃度（FiO2）は 75%（12 日間以上 60%～100%で推移した）、換気圧補助の設定は 15（単位は未報告）であった。広域スペクトルβラクタマーゼが痰から検出されたため、メロペネムによる抗菌療法を開始した。事象は持続した。治験責任医師は、低酸素症とベンダムスチンとの因果関係をたぶん関連あり、リツキシマブ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 Day 211 にトロポニン増加、Day 208 に激越、Day 211 に肺水腫から回復した。進行性低酸素症が発現し、100%の FiO2 を要した。患者及び家族は、人工呼吸及び PJP 治療を中止するという医学的判断に同意した。

Day 212、患者は BR 療法最終投与 34 日後に死亡し、死因はニューモシスティスジロヴェシ肺

炎に続発する重度の急性呼吸窮迫症候群と考えられた。剖検が実行されたかどうかは不明であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：050703
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
死亡に至った有害事象：慢性閉塞性肺疾患

本患者はマントル細胞リンパ腫の 5[redacted]歳スペイン系又はラテン系の白人男性（患者番号：050703）であった。既往歴には穿孔性潰瘍があった。喫煙者であり、合併症には慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腹痛、腰痛及び脾腫があった。併用薬には腰痛及び身体痛に対するジクロフェナック、パラセタモール・カリソプロドール・カフェイン合剤及びイブプロフェンがあった。Day 15 に非重篤な有害事象である末梢性浮腫が発現し、Day 62 に回復した。末梢性浮腫と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。20[redacted]年 9 月 16 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 175 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の COPD の悪化が発現した。患者は事象から回復せず、Day 204 には Grade 3 の有害事象へと悪化した。Day 239 に BR 療法を終了した。Day 273 に、脚から始まって次第に上行し、呼吸筋を含む他の筋肉にも影響する進行性の筋力低下のため入院した。患者は人工呼吸を必要とした。髄液分析で、髄液蛋白のわずかな増加が認められたことからおそらく急性脱髄性多発ニューロパチーとされ治療を受けた。
重篤な有害事象は後に Grade 5 の COPD の悪化と訂正された。その後 Day 386、BR 療法最終投与 182 日後に COPD の悪化のため死亡した。剖検が実行されたかどうかは不明であった。治験責任医師は、COPD 悪化と 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：C18083/3064/NL/MN
患者番号：070001
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
死亡に至った有害事象：肺炎、呼吸不全、敗血症性ショック

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳混血（スペイン系又はラテン系）男性（患者番号：070001）であった。既往歴には胸壁の胸腔穿刺の瘢痕近くにおける乳び胸及び左胸水があった。合併症には左乳び胸、右胸水、2 つの鼡径部の小潰瘍及び鉄欠乏性貧血があった。併用薬には深部静脈血栓症に対するワーファリン、浮腫に対するフロセミド、胃疾患予防としてのオメプラゾール及び鼡径部の潰瘍に対するムピロシンがあった。20[redacted]年 2 月 17 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 57、2 日間に及ぶ進行性呼吸困難のため救急治療室を受診した。重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症並びに死因となった Grade 5 の肺炎及び呼吸不全のため入院した。胸部 X 線検査で、右肺上葉及び左肺下葉に間質性浸潤影が認められた。血圧は 110/60 mm Hg、心拍数は 120 回/分であった。好中球数は 0.69×109/L、リンパ球が 0.18×109/L、ヘモグロビンは 7.8 g/dL、酸素飽和度は 90%であった。赤血球 1 パックを輸血し、抗生物質投与を開始した。翌日、動脈血ガス分析の結果、悪化が認められた。胸部 X 線検査で、両側胸水及び両肺の肺胞浸潤影増加が認められた。Day 59 に患者は好中球減少症から回復した。以前診断された深部静脈血栓症のためエノキサパリンによる抗凝固療法を継続した。Day 60 に、換気不全が発現し、気管挿管及び手動での人工呼吸を必要とした。Day 61 に乏尿（有害事象としては報告されていない）及び死亡に至る Grade 5 の敗血症性ショックが発現した。ノルアドレナリンを投与した。
Day 62、BR 療法最終投与 27 日後に肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショックのため死亡した。剖検が実行されたかどうかは、不明であった。治験責任医師は、肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショックと BR 療法との因果関係を関連あるかもしれない、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。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：070303
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
死亡に至った有害事象：敗血症性ショック

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳混血（スペイン系又はラテン系）女性（患者番号：070303）であった。既往歴には無力症、寝汗、体重減少、高血圧、胸膜炎、虫垂切除、胆嚢切除、内臓転移、食欲不振、悪心、閉経後及び腟縫縮術があった。合併症には糖尿病があった。併用薬には動脈性高血圧に対するエナラプリル及び糖尿病に対するグリメピリドがあった。20[redacted]年 9 月 23 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 6、非重篤の有害事象である Grade 2 の無力症、Grade 3 の食欲減退、疲労、低酸素症、呼吸器の病巣及び失見当識並びに Grade 4 の貧血のため救急治療室を受診した。患者は蒼白で、点在する断続性ラ音及び下肢浮腫が認められた。血圧は 80/40 mm Hg、体温は 36℃であった。臨床検査の結果白血球数 800（単位は未報告）、ヘモグロビン 4.7 g/dL、血小板数 58,000/mm3、pH 7.54、HCO3（重炭酸塩）23 mEq/L、炭酸ガス分圧（炭酸ガス分圧）27.6 mm Hg、PO2（酸素分圧）84 mm Hg、血糖 360 mg/dL、クレアチニン 1.53 mg/dL、及びナトリウム 125 mg/dL であった。重篤な有害事象である Grade 4 の汎血球減少症のため入院した。患者は汎血球減少症から回復しなかった。赤血球を輸血し、抗生物質、強心薬、顆粒球刺激因子などを投与したところ貧血は軽快した。Day 7 に、重篤な有害事象である Grade 4 の敗血症性ショック及び非重篤の Grade 4 の糖尿病性昏睡が発現した。ドパミン、メロペネム、フルコナゾール、モキシフロキサシン、フロセミド、フィトメナジオン、顆粒球コロニー刺激因子などを投与し赤血球を輸血した。臨床検査の結果は、Day 8 はヘモグロビン 10.1 g/dL 及び血小板数 56,000/mm3、Day 10 はヘモグロビン 9.9 g/dL、白血球数 2,600/mm3、血小板数 45,000/mm3 及び好中球数 1,612/mm3、Day 11 はクロール 111 mEq/L、カリウム 5.1 mmol/L 及びナトリウム 150 mg/dL であった。

臨床状態は悪化し、Day 11 に敗血症性ショックのため死亡した。治験責任医師は、おそらく呼吸器の病巣が敗血症性ショックを引き起こしたと考えていた。敗血症を引き起こした原因菌は不明であり、また剖検が実行されたかどうかも不明であった。治験責任医師は、汎血球減少症及び敗血症性ショックと CVP 療法との因果関係をたぶん関連あり、リツキシマブとの因果関係を関連なしと判断した。他の有害事象の関係に関しては R-CVP 療法との因果関係を判断しなかった。

(2) 他の重篤な有害事象

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：000404
治験薬：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（R-CHOP）（治験薬未投与）
重篤な有害事象：閉塞性気道障害

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：000404）であった。既往歴には脳卒中があった。合併症には動悸、胸部絞扼感、呼吸困難、喫煙、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、閉経後、間欠性の右腹部痛、不安、甲状腺機能低下症及び高脂血症があった。併用薬にはシンバスタチン、セルトラリン、オメプラゾール及びレボチロキシンがあった。事象発現の 7 日前、インフルエンザ・ワクチンを接種した。患者はオープン試験で R-CHOP 群に割り付けられた。

20[redacted]年 10 月 25 日、治験薬投与開始前に呼吸困難のため救急治療室を受診した。救命医療の呼吸器科医によると、気道に顕著な気道障害が認められたため緊急ステント挿入が推奨された。

ロラゼパム及び静注ステロイドを投与した。重篤な有害事象である Grade 3 の閉塞性気道障害と診断された。3 日後に患者は事象から回復した。治験責任医師は、事象と R-CHOP 療法及び治験実施計画書において規定された手順との因果関係を関連なしと判断した。
有害事象のため治験を中止した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：000405
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：失神、転倒、心停止、頚椎骨折

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：000405）であった。20[redacted]年 1 月 19 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。既往歴には左膝の変形性関節症、肩回旋筋腱板断裂及び白内障があった。合併症には高血圧、慢性閉塞性肺疾患、勃起不全、膝痛、脊柱管狭窄症、顔面発疹（酒さ）、脂漏頚部性皮膚炎及び脂質異常症があった。併用薬にはアムロジピン、シルデナフィルクエン酸塩、ロラゼパム及びトリアムテレン・ヒドロクロロチアジド合剤があった。
Day 62、患者はつまずき、浴室用キャビネットに向かって頭から転倒した。患者の妻は救急隊を要請した。救急救命士が到着した際、心停止の状態にあるように見えたため短時間の心肺蘇生術を施行した。上記の出来事については、重篤な有害事象である Grade 4 の失神、転倒（医師記載名：自宅の浴室での転倒）、心停止（医師記載名：短時間の心停止）及び頚椎骨折（医師記載名：キャビネットに頭を打ち付けた際に起きた C7 脊椎骨折）と報告された。入院時に血腫、不全対麻痺及び頚部痛が認められた。ヒドロモルフォン、ロラゼパム、メチルプレドニゾロンなどを投与した。治験責任医師は、事象と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。R-CVP 療法による有害作用、神経障害及び平衡感覚の乱れは認められなかった。同日、患者は頚椎骨折以外の事象から回復した。Day 64 に、外科的脊椎固定として報告された C7 の椎間板切除術及び融合を施行した。Day 70 に、患者は事象から回復したが後遺症が残った。患者は退院しリハビリテーションセンターへと移った。患者は回復までの間、頚部から胸部までのギプスを使用した。後遺症である両上肢のしびれ感及び握力の低下が持続したが、時間がたつにつれて徐々に改善した。事象と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。
治験責任医師は、複数の詳細不明な理由に基づき、治験を中止することが患者にとって最善であると判断した。重篤な有害事象発現前の Day 43 に R-CVP 療法最終投与を行った。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：000901
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：発熱性好中球減少症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：000901）であった。既往歴には子宮摘出があった。合併症にはほてり、軽度の疲労、高血圧、季節性アレルギー、関節リウマチ、不眠症、末梢性ニューロパチー、振戦及び非機能性甲状腺腫があった。併用薬には季節性アレルギーに対するロラタジ、高血圧に対するトリアムテレン、サプリメントとしての葉酸、カルシウム及び総合ビタミン剤、並びに関節リウマチに対するメトトレキサートがあった。20[redacted]年 9 月 9 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 8 に、重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症のため入院した。その日、起床時に咽喉痛があり、体温は 100.9° F であった（自宅で測定。病院での測定結果は 100.1° F 及び 101.1° F）。血圧は、122/80 mm Hg で、その後 132/82 mm Hg となった。心拍数は 97 回/分、

呼吸数は 20 回/分、酸素測定結果は 97%（後に 95%）、白血球数は 1.17、好中球数は 0.07、ヘモグロビンは 13.5、血小板は 122 であった（単位は未報告）。口腔咽頭の右扁桃柱に 2 mm 大の白く丸い斑が認められた。セフェピム、ナイスタチン、レボフロキサシン、フルコナゾールなどを投与した。翌日、白血球数は 2.49、好中球数は 0.48、尿検査の結果は陰性であった。Day 11、白血球数は 13.17 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、好中球減少性発熱はシクロホスファミド、ドキソルビシン又はビンクリスチンとたぶん関連があり、リツキシマブ又はプレドニゾンとはおそらく関連なしと判断した。

治験を継続し、Day 139 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：001701
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：肋骨骨折

本患者は非ホジキンリンパ腫の 8[redacted]歳白人男性（患者番号：001701）であった。既往歴には齲歯、前立腺癌及び脊柱管狭窄症があった。合併症には心房細動、うっ血性心不全、高血圧、良性前立腺肥大症、認知症、高脂血症、出血（両手及び両前腕周囲の皮下出血）及び涙目があった。併用薬には良性前立腺肥大症に対するフィナステリド、高血圧に対するリシノプリル、悪心・嘔吐予防に対するオンダンセトロン、高脂血症に対するシンバスタチン、律動異常に対するソタロール、脳血管発作予防に対するワーファリン、涙目に対するロラタジン及び一般用医薬品の点眼薬並びにうっ血性心不全に対するフロセミドがあった。20[redacted]年 2 月 3 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 155 に、自動車衝突事故にあい、重篤な有害事象である Grade 2 の肋骨骨折を負った（医師記載名：肋骨及び胸骨の骨折）。胸骨骨折は非転位性骨折であった。患者の年齢やうっ血性心不全、外傷及び他の合併症を考慮し集中治療室に入院となった。胸部外傷プロトコールに基づき、鎮痛剤（モルヒネ、オキシコドン、イブプロフェン、オキシコドン塩酸塩及びオキシコドン・アセトアミノフェン合剤）を投与した。患者は胸骨及び肋骨骨折から回復しなかった。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なしと判断した。入院中に、非重篤な有害事象である Grade 2 の胸水及び Grade 1 の肺水腫も発現した。治験責任医師は、胸水及び肺水腫と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。

Day 175 に BR 療法を終了した。Day 465、BR 療法最終投与 324 日後に疾患進行のため死亡した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：001801
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：胃腸炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人男性（患者番号：001801）であった。既往歴には右頚動脈内膜剥離術、2 回のステント、副鼻腔手術、胆嚢切除、前立腺炎、左膝手術及び頭皮から切除した基底細胞癌があった。合併症には高血圧、食道痙攣、間欠便秘、逆流、不特定の関節炎、慢性腰痛、右足神経根障害、高脂血症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、慢性腎不全及び腹部不快感があった。併用薬には高血圧に対するバルサルタン・アムロジピン合剤、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム、間欠性の便秘に対するマクロゴール、高血圧に対するアリスキレン、下垂体機能低下症に対するシピオン酸テストステロン、心保護に対するアセチルサリチル酸、高脂血症に対するコリンフェノフィブラート、慢性腰痛に対するガバペンチン、関節炎に対するジクロフェナック、食道痙攣に対するデクスランソプラゾール、神経根障害疼痛

に対するオキシコドン塩酸塩、悪心予防としてプロメタジン及び塩酸オンダンセトロン並びにマグネシウム低値に対する酸化マグネシウムがあった。20[redacted]年 3 月 18 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

＊同年 2 月 2 日に便潜血が検出された。＊同年 2 月 11 日（BR 療法開始約 1 カ月前）、腹部及び骨盤の CT 検査で、主に腎動脈の周囲に複数の腫大した後腹膜及び腸間膜リンパ節が認められ、また腸間膜リンパ節は左上腹部の小腸腸間膜をも巻き込んでいた。その後はいくらか軽快した腹痛を伴う軽微な下痢のみが発現したが、Day 46 に非重篤の Grade 2 の下痢（1 日に 4～6 回、期間不明）が発現した。経口摂取量は著しく減少し、患者は約 5 ポンド減量した。重篤な有害事象である Grade 2 の胃腸炎が発現した。胃腸炎は持続し、Day 54 に非重篤の事象である Grade 2 の腹痛、過小食、悪心及び無力症並びに Grade 1 の体重減少のため入院した。患者は、メレナ、血便排泄、発熱、悪寒、胸痛及び息切れを否定し、また咳嗽の減少も否定した。身体的検査の結果、わずかな腹部膨満及びびまん性下腹部圧痛が認められた。左の鼠径部に 1×1 cm のリンパ節が 3 個認められ、右の鼠径部には 0.5～1 cm のリンパ節が 2 箇所に認められた。臨床検査の結果は、クロストリジウム・ディフィシレ（C. diff）陰性、便中白血球陽性、クレアチニン 1.7、血中尿素窒素 25 及び白血球数 7.3 であった（単位は未報告）。点滴液、オンダンセトロン、プロメタジン及びアトロピン・ジフェノキシレート合剤を投与した。下痢に対してロペラミドを投与した。Day 49 に患者は後遺症もなく回復した。

Day 54 に、嘔吐を伴わない非重篤の Grade 2 の間欠性の悪心が発現した。Day 55、体調が良いように見え、Day 2 には流動食を摂取することが可能だった。Day 57 に、再び下痢が発現し、悪心を伴う 3 回の排便があった。腹痛は重症度に変化なく持続した。臨床検査の結果は、クレアチニン 1.4 及び 1.5（2 回実施）並びに C. diff 陰性であった。腹部 X 線検査の結果は異常なしであった。BR 療法を延期し、オクトレオチド療法を開始した。Day 58、体調が良いように見え、廊下を問題なく歩いて移動していた。脈拍 50、クレアチニン 1.6 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 43 であった。患者はすべての有害事象から回復したと考えられ、同日退院した。退院時診断は、化学療法による胃腸炎、濾胞性リンパ腫、慢性腎不全及び好酸球増加症（原因不明、胃腸炎と関連あるかもしれない）であった。治験責任医師は、下痢及び悪心（胃腸炎）とベンダムスチンとの因果関係を関連あるかもしれない、リツキシマブとの因果関係を関連なしと判断し、腹痛、過小食、悪心及び無力症と BR 療法との因果関係を関連なし、体重減少と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 189 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：001903
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：発熱性好中球減少症

本患者は非ホジキンリンパ腫の 4[redacted]歳白人男性（患者番号：001903）であった。既往歴には左手内異物の除去、左踵手術及び腰部椎間板偏位があった。合併症には胃食道逆流性疾患、腰痛及び血小板減少症があった。併用薬には腰痛に対するトラマドール塩酸塩及び腫瘍崩壊予防に対するアロプリノールがあった。20[redacted]年 12 月 29 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 17 に、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、事象とシクロホスファミド及びドキソルビシンの因果関係をたぶん関連あり、リツキシマブ、ビンクリスチン及びプレドニゾン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 20 に、シプロフロキサシン投与の上退院した。Day 21 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

患者は、Day 134 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：002203
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）（治験薬未投与）
重篤な有害事象：腎不全

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：002203）であった。オープン試験で BR 群に割り付けられた。既往歴には便秘、精管切除、夜間下肢痙攣及び耳の扁平上皮癌があった。合併症には疲労、ほてり、詳細不明の本態性高血圧症、消化障害、腹痛、高コレステロール血症、勃起不全及び生検後の右腕可動域の減少があった。併用薬には高血圧に対するヒドロクロロチアジド及びリシノプリル、勃起不全に対するバルデナフィル、背部痛に対するトラマドール及び高尿酸値に対するアロプリノールがあった。

20[redacted]年 6 月 14 日、BR 療法の第 1 サイクル開始のため受診した。全身脱力及び倦怠感の悪化、下肢浮腫、腹部膨満、背部痛並びに経口摂取の低下を訴えた。血圧は 76/44 mm Hg、脈拍は 100 回/分、呼吸は 22 回/分、体温は 98° F であった。臨床検査の結果（基準範囲）は、カリウム 6.3 及び 6.8 mEq/L（3.4～5.1 mEq/L）、血中尿素窒素（BUN）73 及び 77 mg/dL（5 ～24 mg/dL）、クレアチニン 6.96 mg/dL（0.70～1.20 mg/dL）、カルシウム 10.3 mg/dL（8.5～10.2 mg/dL）、蛋白 5.7 g/dL（6.0～8.0 g/dL）、アルブミン 2.5 g/dL（3.5～5.0 g/dL）、リン 8 mg/dL（2.5～4.6 mg/dL）、リンパ球 9.1%（10.0～44.0%）、赤血球数 3.75×1012/L（4.20～5.90×1012/L）、ヘモグロビン 11.4 g/dL（13.0～17.0 g/dL）、ヘマトクリット 34.5%（37.5%～51.0%）、血小板数 477×109/L（150～400×109/L）、マグネシウム 2.6 mEq/L（1.3～2.0 mEq/L）及び尿酸 11.2 mg/dL（3.2～8.2 mg/dL）であった。腎臓超音波検査の結果、両腎のサイズは 10.4（単位は未報告）であり、少量の腹水が認められた。水腎症は認められなかった。重篤な有害事象である Grade 3 の腎不全（付随する臨床検査値異常を伴っており、＊同年 6 月 10 日に実施したスクリーニング時の CT 検査に使用された造影剤と関連あるかもしれないと判断）、脱水及び進行性リンパ腫のため入院した。すべての併用薬を中止した。入院中、3 日間透析を実施し、高カルシウム血症に対してパミドロン酸を投与された。その他、セベラマー塩酸塩、プロクロルペラジン、ブドウ糖、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、インスリン、炭酸水素ナトリウム、アロプリノールなどを投与した。

治験薬を投与せずに、治験を中止した。＊同年 6 月 16 日、腎不全のためリツキシマブ単剤を投与した。＊同年 6 月 21 日に、腹水穿刺を実施し、5 リットルの腹水を排出した。腎機能は回復し、患者の状態は安定していると考えられた。患者は腎不全から回復したが後遺症が残った。退院時診断は腎症造影剤ネフロパシーに伴う急性腎不全、腫瘍随伴性高カルシウム血症、低血圧及び貧血であった。1 週間に 3 回のリツキシマブ投与を ＊同年 7 月 8 日まで継続した。＊同年 7 月 9 日、悪心、嘔吐、息切れ及び塊状腹部リンパ節腫脹のため救急治療を受診した。急性腎尿細管壊死による急性腎不全、難治性低血圧及び第 IV 期濾胞性リンパ腫と診断され、入院した。さらに、腹水による著しい脱力及び息切れが認められた。無尿であった。腎機能は更に悪化し、悪液性のようであった。リツキシマブのため著しく縮小した末梢性リンパ節症が認められた。穿刺にて 3～4 リットルの液体を排出した。カリウムを減少させるため補液及び透析を行った。

昇圧薬投与を含む積極的な輸液蘇生にもかかわらず、臓器機能の維持は不可能であった。＊同年 7 月 10 日に、進行性疾患による Third space への体液の移行に関連する難治性低血圧のため死亡した。剖検が実行されたかどうか不明であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：002409
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：心停止

死亡の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：002502
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：呼吸不全、薬物毒性、肺炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の 8[redacted]歳白人女性（患者番号：002502）であった。既往歴には上室性頻脈、喫煙及びベル麻痺があった。合併症にはペニシリンアレルギー、慢性心房細動、高血圧、中隔梗塞の可能性（陳旧性）、胸部うっ血、慢性咳嗽、肺気腫、息切れ、過活動性膀胱、閉経後、変形性関節症、多発性硬化症及び食欲不振があった。併用薬には心臓血管疾患予防としてアセチルサリチル酸、過活動性膀胱に対するトルテロジン L 酒石酸塩、低カリウム血症予防に対する塩化カリウム、高血圧に対するオルメサルタンメドキソミル、高血圧及び心房細動に対するビソプロロール、骨減少症に対する Lekovit Ca、高血圧に対するニフェジピン（Day 1 に中止）並びに心房細動に対するソタロールがあった。20[redacted]年 10 月 29 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 62 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の上気道感染が発現した。モキシフロキサシン塩酸塩を投与した。Day 69 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 77 に、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の二次的症状として重篤な有害事象である Grade 2 の呼吸不全が発現したため集中治療室に入院した。安静時の呼吸困難を伴う顕著な息切れと、粘度は低いが多量の化膿性気管支肺分泌物が認められ、分泌物は喀出するのが難しかった。胸部 X 線検査で COPD の変化が認められた。酸素飽和度は 96%、白血球数は 12.9 K/μL であった（基準範囲 4.6～10.2 K/μL）。喀痰培養で肺炎桿菌の増殖がわずかに認められた。モキシフロキサシン塩酸塩及び酸素投与、呼吸器専門医へのコンサルト、気管支肺洗浄などを行った。また、非重篤の Grade 3 の気管支炎（Day 77～81）を併発したため、フマル酸フォルモテロール・ブデソニド合剤及びメロペネム投与並びにドルナーゼアルファ及び硫酸アルブテロール・イプラトロピウム臭素合剤吸入を行った。また、Day 77 に偶発的に発見された肺塞栓症のためにワルファリン・ナトリウム投与した（有害事象としては報告されていない）。また、非重篤の Grade 2 の COPD（Day 77～81）を併発したため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びプレドニゾンを投与した。Day 81、患者は呼吸不全から回復し、退院した。当日、ポートカテーテルの維持のためにヘパリンを投与した。

Day 85、非重篤の有害事象である Grade 2 の肺塞栓症が発現したため、フォンダパリヌクスナトリウム、ダルテパリンナトリウム及びワルファリン・ナトリウムを投与した。Day 88 頃、患者は過剰な抗凝固状態に陥り、国際標準化比（INR）増加（6.8）に対して Day 90 にフィトメナジオン（ビタミン K）及び新鮮凍結血漿を投与した。出血障害の既往はなかった。その後、抗凝固のために低分子量ヘパリンの再投与が必要となった。Day 94、ヘモグロビンは 11.3 g/dL で、その後 7.6 g/dL まで減少した。濃厚赤血球 2 単位に加え、新鮮凍結血漿 3 単位を輸血した。Day 95 に、重篤な有害事象である Grade 2 の薬物毒性（医師記載名：クマジン毒性）に伴う多量の喀血のため入院した。暗色の嘔吐、メレナ及び慢性便秘を訴え、入院時診断として上部又は下部の消化管出血の可能性があった。また、COPD による慢性咳嗽及び閉塞プロセスを伴う縦隔アデノパシーが認められた。臨床検査の結果は、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）119、ヘモグロビン 11.6 及び 11.3 g/dL（2 回実施）、ヘマトクリット 33.7%、血小板数 296,000/mm3、部分トロンボプラスチン時間（PTT）35.7 秒、プロトロンビン時間（PT）62.4 秒並びに INR2.4 及び 6.8（2 回実施）であった。その際の CT 検査で、肺の塞栓が消失していたことが判明した。Day 104 に患者は薬物毒性から後遺症もなく回復し、退院した。Day 170、進行性の呼吸困難のため救急科を受診し、酸素投与を開始した。胸部 X 線検査で、おそらく肺炎に関連する両肺底浸潤が認められ、白血球数は 1.3（単位は未報告）であった。重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎のため入院した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤などを投与した。Day 180 に患者は事象から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、すべての重篤な有害事象と BR 療法と

の因果関係を関連なしと判断した。
患者は、Day 183 に BR 療法を終了した。Day 281、複数の合併症により死亡した。有害事象として報告されていなかったが、＊翌年 5 月（Day 200 頃）に肺癌が発現していた。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003005
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：逆流性食道炎、イレウス

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人女性（患者番号：003005）であった。既往歴には肺炎、虫垂切除、腹式子宮全摘、背部手術（2 回）、右肩回旋筋腱板修復及び喫煙があった。合併症には下肢浮腫、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、背部痙縮、変形性関節症、不安、高コレステロール血症、貧血並びにヨウ素、ペニシリン及びサルファ剤に対する薬物アレルギーがあった。併用薬には心臓疾患予防としてアセチルサリチル酸、高血圧に対するベシル酸アムロジピン、慢性閉塞性肺疾患に対するサルブタモール硫酸塩及びフマル酸フォルモテロール、高コレステロール血症対するシンバスタチン・エゼチミブ合剤並びに不安に対するロラゼパムがあった。20[redacted]年 8 月 3 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 178、下痢及び脱水を伴う 2～3 日間持続した Grade 3 の悪心及び嘔吐、胃炎、急性腎不全、食道炎、及び食道胃十二指腸内視鏡検査後の状態で治験責任医師を受診した。咽喉疼痛のため薬剤を経口投摂取できず、また脱力及び活力喪失感を訴えた。患者は精査及び管理のため入院した。入院時のバイタルサインは血圧 170/92 mm Hg、心拍数 93 回/分、呼吸数 18 回/分及び体温 93.3° F であった。呼吸音の減弱がわずかに認められたが、酸素飽和度は 100%であった。異常な検査所見として、カリウム 3.2、クレアチニン 8.7、ヘモグロビン 9.6、ヘマトクリット 29.1%、血小板 74、平均赤血球容積（MCV）101.4、好中球 86%、プロトロンビン時間（PT）10.6 秒及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）31.8 秒があった（単位は未報告）。上部消化管内視鏡検査で、逆流性食道炎及び胃炎が認められたが小腸は正常であった。重篤な有害事象である Grade 3 の逆流性食道炎と診断された。事象に対してパントプラゾール、アルブテロールネブライザー及び静注塩化ナトリウムを投与した。Day 180、カリウムは 3.0 で、その他の臨床検査値は基準範囲内であった。患者は逆流性食道炎及び悪心（及び入院中発現した急性腎不全）から後遺症もなく回復し、嘔吐から回復したが後遺症が残った。退院した。治験責任医師は、逆流性食道炎と 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 186 に、重篤な有害事象である Grade 3 のイレウス及び非重篤の Grade 3 の嘔吐（医師記載名：再発性難治性嘔吐）のため再入院した。前の週から持続する脱力、悪心及び嘔吐を訴えた。患者によると吐瀉物は主に胆汁様物質で、時折血が混ざっていた。またここ 6 週間で 10 ポンド以上体重は減少していた。腹部は軟らかく、腸音はあり、反跳痛や筋性防御を伴わないびまん性の圧痛が認められた。腫瘤や肝脾腫大は認められなかった。カリウムは 3.1、白血球数は 2,700、ヘマトクリットは 34.3、血小板数は 70,000、MCV は 100、PT は 13.2 秒、PTT は 39.7 秒であった。尿検査の結果は、混濁尿、蛋白 100、ブドウ糖陰性、ケトン 40、中等度の潜血、赤血球数 8、白血球数 1、バクテリア微量及び硝子円柱 12 であった。点滴、フロセミド、抗生物質及び鼻腔栄養チューブなどでの治療をおこなった。Day 200 に患者は事象から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、イレウスと 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 214 にイレウスのため治験を中止した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003006
治験薬：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（R-CHOP）

重篤な有害事象：発熱性好中球減少症、非心臓性胸痛、うつ病

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人女性（患者番号：003006）であった。既往歴には胆嚢切除、帝王切開及び開腹手術での類線維腫切除があった。合併症には副鼻腔うっ血、便秘、胃食道逆流性疾患（GERD）、痔核、過敏性腸症候群、不安、閉経によるホルモン欠乏症、及び小球性貧血があった。併用薬には副鼻腔うっ血に対するフェキソフェナジン、GERD に対するランソプラゾール及び不安に対するロラゼパムがあった。20[redacted]年 8 月 21 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 8、非重篤の有害事象である Grade 3 の脱水及び便秘で治験施設を受診し、重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症のため入院した。ダルベポエチンアルファ、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、メトクロプラミド、塩化ナトリウム、濃縮血液、ペグフィルグラスチムなどを投与した。Day 10、体温は 103° F であった。ヘマトクリットは 31 及び 28、ヘモグロビンは 10.3 及び 9.4 であった。白血球数の最下点は、同日の 0.3K/μL であったが、退院時には 11.9 K/μL まで改善した。Day 15 に患者は発熱性好中球減少症及び脱水から後遺症もなく回復したが、便秘からは回復しなかった。治験責任医師は、事象とシクロホスファミド、ドキソルビシン、リツキシマブ及びビンクリスチンとの因果関係をたぶん関連あり、プレドニゾンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 19、胸部不快感が発現し、眠ることができなかった。患者はストレスが原因だとしていた。息切れが強いと感じていた。その後、重篤な有害事象である Grade 2 の非心臓性胸痛及び疾病罹患によるうつ病の経過観察のために入院した。入院中、ポート留置を施行した。Day 20、患者は非心臓性胸痛及びうつ病から後遺症もなく回復した。患者は退院し、エスシタロプラムシュウ酸塩、アルプラゾラム及びパントプラゾールが処方された。治験責任医師は、非心臓性胸痛及びうつ病と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断し、基礎疾患と関連しているとした。

Day 133 に治験を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003008
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：非心臓性胸痛

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳白人男性（患者番号：003008）であった。既往歴には虫垂切除、左手首骨折、扁桃摘出及びアデノイド切除があった。合併症には高血圧、動脈閉塞（部位不明）、心房細動、冠動脈疾患、安定狭心症、睡眠時無呼吸、胃食道逆流性疾患（GERD）、良性前立腺肥大症、椎間板ヘルニアの既往及び高コレステロール血症があった。併用薬には動脈閉塞に対するイソソルビド及びワルファリン・ナトリウム、冠動脈疾患に対するメトプロロールコハク酸塩、バルサルタンヒドロクロロチアジド及びクロピドグレル、心房細動に対するアミオダロン、GERD に対するランソプラゾール、安定狭心症に対するニトログリセリン並びに高コレステロール血症に対するロスバスタチンカルシウムがあった。20[redacted]年 10 月 5 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 11、1 日持続した胸痛のため救急治療室を受診した。触知可能な索状物が左上肢の直近の静注投与部位及び左下肢に認められた。重篤な有害事象である Grade 3 の非心臓性胸痛のため入院したが、動悸、頻脈及び失神は伴っていなかった。左下肢超音波検査では深部静脈血栓症は認められなかった。上肢超音波検査では、上腕上部から手首にかけての橈側皮静脈に血栓が認められた。血管造影 CT 検査では肺の塞栓は認められず、また心筋酵素は基準範囲内であった。事象に対する治療に関しては報告されていない。Day 12 に患者は事象から後遺症もなく回復した。退院した。胸部、左腕及び左足には疼痛はなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断し、基礎疾患と関連しているとした。

Day 141 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003014
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：発熱性好中球減少症

本患者は非ホジキンリンパ腫の 4[redacted]歳白人男性（患者番号：003014）であった。既往歴には肺炎があった。合併症には喘息、喫煙、左耳痛及び左歯痛があった。併用薬には喘息に対するサルブタモール、喘息に対するフマル酸ホルモテロール・ブデソニド合剤、禁煙に対する塩酸ビュープロピオン、間欠性の耳痛及び頭痛に対するヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤並びに喘息に対するモンテルカストがあった。20[redacted]年 1 月 21 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

非重篤な有害事象である好中球減少症が Day 15～22（Grade 3）、Day 36～40（Grade 3）、Day 41～43 (Grade 1)、Day 57～61 (Grade 4)、Day 62～64 (Grade 2) 及び Day 92～99 (Grade 4) に発現した。Day 78（Day 76 との報告もあり）、第 4 サイクル Day 14 の処置のため治験施設を受診した。好中球絶対数（ANC）は 0.8 K/μL、白血球数は 1.7 K/μL（基準範囲 3.8～10.8）及び 2.0 K/μL（基準範囲 4.6～10.9）、体温は 102° F であった。重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症にて精密検査及び管理のため入院した。静注レボフロキサシンなどを投与した。治験責任医師は、重篤な有害事象である発熱性好中球減少症とリツキシマブとの因果関係をおそらく関連なし、ビンクリスチン及びプレドニゾンとの因果関係を関連あるかもしれない、シクロホスファミドとの因果関係をたぶん関連ありと判断した。白血球数は改善し、また患者は発熱から回復した。Day 80 に患者は発熱性好中球減少症から後遺症もなく回復し、Day 81 に退院した。Day 82 に、白血球数は 5.4 K/μL（基準範囲 3.8～10.8）及び 5.9 K/μL（基準範囲 4.6～10.9 K/μL）、ANC は 4,066/μL であった（基準範囲 1,500～7,800/μL）であった。
Day 142 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003020
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：心嚢液貯留

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：003020）であった。既往歴には虫垂切除、胆嚢切除、卵管結紮、肥満、眼感染及び閉経があった。合併症には胃食道逆流性疾患（GERD）、過敏性腸症候群、腎臓病及び関節炎による疼痛、低マグネシウム血症、貧血、疲労、高血圧、下痢、関節リウマチ、不安、腫瘍による疼痛、悪液質、２型糖尿病、高脂血症、両下肢浮腫並びにマクロライド剤、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）及びサルファ剤に対する薬物アレルギーがあった。併用薬には関節炎痛に対するアセトアミノフェン･プロポキシフェン合剤、高血圧に対するロサルタン、GERD に対するオメプラゾール、糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩及び下痢に対するロペラミド塩酸塩があった。20[redacted]年 6 月 17 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 85 に実施した第 3 サイクル終了時のスキャンで心嚢液貯留が認められたが、無症候性であり、非重篤の有害事象である Grade 1 の心嚢液貯留とした。Day 91、心エコー検査で、左室収縮機能の重度の低下が認められた。左室駆出率（LVEF）は 25%で、全左室機能不全であった（ベースライン時[日時不明]の LVEF は 60%）。Day 92 に、心タンポナーデを伴う心嚢液貯留が発現し、重篤な有害事象である Grade 3 の心嚢液貯留にて精密検査のために入院した。心エコー検査で、右心室性虚脱を伴う心嚢液貯留増大が認められた。Day 93 に有害事象である心嚢液貯留の

ため治験を中止した。
Day 96、心エコー検査で、右心室性虚脱を伴う心嚢液貯留増大が認められた。心モニタリング及び外科的処置のため他の施設に転院した。Day 98 に、剣状突起下心膜開窓による心嚢液ドレナージを実施した。病理学診断の結果、心嚢液に悪性細胞はなく、心膜組織だけが認められた。入院中、急性失血性貧血のため輸血を行い、血栓性静脈炎が発現したためバンコマイシンを投与した。また、一連の発作性心房細動が発現したが洞調律に回復した。発作性心房細動は心膜刺激によるものと考えられた。Day 97 に患者は重篤な有害事象である心嚢液貯留から回復したが後遺症が残った。しかし、Day 99 に実施した心エコー検査の結果、LVEF は 25%のままであった。患者の状態は改善し、Day 102 に退院した。治験責任医師は、心嚢液貯留と 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：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003021
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：高血圧

本患者はマントル細胞リンパ腫の 4[redacted]歳白人女性（患者番号：003021）であった。関連病歴には高血圧及び一過性脳虚血発作（TIA）の既往があった。既往歴には肺炎、胆嚢切除、複数回の死産、卵管結紮、脳卒中及び扁桃摘出があった。合併症にはシプロフロキサシンに対する薬物アレルギー、高血圧、酸逆流、下痢、筋痙攣、筋肉痛、背部痛、頚部痛、右顎の開口障害、不安、パニック障害、タバコ喫煙、プロテイン S 欠乏症、貧血及び嗄声があった。併用薬には不安に対するクロナゼパム、頚部痛に対するパラセタモール及びオキシコドン・アセトアミノフェン合剤、悪心に対するプロメタジン塩酸塩、貧血に対する硫酸鉄、感染予防としてアモキシシリン・クラブラン酸合剤、並びに背部痛に対するペチジンがあった。20[redacted]年 6 月 22 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 64 に、第 4 サイクルの R-CHOP 療法のため受診した。4 日間に及ぶ浮動性めまい、右眼霧視及び右周辺視野低下並びに両母指のしびれ感を訴えた。血圧は 181/140 mm Hg であった。軽度の錯乱があり、また口の中で変な味がしていた。そして、重篤な有害事象である Grade 3 の高血圧悪化、及び TIA の可能性を除外するため入院した。事象はおそらくマントル細胞リンパ腫による脳病変と関連していると考えられた。アセチルサリチル酸を投与し、ヒドロクロロチアジドの投与を継続した。血圧は 149/112 mm Hg であり、その後から 157/86 mm Hg と改善した。トロポニン値は 0.05 未満（単位は未報告）であった。CT 検査で、両副鼻腔の術後変化及び慢性の左上顎洞病が認められたが、急性な頭蓋内異常は認められなかった。Day 65 のウィリス動脈輪の血管 MRI 検査で、血管蛇行及び頚動脈サイフォンの軽度動脈硬化性疾患が認められた。脳 MRI 検査で、慢性副鼻腔疾患が認められた。入院中、視覚は改善した。発熱は認められなかった。神経内科専門医コンサルトにて、かすみ目の症状と関連するような著しい異常は認められなかった。鑑別診断は、原発性眼疾患又は視神経疾患であった。ビンクリスチンは孤立性脳神経障害を引き起こす場合があり、視神経症の原因である可能性があった。同日、患者は高血圧から回復し、退院した。Day 66 に、高血圧の重症度は非重篤の Grade 2 となった。治験責任医師は、高血圧と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断し、基礎疾患に関連しているとした。
Day 134 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003023
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）

重篤な有害事象：尿路感染

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人男性（患者番号：003023）であった。既往歴には黒色腫、黒色腫切除、虫垂切除、腹腔鏡下小腸切除、水腎症、尿管のステント装着（2 回）及び尿路感染があった。合併症には頚椎変性病変、高コレステロール血症並びに自動車事故による背部、左殿部及び肩の疼痛があった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 7 月 20 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 149、102° F 超の発熱があり、また排尿増加を訴え救急治療室を受診した。重篤な有害事象である Grade 3 の尿路感染のため入院した。検尿の結果、大腸菌陽性で、白血球数は 4.9（単位は未報告）であった。セフトリアキソン、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、レボフロキサシンなどを投与した。Day 152 に改善が認められ退院した。感染の重症度は Day 153 に非重篤の Grade 2 となった。Day 159 に患者は感染から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、尿路感染と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。

Day 171 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003032
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：気管気管支炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：003032）であった。既往歴には胆嚢切除、右腕皮膚癌除去及び口蓋垂口蓋弓形成があった。合併症には高血圧、心房性期外収縮（下壁心筋梗塞）、咳嗽、肺炎、バレット食道、胃食道逆流性疾患（GERD）、悪心、良性前立腺肥大症、高脂血症、睡眠時無呼吸及びビタミン D 欠乏症があった。併用薬には高脂血症に対するシンバスタチン、GERD に対するオメプラゾール、栄養補助食品としてのビタミン、エルゴカルシフェロール及びラクトバチルス・アシドフィルス並びに良性前立腺肥大症に対するフィナステリドがあった。20[redacted]年 11 月 17 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

治験期間中に、呼吸器系に関連する以下の Grade 1 又は 2 の非重篤の有害事象が発現した。Day 53～57 の嗄声及び咽喉痛（アジスロマイシンを投与）Day 113 から未回復の副鼻腔炎（パラセタモール及びアジスロマイシンを投与）、Day 116～124 の咳嗽（デキストロメトルファン臭素・グアイフェネシン合剤とレボフロキサシンを投与）、Day 122 から未回復の慢性気管支炎（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル合剤、アルブテロール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物合剤、シプロフロキサシン及びプレドニゾンを投与）。

Day 167 に、気管気管支炎が発現し、脱力、粘性の黄色い痰を伴う咳嗽、101.5° F の発熱及び努力性呼吸の症状が認められた。そして、重篤な有害事象である Grade 3 の気管気管支炎のため入院した。心拍数は 123 回/分、酸素飽和度は酸素吸入なしで 97%であった。身体的診察で、左下肺野における水泡音が認められた。胸部 X 線検査で、間質に慢性的な promiennce が認められた。Day 164 の CT 検査で、進行性の胸部リンパ節腫脹及び後腹膜リンパ節腫脹並びに骨外進展を伴う右下背部肋骨腫瘍が認められた。PET 検査で、左上葉、縦隔、左腹膜後腔並びに骨格及び軟組織に基礎疾患であるリンパ腫と一致する代謝亢進性の病変が認められた。気管支拡張薬（臭化イプラトロピウム、ベンゾナテート、フルチカゾン・サルメテロール合剤及びグアイフェネシン）、点滴、フェンタニルクエン酸塩、バンコマイシン、アモキシシリン・クラブラン酸合剤及びピペラシリン・タゾバクタム合剤を投与した。白血球数は 6.7（単位は未報告）であった。胸部 X 線検査で、著明な慢性間質性所見と新たな傍大動脈病変が認められた。Day 168 に実施した傍大動脈病変の生検で、悪性 C 細胞リンパ腫と診断された。Day 170、患者は気管気管支炎から後遺症もなく回復し、退院した。治験責任医師は、気管気管支炎と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。

Day 171 に治験を終了したが、疾患進行による治験中止であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003101
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：注入に伴う反応

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳白人男性（患者番号：003101）であった。既往歴には基底細胞癌があった。合併症には静注 CT 造影剤に対するアレルギー、疲労、洞性徐脈、無気肺、腹痛、食欲不振、腹水、悪心、嘔吐、陰嚢水瘤、夜間頻尿、手の本態性振戦、寝汗、体重減少及び貧血があった。治験開始時、併用薬はなかった 20[redacted]年 11 月 9 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 1 に、重篤な有害事象である Grade 2 の注入に伴う反応（医師記載名：注入反応（リツキサン））が発現した。悪寒があり、メペリジンを投与した。リツキシマブを中止した。リツキシマブを低用量で開始したところ、発熱（39.6° C）が認められ、ペチジン塩酸塩とパラセタモールを投与した。クリニックが閉まっていたため、入院した。治験責任医師は、注入に伴う反応とリツキシマブとの因果関係を関連あり、ベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。Day 2 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 171 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：003501
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：嘔吐

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：003501）であった。既往歴には悪心、水腎症及び卵管結紮があった。合併症には疲労、腹部膨満、大腸ポリープ、腹痛、裂孔ヘルニア、閉経後、不安、甲状腺機能低下症及び血小板減少症があった。併用薬には甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン及び不安に対する臭化水素酸シタロプラムがあった。20[redacted]年 11 月 3 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 29、第 2 サイクル 1 日目の治験薬を投与した。ベンダムスチン投与終了約 1 時間後に悪心及び嘔吐が発現し、制吐薬は効果がなかった。重篤な有害事象である Grade 3 の嘔吐並びに非重篤の有害事象である Grade 3 の悪心及び Grade 2 の注入に伴う反応のため入院した。入院時微熱が認められ、リツキシマブに関連していると考えられた。嘔吐に対して点滴、オンダンセトロン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。翌日、体温は 38.5° C であった。Day 31 に患者は嘔吐から後遺症もなく回復し、退院した。その後は、BR 療法当日とその後数日間デキサメタゾンを投与した。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。
Day 142 に治験を中止した（理由は未報告）。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：004107
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：腹痛

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳白人男性（患者番号：004107）であった。既往歴には白血球増加症があった。合併症には肥満、高血圧、息切れ、酸逆流、痛風、高脂血症及び血小板減

少症があった。併用薬には高血圧に対するエナラプリル及びヒドロクロロチアジド・トリアムテレン合剤、痛風に対するインドメタシン並びにコレステロール増加に対するシンバスタチンがあった。20[redacted]年 9 月 8 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 35 に、重篤な有害事象である Grade 3 の腹痛が発現した。腹筋及び骨盤の造影 CT 検査で、後腹膜リンパ節腫大及び腸間膜リンパ節腫大、脾臓の一時的な縮小、治療後関連の可能性がある腸間膜根内の軽度のストランディング、治療後膀胱炎の可能性がある膀胱壁の軽度肥厚、及び小さい腹壁ヘルニアが認められた。ガストログラフイン、便秘予防に対するドキュセートナトリウム、ヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤、ヒドロモルフォンなどを投与した。Day 36 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 131 に、再び重篤な有害事象である Grade 3 の腹痛が発現した。腹部及び骨盤 CT 検査で腸間膜リンパ節炎の可能性が示唆された。軽度の脾腫を伴っていたが、腹部大動脈瘤はなかった。胸痛の原因となるような所見は認められず、ストレス試験が推奨された。ヒドロモルフォン、ヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤などを投与した。Day 132 に患者は事象から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、両方の腹痛と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

患者は、Day 204 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：004601
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：処置合併症

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳のスペイン系又はラテン系白人女性（患者番号：004601）であった。既往歴には両乳房縮小術、発熱、ステント留置を伴う血管形成、胸又は胸郭の疼痛（詳細不明）、腹痛、悪心、卵管結紮、左腕の脂肪腫切除及び扁桃摘出があった。合併症には悪心、うつ病、疲労、不眠症、高血圧、時々の狭心症、便秘、下痢、胆石、胃食道逆流性疾患、背部痛、頭痛、甲状腺機能低下症、発汗、高脂血症、腫瘍崩壊症候群及び浮動性めまいがあった。併用薬には高血圧に対するアムロジピン、抗凝固剤としてアセチルサリチル酸、高脂血症に対するロスバスタチンカルシウム、高血圧に対するイソソルビド、胸部及び胸郭の詳細不明の疼痛に対するトリニトログリセリン、不眠に対するテマゼパム、胸やけに対するパントプラゾールナトリウム、甲状腺機能低下に対するレボチロキシン、便秘に対するドキュセートナトリウム、悪心に対するプロクロルペラジン、下痢に対するロペラミド塩酸塩及び次サリチル酸ビスマス、便秘に対する水酸化マグネシウム、腫瘍崩壊に対するアロプリノール並びに頭痛、腹痛及び背部痛に対するオキシコドン・アセトアミノフェン合剤があった。20[redacted]年 7 月 22 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 133 に、骨髄生検を実施した。透明な液体が採取された。膀胱、尿管又は腎盤の穿通の恐れがあり、重篤な有害事象である Grade 1 の処置合併症（医師記載名：骨髄生検中の膀胱の傷の可能性）として報告された。膀胱造影検査及び CT レノグラム検査の結果は陰性であった。フォローアップ時の尿検査の結果を含め、他の所見はすべて陰性であった。治験責任医師によると、採取された液体が脳脊髄液の可能性もあった。CT 検査の結果、空気の存在を示す徴候が複数認められた。患者は、問題なく回復したが、一晩入院にて経過観察となった。骨髄穿刺で起きた障害に対して予防に対するセファレキシン投与などを行った。治験責任医師は、処置合併症と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断し、治験実施計画書に記載された手順と関連ありとした。Day 134 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

患者は、Day 155 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN

患者番号：004702
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：肺の悪性新生物

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：004702）であった。既往歴には虫垂炎、胆石及びヘルニアがあった。合併症には高血圧、間欠性の左肩疼痛、浮動性めまい、左眼の色覚変化、側方注視を伴う複視、夜間のライト周囲の光輪視、眼圧上昇、耳鳴及び涙目があった。併用薬には高血圧に対するアムロジピン、高血圧に対するリシノプリル及び眼圧上昇に対するラタノプロストがあった。20[redacted]年 7 月 8 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
非重篤な有害事象として Day 34 にの Grade 1 の胸膜痛（未回復）（医師記載名：左下胸部の胸膜痛）、Day 60 に未回復の Grade 1 の呼吸困難（未回復）、Day 79 に Grade 2 の悪性胸水が発現した。胸部 CT 検査で、多量の左胸水が認められた（実施日不明）。胸水を排出し、悪性度の検査で、腺癌と診断された。Day 79 の胸部 CT 検査で、いくつかの結節の軽度増大が認められたが、大部分は縮小していた。Day 85 に、重篤な有害事象である Grade 3 の悪性肺新生物（医師記載名：原発性肺癌新たな診断）と診断された。Day 89 に、悪性肺新生物のため治験を中止した。非小細胞肺癌に対してペメトレキセド及びカルボプラチンを 6 コース投与した。治験責任医師は、悪性肺新生物と BR 療法との因果関係を関連なしと判断し、患者はおそらくすでに腺癌を患っていたとした。
Day 268、BR 療法最終投与 211 日後に転移性肺腺癌のため死亡した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：004802
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：注入に伴う反応

本患者はマントル細胞リンパ腫の 5[redacted]歳白人男性（患者番号：004802）であった。既往歴には上気道感染があった。合併症には高脂血症があった。併用薬には高脂血症に対するシンバスタチンがあった。20[redacted]年 9 月 9 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 1 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の注入に伴う反応（医師記載名：リツキシマブに対する注入反応）が発現した。ジフェンヒドラミン塩酸塩、ペチジン塩酸塩、塩酸オンダンセトロンなどを投与した。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 29、第 2 サイクル 1 日目のベンダムスチン及びリツキシマブの投与中に、悪寒及び嘔吐が発現した。治験薬投与を中止し、メペリジン、オンダンセトロン及びヒドロコルチゾンを投与した。上記の症状は重篤な有害事象である Grade 3 の注入に伴う反応（医師記載名：リツキシマブ注入反応）とされた。また、プロクロルペラジン、ペチジン塩酸塩、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。ベンダムスチン及びリツキシマブ注入を両方とも終了した。患者は、ベンダムスチン投与のために再度翌日来院したが、発熱（38.3° C）していた。悪寒が再発し、入院となった。ベンダムスチンの投与を延期した。Day 36 に患者は事象から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、両方の注入に伴う反応とベンダムスチンとの因果関係を関連なし、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。
Day 84 に重篤な有害事象である注入に伴う反応のため治験を中止した。治験責任医師は、更なる反応を避けるために指示のもと別の日に 2 薬剤を投与し、治療のために患者を入院させ、また治療の前にステロイドを投与することを希望した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005001
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：脊椎圧迫骨折、背部痛、好中球減少症、肺塞栓症、呼吸困難

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳白人男性（患者番号：005001）であった。合併症には高血圧、胃食道逆流性疾患（GERD）、右側鼡径ヘルニア、良性前立腺肥大、過活動性膀胱、関節炎（膝）、糖尿病、高コレステロール血症、貧血、高フェリチン血症及び季節性アレルギーがあった。併用薬には糖尿病に対するピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン、心疾患予防に対するアセチルサリチル酸、良性前立腺肥大に対するデュタステリド及びタムスロシン塩酸塩、関節炎に対するセレコキシブ、過活動性膀胱に対するダリフェナシン臭化水素酸の付加塩、糖尿病に対するプレミックスヒトインスリン、貧血に対する硫酸鉄、GERD に対するオメプラゾール、高血圧に対するモエキシプリル及び高コレステロール血症に対するシンバスタチンがあった。20[redacted]年 10 月 12 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 155 に、重篤な有害事象である Grade 3 の脊椎圧迫骨折（医師記載名：L4 圧迫骨折）、Grade 3 の背部痛（医師記載名：筋骨格痛：背部）及び Grade 4 の好中球減少症のため入院した。患者には、L3 圧迫骨折の既往があった。腰椎の MRI 検査で、L4 の上位終板に新たな圧迫骨折が認められた。背部痛に対してパラセタモール、ケトロラク、モルヒネなどを投与した。好中球減少症に対してはトブラマイシン、メロペネム、バンコマイシン、ドリペネム、ボリコナゾール、アジスロマイシン、レボフロキサシンなどを投与した。Day 155、156 及び 157 の血液学的検査値はヘモグロビン 11.7、11.4 及び 10.8、ヘマトクリット 34.4、33.5 及び 32.1、血小板数 79、62 及び 65、赤血球数 3.67、3.49 及び 3.39、並びに白血球数 0.42、0.43 及び 3.15 であった。Day 155 の好中球絶対数は 0.24 であった。Day 159 に退院した。Day 162、患者は好中球減少症から後遺症もなく回復した。

Day 172 に圧迫骨折の手術治療を行う予定であったが、Day 169 に発現した重篤な有害事象である Grade 4 の両側肺塞栓症のため外科手術を延期した。疼痛は抑えられており、外科手術は必要になるまで延期となった。胸部、腹部及び骨盤の造影 CT 検査で、左肺動脈から右肺下葉肺動脈まで及ぶ塞栓が認められた。前回の入院中、血栓予防を行っていた。両側肺塞栓症では入院はしなかった。エノキサパリンナトリウム（連日外来で注射投与した）、サルブタモール、ワーファリンなどを投与した。

Day 175、エノキサパリンの注射のため来院した際、以前よりも呼吸困難が著しく悪化していた。重篤な有害事象である Grade 3 の呼吸困難のため入院した。サルブタモール、イプラトロピウムなどを投与した。退院日は報告されなかった。L3、L4 及び L5 の椎体形成術を施行した（実施日不明）。Day 213 に患者は圧迫骨折から後遺症もなく回復した。背部痛の転帰は未回復であった。Day 460 に患者は肺塞栓症及び呼吸困難から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、すべての重篤な有害事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

患者は、Day 199 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005402
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：脱水

本患者はマントル細胞リンパ腫の 8[redacted]歳白人男性（患者番号：005402）であった。既往歴には両側鼡径ヘルニア、裂孔ヘルニア及び両眼の白内障があった。合併症には全身性疼痛 NOS（詳細不明）、高脂血症、高血圧、嚥下障害、胃食道逆流性疾患（GERD）、関節炎、背部痛、季節性アレルギー及び難聴があった。併用薬には高血圧に対するプロプラノロール及びフロセミド、詳細不明の全身性疼痛に対するアセチルサリチル酸・ブタルビタール合剤、高脂血症に対するシンバスタチン、凝固予防としてのアセチルサリチル酸、GERD に対するエソメプラゾールマグネシウ

ム及びラニチジン塩酸塩、季節性アレルギーに対するロラタジン、巨大腫瘤病変を踏まえ、腫瘍崩壊予防としてアロプリノール及びニューモシスチス肺炎予防としてのスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤があった。20[redacted]年12月15日にオープン試験でのR-CHOP療法を開始した。

Day 97、低血圧（78/40 mm Hg）、頻拍（130回/分）、及び息切れが認められた。呼吸数は130回/分であった。蒼白であり、咳嗽もあった。重篤な有害事象であるGrade 3の脱水のため入院した。脱水は貧血及び急性腎損傷と関連していると考えられた。補液投与及び輸血を行った。治験責任医師は、脱水とリツキシマブとプレドニゾンとの因果関係を関連なし、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びドキソルビシンとの因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 99に患者は事象から後遺症もなく回復した。バイタルサインは正常値に戻ったが、血小板数は低いままであった（Day 98の血小板数は24K/μL）。

第6サイクル目の投与が血小板数低値のため延期になるとの説明を受けた後、患者はDay 126に経過観察を継続した上で治験を中止することを決断した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005407
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：憩室炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の7[redacted]歳白人女性（患者番号：005407）であった。既往歴には膀胱感染及び脳卒中があった。合併症には水分貯留、心房細動、高血圧、骨粗鬆症、関節リウマチ、ほてり、甲状腺機能低下症、閉経後及び高コレステロール血症があった。併用薬には心房細動に対するフレカイニド酢酸塩、メトプロロール酒石酸塩及びワーファリン、高血圧、水分貯留、及び心房細動に対するヒドロクロロチアジド、高コレステロール血症に対するアトルバスタチンカルシウム、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム、関節リウマチに対するメトトレキサート及びナブメトン、骨粗鬆症に対するリセドロン酸ナトリウム、膀胱感染予防に対するニトロフラントイン及び骨粗鬆症に対するクエン酸カルシウム・コレカルシフェロールD3合剤があった。20[redacted]年9月30日にオープン試験でのBR療法を開始した。

Day 7に、非重篤のGrade 2の動悸及び頻脈のため心臓病専門医を受診し、Day 9に選択的な電気的除細動を受ける予定であった。しかし、国際標準化比（INR）が治療域以下であったため、処置は実施されなかった。Day 9に、非重篤のGrade 2の錯乱状態及び重篤な有害事象であるGrade 3の憩室炎（医師記載名：感染急性憩室炎）が発現し、入院した。腹部不快感、便秘、発熱及び白血球数増多（12.7K/μL）があった。Day 11の腹部・骨盤CT検査で、急性憩室炎及びリンパ節症（微小穿孔を伴うS状結腸憩室炎）が認められた。セフトリアキソンなどを投与した。Day 13の腹部・骨盤CT検査で、既知の憩室炎の後遺症及び進行によると考えられる複数の体液貯留が認められた。翌日、穿孔したS状結腸憩室炎のため外科手術を施行した。処置には開腹、S状結腸切除、ハルトマン術、虫垂切除及び盲腸瘻造設術があった。治験責任医師は、憩室炎とBR療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 34に、患者は事象から回復したが後遺症が残った。退院し、リハビリテーション施設に入院した。

Day 34に、リハビリテーションに転院したため、治験を中止した。有効性評価は入手できなかった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005701
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：肉腫

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳白人女性（患者番号：005701）であった。既往歴には腺管上皮内癌（左胸）、右眼腫瘤の濾胞性リンパ腫、虫垂切除、内痔核、管状腺腫、子宮内膜症、右膝の嚢胞性腫瘤及び胆嚢切除があった。合併症には疲労、憩室炎（2 回）、胃食道逆流性疾患（GERD）、右肩疼痛、閉経後及びトリグリセリド高値があった。併用薬には GERD に対するエソメプラゾールマグネシウム及びトリグリセリド高値に対するコリンフェノフィブラートがあった。スクリーニング中の 20[redacted]年 4 月 9 日、全身 PET-CT 検査で、頚部、胸部、腹部及び骨盤の異化亢進性リンパ節症並びに右膝内側の異化亢進性腫瘤が認められた。所見は広範囲に及ぶリンパ腫と一致していると考えられていた。＊同年 5 月 5 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 79、再度実施した PET-CT 検査で、大腿中央部内側の腫瘤及び寛解期にある非ホジキンリンパ腫が認められた。第 4 サイクルの投与の後、悪化性の膝痛が発現した。Day 105 に、重篤な有害事象である Grade 3 の肉腫（医師記載名：二次性悪性腫瘍（右膝））と診断された。病変部位の生検で紡錘細胞肉腫が認められ、膝の手術を予定した。

Day 107 に肉腫のため治験を中止した。治験責任医師は、肉腫と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 202 に患者は事象から回復したが、後遺症が残った。事象に対する治療は報告されなかった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005706
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：小腸閉塞

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人男性（患者番号：005706）であった。既往歴には良性前立腺肥大及び鼠径ヘルニアがあった。合併症には十二指腸リンパ腫及び間欠性胃炎があった。併用薬には胃炎に対するオメプラゾールがあった。20[redacted]年 3 月 16 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 2 に、治験薬と関連していないと考えられる非重篤の Grade 1 の間欠性便秘が発現した。緩下薬を投与し、Day 90 に患者は便秘から回復した。Day 23～43 に、治験薬と関連していないと考えられる非重篤の Grade 1 の下痢があった。Day 88 に治験薬の最終投与を行い、有害事象のためその後のサイクルの延期を決定した。

Day 107、重篤な有害事象である Grade 3 の小腸閉塞のため救急治療室を受診し、入院した。腹部・骨盤 CT 検査で、左中腹部における小腸ループの肥厚が認められ、また微小穿孔の疑いがあったが、遊離ガスは認められなかった。Day 108 に、回腸及び腸間膜リンパ節の生検で、限局的潰瘍、広範囲の反応性線維症、慢性及び急性炎症並びに漿膜及び周辺脂肪組織に及ぶ膿瘍形成を伴う完全な小腸粘膜が認められた。目立たない腫瘤や新生細胞は特定されなかったが、多数の反応性間質細胞が認められた。腹膜内の化膿性液のグラム染色で多数の白血球が認められたが、細菌はなかった。試験開腹及び小腸切除を実施した。肥厚した腸ループには腸間膜に肥大したリンパ節があり、小腸は拡張しており、また遠位の腸の除圧が認められた。Day 11、患者は腸閉塞から後遺症もなく回復した。非重篤の Grade 3 の術後痛が持続していたが退院した。＊同年 7 月（日付不明、Day 116 から Day 138 の間）に、非重篤の Grade 2 の切開部位感染があった。レボフロキサシン及びヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤を投与した。Day 185 に患者は感染及び疼痛から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、小腸閉塞、切開部位感染及び術後痛と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005801

治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：腹痛、リンパ節症

本患者は非ホジキンリンパ腫の 3[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人男性（患者番号：005801）であった。合併症には不安、うつ病、寝汗、間欠性高尿酸血症及び脾臓嚢胞による疼痛があった。併用薬にはうつ病及び不安に対する臭化水素酸シタロプラムがあった。20[redacted]年 8 月 20 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。Day 27 に、重篤な有害事象である Grade 3 の腹痛及びリンパ節症（医師記載名：巨大リンパ節腫大部位における炎症所見）のため入院した（濾胞性リンパ腫による難治性疼痛とも報告された）。非重篤な有害事象である Grade 3 の胸部不快感（医師記載名：非心臓性の胸部不快感）、呼吸困難及び背部痛（医師記載名：腰痛）並びに Grade 1 の発熱が発現した。フェンタニル、塩酸ヒドロモルホン、レボフロキサシン、抗炎症剤、赤血球などを投与した。治験責任医師は、リンパ節症及び基礎疾患及び R-CVP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。他の事象に関する因果関係は報告されなかった。Day 29 に患者は全事象から後遺症もなく回復し、疼痛もかなり軽快した状態で退院した。
Day 173 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006602
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：直腸出血、末梢性ニューロパチー、発熱性好中球減少症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳白人男性（患者番号：006602）であった。既往歴には黄疸、右手指の裂傷、毛巣嚢胞切除、変動する AC（房室）ブロックを伴う心房粗動、高血圧、左軸偏位、呼吸器疾患パターン、喫煙、虫垂炎、便秘、憩室症、胆嚢病、大腸ポリープ、精管切除、膝損傷及び右耳色素過剰があった。合併症には疲労、嗅ぎタバコ使用、うっ血性心不全、四肢浮腫、高血圧、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、胸やけ、膝及び足首の関節炎、足指のしびれ感、インスリン非依存型糖尿病、高コレステロール血症、肥満、貧血、血中ブドウ糖増加及び睡眠時無呼吸があった。併用薬には血液凝固の予防薬としてアセチルサリチル酸、慢性閉塞性肺疾患に対するセレタイド及び臭化チオトロピウム、コレステロール増加に対するロスバスタチンカルシウム、うっ血性心不全に対するフロセミド及び塩化カリウム、糖尿病に対するメトホルミン、筋骨格痛に対するナプロキセン、呼吸困難に対する酸素、不安予防としてロラゼパム並びに水分補給に対する塩化ナトリウムがあった。20[redacted]年 3 月 31 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 69 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の帯状疱疹が発現し、帯状疱疹後神経痛を伴っていた。右脚下方に向かって放散する灼熱痛を訴えた。体重を支えることはできたが、何度も転倒した。ガバペンチンを疼痛に対して処方したが、軽快したものの回復しなかった。Day 102 に、重篤な有害事象である Grade 3 の末梢性ニューロパチー及び直腸出血（鮮血として報告）のため入院した。Grade 3 の右下肢（RLE）脱力があり、ここ 2 週間股関節や脚を持ち上げることができなかった。Day 104 には、足を上げ下げすることはできたが、膝や股関節を曲げることができず、RLE の軽度の疼痛とピリピリ感を訴えた。膝及びアキレス腱の反射消失、RLE の筋緊張低下並びに中後側股関節、大腿内側及び腓腹内側における冷感の低下があった。転倒防止のため歩行器を使用して移動していた。MRI 検査で、多段階の椎間板ヘルニアが広範にわたって認められた。脱力を伴う帯状疱疹後神経根炎と診断された。しかし、腰仙骨神経叢へのリンパ腫浸潤の可能性を除外することはできなかった。筋電図では、末梢性ニューロパチーが認められた（実施日不明）。ガバペンチンの投与量を増加した。その後、理学療法を実施した。また、入院時、以前の憩室炎の時のように排便のたびに増加する出血が認められていた。CT 検査で、不変の腹部リンパ腫瘤及び不変の腸ループの肥厚が認められた。ナプロキセンを中止し、濃厚赤血球を 2 単位輸血した。Day 103、白血球数は 4.3、ヘモグロビンは 9.5、ヘマトクリットは 26.8、血小板数は

169（単位は未報告）であった。Day 104 に実施した結腸内視鏡検査で、憩室が左結腸では広範囲に、横行結腸中部では散在性に認められた。ヘモグロビンは 8.2、ヘマトクリットは 24.7 であった。治験責任医師は、末梢性ニューロパチーと BR 療法との因果関係を関連なし、直腸出血と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 112 に末梢性ニューロパチーの重症度は非重篤の Grade 2 に変更となり、Day 232 に患者は後遺症もなく回復した。末梢性ニューロパチーと BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 105 に直腸出血の重症度は非重篤の Grade 2 の事象に変更となり、Day 110 に患者は後遺症もなく回復した。直腸出血と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 122 に、重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症のため再入院した。悪寒並びに自宅で 101°F 及び入院時 100.1°F の発熱（それぞれ 100°F 及び 100.4°F とも報告された）があり、心拍数は 100 回/分であった。患者によると咳嗽、喀痰喀出、下痢及び発疹はなかった。胸部 X 線検査で、両肺底部に無気肺又は瘢痕に関連する線状陰影が認められた。好中球絶対数（ANC）は 1.196、白血球数は 2.3（基準範囲 3.5～11）、ヘモグロビンは 10.2 g/dL（基準範囲 13.1～17.3 g/dL）、ヘマトクリットは 29.8%（29%との報告もあり）（基準範囲 39.8%～50.2%）であった。ドリペネム、バンコマイシンなどを投与した。翌日、ANC は 0.855（0.84 との報告もあり）、白血球数は 1.5 に減少し、ヘモグロビンは 9.3 g/dL、ヘマトクリットは 26.5 であった。Day 124、ANC は 0.986、白血球数は 1.7、ヘマトクリットは 26.5%、ヘモグロビンは 9 g/dL、体温は正常、血液培養は陰性であった。患者は発熱性好中球減少症から回復し、退院した。Day 127 の ANC は 1.28 であった。Day 129 の時点で、患者は平熱であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症と 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 232 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006603
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：注入に伴う反応

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳白人女性（患者番号：006603）であった。既往歴にはニコチン使用、黒いタール便、クレアチニン増加並びに頚部及び鼠径部のリンパ節腫大があった。合併症には不安、疲労、高血圧、僧帽弁狭窄症、心嚢液貯留、呼吸困難、体重減少、子宮摘出、腹痛、頭痛、寝汗、そう痒及び貧血があった。併用薬には高血圧に対するメトプロロールコハク酸塩、不安に対するアルプラゾラム、頭痛に対するパラセタモール、呼吸困難に対するサルブタモール、混合性貧血に対する鉄多糖複合体、鉄剤使用による胃刺激予防としてのデクスランソプラゾール、腹痛に対するイブプロフェン、腹痛に対するオキシコドン・アセトアミノフェン合剤、禁煙に対するバレニクリン酒石酸塩、呼吸困難に対するサルブタモール、入院中の逆流予防としてエソメプラゾールマグネシウム、補液としての塩化ナトリウム、骨髄生検時の不安予防としてのロラゼパム及び骨髄生検前投薬としてのモルヒネがあった。20[redacted]年 4 月 21 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 1、リツキシマブ投与中に呼吸困難、そう痒及び潮紅が発現した。リツキシマブを中止した。重篤な有害事象である Grade 3 の注入に伴う反応（医師記載名：リツキシマブに対する急性の注入反応（人工呼吸による補助を必要としなかった））と考えられた。急速静注にてジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを投与した。症状は軽快し、リツキシマブ投与を再開した。再開の約 2 時間後に、潮紅、眼のそう痒、及び灼熱感が認められた。再びリツキシマブ投与を中断し、急速静注にてジフェンヒドラミンを投与した。患者は以前の呼吸困難から回復し、酸素療法を中止した（酸素療法の開始日は未報告）。管理環境でリツキシマブ投与を継続するため入院した。リツキシマブ投与を再開した。そう痒に対してジフェンヒドラミンを追加投与した。リツキシマブ注入を問題なく継続した。リツキシマブ投与終了後、シクロホスファミド及びビンクリスチンも問題なく投与された。Day 2、ヘモグロビンが 8.8～7.1 まで減

少し、投与後の処置として計画していた通り、2 単位の輸血を行った。自宅に退院した。治験責任医師は、注入反応と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。Day 2 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 126 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006609
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：左室機能不全

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：006609）であった。既往歴には寝汗、呼吸困難、胆嚢疾患、腎結石症、脳血管発作、発作、回転性めまい及び右頚部リンパ節の疼痛があった。合併症には不安、疲労、喫煙タバコ使用、大動脈狭窄、人工弁置換で治療した心臓弁膜症、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高血圧、左心房異常、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、胸水、胸やけ、錯乱、頭痛、日光性角化症及び脂質異常症があった。併用薬には脂質異常症に対するロスバスタチンカルシウム及びフェノフィブラート、心臓発作予防としてのアセチルサリチル酸、副鼻腔うっ血に対するロラタジン、高血圧に対するアテノロール及びリシノプリル、心臓手術後の血液凝固を減らすクロピドグレル、不安に対するロラゼパム、胸やけに対するファモチジン及びスクラルファート、回転性めまい予防としてのメクロジン並びに心不全予防としてのフロセミドがあった。20[redacted]年 1 月 11 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 2 に実施した心電図検査で、非重篤の Grade 1 のＱＴ延長が発現し、患者は回復しなかった。ＱＴ延長と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 4、労作性呼吸困難及び 2 日に及ぶ Grade 1 の乾性咳嗽のため救急治療室を受診した。身体的診察で、呼吸音の減弱及び右肺底の断続性ラ音が認められ、心拍数は 50 回/分、血圧は 135/60 mm Hg であった。X 線検査で既存の右肺底胸水の増加が認められ、硬化像を伴っていた。B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 4,922（基準範囲<100）であった。うっ血性心不全（有害事象として報告されなかった）及び重篤な有害事象である Grade 3 の左室機能不全（医師記載名：急性左室収縮機能障害）の診断にて入院した。この事象の前にフロセミドを減量していたことが判明し、フロセミドを投与した。Day 6 の胸部Ｘ線検査で､心拡大及び末梢肺血管の軽度怒張が認められた｡Day 7 の BNP は 2,222 であった。患者は Day 7 に有害事象である左室機能不全から後遺症もなく回復し、Day 158 に咳嗽から回復した。咳嗽と治験薬との因果関係を関連なし、左室機能不全と治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

Day 77、重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎及び非重篤の Grade 1 のうっ血性心不全のため救急部を受診した。呼吸困難、約 10 日間持続し悪化した湿性咳嗽、99.9° F の発熱、（以前は 103° F）、寝汗、悪寒、疲労及び 1 カ月での 13 ポンドの体重減少の症状があった。鼻カニューレからの 2L の酸素投与で、当初の酸素飽和度は 95%であったが、その後、93%まで低下した。身体的診察で、左肺での低音性連続性ラ音増加を伴う両肺の低音性連続性ラ音及び胸骨右上縁での 2/6 の収縮期性心雑音が認められた。胸部Ｘ線検査で、持続性の右側胸水、及び肺炎の可能性が認められた。白血球数は 15×103/μＬ（基準範囲 3.5～11×103/μＬ）、血中尿素窒素（BUN）は 1,744（基準範囲<100）（単位は未報告）であった。酸素、アルブテロール・イプラトロピウム合剤、フロセミド、バンコマイシン、アジスロ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。翌日、患者は肺炎から回復したが、うっ血性心不全からは回復しなかった。Day 78 に計画されていた BR 療法を延期した。Day 78 に、患者は、医師の忠告に反して退院した。経口抗生物質投与を継続した。肺炎と治験薬との因果関係を関連あるかもしれない、うっ血性心不全と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。Day 85 に、患者の体調は治験薬を継続可能な程度に良好であると評価された。

Day 142 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006610
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：血尿、尿閉、腹水

本患者は非ホジキンリンパ腫の 3[redacted]歳白人女性（患者番号：006610）であった。既往歴には側腹部痛、胃食道逆流性疾患及び排尿困難があった。合併症には腓腹の下肢痛、血尿、尿閉、腹水、便秘、心窩部痛、高血圧、左腎無形成、間欠性腎結石症、頻尿、うつ病及び糖尿病があった。併用薬には高血圧に対するアテノロール、糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩、うつ病に対するフルオキセチン、禁煙に対する経皮的ニコチン及び心窩部痛に対するヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤があった。

20[redacted]年 3 月 9 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 10 に、重篤な有害事象である Grade 2 の血尿、Grade 2 の尿閉及び Grade 3 の腹水増加のため入院した（すべて治験薬と関連なしと判断）。クレアチニンのわずかな増加が認められた。尿路感染症の可能性があったため、輸液及びシプロフロキサシンを投与した。穿刺により 4L の腹水を排出した。その後尿量は増加した。体液貯留は新たに発現しなかった。患者は Day 12 に血尿及び尿閉から、Day 13 に腹水から後遺症もなく回復した。142 日間の BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006612
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：低血圧、腎尿細管壊死、感染、急性腎不全、失神、第一度房室ブロック、薬物過敏症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳白人男性（患者番号：006612）であった。既往歴には限局性前立腺癌及び前立腺摘除があった。合併症には疲労、時折の汗、体重減少、高血圧、胃食道逆流性疾患、安静時振戦を伴うパーキンソン病、睡眠時無呼吸、脂質異常症、白血球増加症及び両側感音難聴があった。併用薬には高血圧に対するメトプロロール及びヒドロクロロチアジド、凝血予防としてアセチルサリチル酸、腫瘍崩壊症候群予防としてアロプリノール、パーキンソン病に対するセレギリン、プラミペキソール二塩酸塩及びレボドパ・カルビドパ合剤があった。20[redacted]年 5 月 26 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 29 に、悪心、息切れ、下痢、胸痛、背部痛及び頭部ふらふら感などの非重篤のリツキシマブに対する反応が認められた（有害事象として報告されなかった）。白血球数は 5.3×103/μL（基準範囲は未報告）であった。ジフェンヒドラミンを投与し、BR 投与を終了した。Day 30、頭部ふらふら感、胸痛、触知可能な血圧 58/30 mm Hg、尿酸 9.1 及び白血球数 19.3×103/μL にて受診した。心筋マーカーは陰性であった。輸液を急速投与したところ、血圧は 68/34 mm Hg まで上昇した。患者は Grade 3 の低血圧、Grade 3 の急性腎不全（医師記載名：非乏尿性急性腎不全）、Grade 3 の腎尿細管壊死及び Grade 4 の感染（医師記載名：ANC［好中球絶対数］正常で、特に培養で増殖が認められない感染）のため入院した。ラスブリカーゼ、ドリペネム及びバンコマイシンを投与した。ベンダムスチンによる腎毒性は報告されておらず、また腎臓超音波検査でも水腎症は認められなかった。翌日の臨床検査の結果は、血中尿素窒素（BUN）55 mg/dL（基準範囲 8～26 mg/dL）、クレアチニン 4.6 mg/dL（ベースライン時 1.0～1.3 mg/dL）、リン 4.3 mg/dL（基準範囲 2.4～4.7 mg/dL）及び推算糸球体濾過量 13 mL/分（基準範囲>59 mL/分）であった。尿検査の結果は、クレアチニン 80 mg/dL、蛋白 45 mg/dL、ナトリウム 53 mmol/L 及び尿素窒素 453 mg/dL であった。他の関連所見はアルブミン電気泳動 2.8 g/dL（基準範囲 3.2～4.4 g/dL）、総タンパク電気泳動 5.0 及び尿酸電気泳動 4.9 であった。軽度の血尿と蛋白尿が認められた。泌尿器科医によると、リツキシマブに誘発された低血圧に続発し、虚血性急性腎尿細

管壊死を併発した急性腎損傷であった。感染に関しては、特に培養で増殖が認められなかった。低血圧及び感染と治験薬との因果関係を関連あるかもしれない、腎尿細管壊死及び腎不全と治験薬との因果関係を明らかに関連があると判断した。患者は Day 32 に低血圧から、Day 34 に腎尿細管壊死及び感染から、Day 46 に腎不全から後遺症もなく回復した。

Day 46 に、浮動性めまい及び尿失禁の症状を伴う前失神症状が発現した。救急医療チーム到着時には、意識の消失と回復を繰り返していた。また、収縮期血圧が 70 mm Hg と低血圧であり、軽度の悪心が認められたが、嘔吐、胸痛及び息切れは認められなかった。患者によると、最近食事を摂取していなかった。救急科では発汗していたが正常血圧であった。失神及び持続した不応答性のため、入院した。心電図検査の結果、洞調律であり、心拍数は 63 回/分であった。第一度房室ブロック（重篤な有害事象である Grade 2 の第一度房室ブロック）が新たに認められた。超音波検査で、心臓活動は正常で、心嚢液貯留は認められなかった。胸部 X 線検査で浅い吸息が認められ、関連する気管支肺胞のクラウディングを伴っていた。また、肺水腫の徴候を伴わない不変の心拡大及び不変の肺底陰影が認められた。血液量減少症と脱水によってひきおこされた重篤な有害事象である Grade 3 の失神と判断した。輸液を投与し、血圧に対する薬剤及びメトプロロールの投与を延期した。静注補液後、収縮期血圧は 110 mm Hg まで上昇した。血圧は安定し、Day 47 に患者は失神から後遺症もなく回復した。Day 194 に、患者は第一度房室ブロックから後遺症もなく回復した。両方の重篤な有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

Day 57、重篤な有害事象である Grade 3 の薬物過敏症（医師記載名：リツキサンに対するアレルギー反応）のため入院し、低血圧状態であった。BR 療法は、予定通り終了した。Day 59 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。事象とベンダムスチンとの因果関係を関連なし、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。

Day 142 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：006613
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：非心臓性胸痛、好中球減少症、左脚ブロック、心電図 QT 延長

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳女性（患者番号：006613）であった。既往歴には発熱、胆嚢疾患、間欠性の悪心、両側卵管卵巣摘除、子宮摘出、卵管結紮、糖尿病網膜症、核硬化症性白内障及び高眼圧症があった。合併症には後頚部の嚢胞、疲労、寝汗、体重減少、高血圧、呼吸困難、腹圧及び腫脹、便秘、食欲減退、胃食道逆流性疾患（GERD）、間欠性の悪心、うつ病、2 型糖尿病、高コレステロール血症、時折の下肢浮腫、時折の下痢及び毛包炎があった。併用薬には糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩、うつ病に対する臭化水素酸シタロプラム、高血圧に対するヒドロクロロチアジド・トリアムテレン合剤、糖尿病に対するインスリンデテミル、不安に対するロラゼパム、GERD に対する炭酸カルシウム並びに悪心予防としてオンダンセトロン及びプロメタジンがあった。20[redacted]年 6 月 9 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 69、呼吸困難と悪心の症状を伴う、非心臓性でありペインスケールで 7/10 の非放散性の胸部鈍痛が発現した。胸痛は 30 分間持続し、その後治療なしで回復した。重篤な有害事象である Grade 2 の非心臓性胸痛と考えられた。翌日、心電図検査の結果から、重篤な有害事象である Grade 2 の左脚ブロック（医師記載名：左脚前枝ブロック）及び Grade 2 の心電図 QT 延長と診断された。胸部 X 線検査で、心肺疾患の徴候は認められなかった。トロポニンは 0.010×3 ng/mL（基準範囲<0.030×3 ng/mL）、心筋クレアチンキナーゼ（CKMB）は 1.1 ng/mL（基準範囲<6.4 ng/mL）、クレアチニンキナーゼは 14 IU/L（基準範囲 24～170 IU/L）、CK-MB インデックスは 7.9%（基準範囲 0.0～5%）であった。また、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少症が発現した。好中球絶対数（ANC）は 700（基準範囲 1,500～7,700［単位は未報告］）で、白血球数は 1.4×103/μL（基準範囲 3.5～11.0×103/μL）であった。入院となり、モルヒネ、アセチルサ

リチル酸、酸素 2L 及びニトログリセリンを投与した。Day 71 に患者は非心臓性胸痛から後遺症もなく回復し、退院した。また、他の事象に関しても患者は Day 77 に好中球減少から、Day 187 に左脚ブロック及び QT 延長から後遺症もなく回復した。すべての事象と 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 105 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：007401
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：心房細動

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人女性（患者番号：007401）であった。既往歴はなかった。合併症には高血圧、発作性心房細動、慢性閉塞性肺疾患、胸やけ、過活動性膀胱、閉経後、両膝関節炎、変性関節疾患、不安、不眠症及び高コレステロール血症があった。併用薬には過活動性膀胱に対するトルテロジン L 酒石酸塩、不安に対するロラゼパム、高血圧に対するジルチアゼム、高コレステロール血症に対するシンバスタチン、両膝関節炎に対するヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤、不眠症に対するゾルピデム酒石酸塩及び心疾患予防としてアセチルサリチル酸があった。20[redacted]年 9 月 2 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

第 4 サイクルを開始する予定であった Day 64 に、心電図検査で頻脈性心房細動が認められ、重篤な有害事象である Grade 3 の心房細動（医師記載名：発作性心房細動発現）のため入院した。血栓予防としてのワーファリンナトリウムなどを投与し、R-CVP 療法を延期した。治験責任医師は、心房細動と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 65 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。

Day 139 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：015501
治験薬：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（R-CHOP）
重篤な有害事象：歯感染、好中球減少症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：015501）であった。既往歴には CABG（冠動脈バイパス移植）、胆嚢切除、軽度腎機能不全及び高血糖があった。合併症には疲労、冠動脈疾患、高血圧、腹痛、慢性便秘、十二指腸潰瘍、痔核、悪心、頻尿、椎間板変性疾患、頭痛、高コレステロール血症、食欲不振、体重減少、β２ミクログロブリン増加、白血球数増加、リンパ節症及び慢性上顎洞炎があった。併用薬には冠動脈疾患に対するアセチルサリチル酸及びイソソルビド、高脂血症に対するシンバスタチン・エゼチミブ合剤、高血圧に対するラベタロール、リシノプリル及びアリスキレン、潰瘍に対するオメプラゾールマグネシウム並びに悪心に対する塩酸オンダンセトロン及びプロクロルペラジンがあった。20[redacted]年 7 月 15 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 15 に、102° F 超の発熱を伴う右上顎歯感染が発現し、経口モキシフロキサシンを投与した。重篤な有害事象である Grade 4 の歯感染（医師記載名：歯感染に関連する歯の敗血症）と考えられた。感染に対するモキシフロキサシン塩酸塩及びフェノキシメチルペニシリンカリウム、疼痛に対するペチジン及びヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤などを投与した。同日夜、患者は「全身の調子が悪い」と訴え、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少及び 99° F の発熱のため入院した。中等度の疼痛、悪心、皮膚乾燥を伴う軽度の脱水、皮膚ツルゴール低下及び筋肉量低下が認められた。白血球数は 3,900（単位は未報告）、好中球絶対数（ANC）は 130 で

あった。フェノキシメチルペニシリンカリウムを追加投与した。患者によると、翌朝に体調はかなり改善し、帰宅して外来での治療が可能とのことであった。白血球数は 5,200、ANC は 570 であった。退院した。治験責任医師は、歯の敗血症及び好中球減少症とリツキシマブ及びプレドニゾンとの因果関係を関連あるかもしれない、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との因果関係をたぶん関連ありと判断した。患者は Day 16 に歯感染から、Day 22 に好中球減少症から後遺症もなく回復した(ANC は 3,700 であった)。疾患進行は認められず、Day 107 にリンパ腫レジメン（ベンダムスチン）を新たに開始するため、治験を中止した。
Day 411 に死亡したが死因は不明であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：015503
治験薬：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（R-CVP）
重篤な有害事象：肺炎

本患者はマントル細胞リンパ腫の 8[redacted]歳白人女性（患者番号：015503）であった。既往歴には子宮脱に対する子宮摘出、閉経後及び甲状腺摘除があった。合併症には高血圧、Grade 1 の変形性関節症、骨減少症、右股関節滑液包炎、甲状腺機能低下症並びにシプロフロキサシン、ペニシリン及びサルファ剤に対するアレルギーがあった。併用薬には甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム、骨減少症に対するアレンドロン酸ナトリウム及び高血圧に対するオルメサルタンメドキソミル・ヒドロクロロチアジド合剤があった。20[redacted]年 11 月 17 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 11、評価並びに悪心、嘔吐、腹痛及び下痢の治療のために入院した。患者はかなりの量の麻薬を服用していた。酸素飽和度は 92%であった。胸部 X 線検査で、少量の胸水増加を伴う、重篤な有害事象である重度の Grade 3 の右肺下葉肺炎が認められた。レボフロキサシン、クリンダマイシンなどを投与した。肺専門医コンサルトの結果、誤嚥性肺炎などの所見が認められた。Day 15、カリウムは 3.5 mmol/L、ナトリウムは 135 mmol/L（基準範囲 136～144 mmol/L）、白血球数は 17.0 k/cu mm であった。同日の胸部 X 線検査で顕著な改善が認められ、翌日退院した。Day 35 に患者は肺炎から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、肺炎と R-CVP 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 77 に患者の決断により R-CVP 療法を中止した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：015516
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
重篤な有害事象：間質性肺疾患

本患者は非ホジキンリンパ腫の 7[redacted]歳白人女性（患者番号：015516）であった。既往歴には扁桃炎、卵管結紮及び帯状疱疹があった。合併症には心房細動、胸痛、高血圧、GERD（胃食道逆流性疾患）、閉経後、疲労、高コレステロール血症、貧血及び Grade 3 の血小板減少症があった。併用薬には高コレステロール血症に対するニコチン酸、高血圧に対するメトプロロールコハク酸塩、GERD に対するパントプラゾールナトリウム及び推定された免疫性血小板減少性紫斑病の予防としてのプレドニゾンがあった。20[redacted]年 12 月 16 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 86 に疲労が発現し始め、Day 87 には悪心及び息切れを伴う 103° F の発熱が認められた。Day 89 に、発熱、悪寒、湿性咳嗽（医師記載名：軽度の喀痰喀出を伴う咳嗽）、労作性呼吸困難、下痢及び食欲不振の症状を伴う重篤な有害事象である Grade 3 の間質性肺疾患（医師記載名：両側非定型間質性肺炎）が発現し、入院した。酸素飽和度は酸素吸入なしで 80%、体温は 102.2° F、脈拍は 110 回/分であった。また、悪寒及び悪心の症状が認められた。胸部 X 線検査で間質性