肺炎が確認された。鼻カニューレから酸素吸入し、レボフロキサシン及び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。患者のグルココルチコイドの長期使用を考慮すると、間質性肺疾患はニューモシスチス感染などが原因の感染性である可能性が高く、炎症性又は化学療法関連である可能性は低かった。Day 106 に患者は事象から後遺症もなく回復した。事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。
Day 142 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：015707
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：小腸閉塞

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：015707）であった。既往歴にはポート留置、偶発性の転倒後の肘手術及び腸間膜リンパ節炎があった。合併症には手根管、間欠性の腹部仙痛、腹痛、下痢、放屁及び悪心があった。併用薬には尿酸の予防としてアロプリノール、腹部仙痛に対するジサイクロミン及び腹痛に対するオピオイドがあった。20[redacted]年 3 月 15 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
非重篤事象で Grade 2 の腹痛の悪化（Day 2）、便秘（Day 3）及び悪心の悪化（Day 3）が認められた。治験薬と関連なしと判断された腹痛は Day 2 に Grade 1 と改訂された。患者は便秘から回復しなかった。Day 183 に患者は悪心から後遺症もなく回復した。両事象と治験薬との因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 156 に BR 療法を終了した。
Day 168 に、重篤な有害事象である Grade 3 の小腸閉塞のため入院した。悪心及び臍周囲の急性腹部疝痛の症状を伴っていた。患者によると、化学療法開始数カ月前にも同様の疼痛発作が発現していた。CT 検査所見は小腸閉塞と一致しており、また腹部中央で複数の隆起性の腸間膜リンパ節周辺に区域性の腸間膜脂肪織濃度上昇が認められた。小腸閉塞はおそらくリンパ腫に続発していると考えられた。経鼻胃管の使用を開始した。Day 170 に患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は、小腸閉塞と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。また、治験責任医師は、併用薬の鎮痛剤が小腸閉塞に影響した可能性もあるとした。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：016001
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：発熱性好中球減少症

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：016001）であった。合併症には高血圧、カンジダ症及び高脂血症があった。併用薬には高血圧に対するオルメサルタンメドキソミル及び高脂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 8 月 20 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 27 に、非重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。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なしと判断した。Day 29 に患者は発熱性好中球減少症から後遺症もなく回復した。Day 57 及び 58 に、好中球減少症に対してフィルグラスティムを投与した。Day 70 に、約 2 日間の発熱の後に発現した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。救急治療室入室時は、最高 102.7° F の発熱があり、白血球数 0.7、ヘモグロビン 7.6、リンパ球絶対数 0.1（基準範囲 1.0～4.8）及び好中球絶対数（ANC）0.4（基準範囲 1.5～7.5）（単位は未報告）と好中球減少状態であった。その後の臨床検査結果は、カリウム 3.4（基準範囲 3.5～5.0）、白血球数 0.9（基準範囲 4.4～10.5）、ヘモグロビン 7.7（基準範囲 12.6～16.7）、好中球数 41.0（基準範囲 50.0～70.0）、リンパ球数 11.0（基準範囲 20.5～

45.0）及び ANC0.4（基準範囲 1.5～7.5）（単位は未報告）であった。また、非重篤の有害事象である Grade 2 のサイトメガロウイルス感染及び Grade 3 の口内炎が認められた。セフェピム、バンコマイシン、抗ウイルス薬、フィルグラスティムなどを投与し、輸血を行った。治験責任医師は、発熱性好中球減少症とベンダムスチンとの因果関係を明らかに関連あり、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。Day 75 に、ANC は 9.8、ヘモグロビンは 11.3、リンパ球数は 2.0、好中球数は 59.0、白血球数は 16.6 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。治験薬の投与量を減量した。

Day 89 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱性好中球減少症のため再入院した。体温は 99.2° F であり、好中球減少、貧血及び血小板減少状態であった。フィルグラスティム、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、輸液などを投与した。胸部 X 線検査で、右上葉において線状浸潤影が新たに認められ、肺炎というよりはむしろ無気肺の所見のようであった。ヘモグロビンは 10.4、ヘマトクリットは 30.3、白血球数は 2.3、好中球数は 41.0 であった。Day 97 に患者は重篤な有害事象である発熱性好中球減少症から後遺症もなく回復した。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なしと判断した。

Day 202 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020003
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：好中球減少症、発熱性好中球減少症

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：020003）であった。合併症には疲労、寝汗、体重減少、高血圧、咳嗽、呼吸困難、便秘、排尿躊躇及び灼熱痛、甲状腺機能低下症、そう痒性皮疹、食欲不振、貧血及び聴力低下があった。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及び腫瘍崩壊症候群予防としてのアロプリノールがあった。20[redacted]年 10 月 21 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

第 3 サイクル及び第 4 サイクルに好中球減少症予防として顆粒球コロニー刺激因子を投与した（第 4 サイクルは 2 週間延期した）。Day 133 に、非重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少症が発現した。Day 135、発熱（39.7° C）、悪寒（chills）、悪寒（rigor）、咽喉痛及び鼻漏のため救急治療室を受診した。Day 136 の好中球絶対数（ANC）は 0.1×109/L（基準範囲 1.5～8.5×109/L）であり、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。Day 138 に、好酸球数は 0.15（基準範囲 0.00～0.07）、リンパ球数は 0.5×109/L（基準範囲 0.9～5.0×109/L）、平均赤血球ヘモグロビンは 34.4 pg（基準範囲 27.0～31.0 pg）、単核細胞は 0.20（基準範囲 0.03～0.09）、ANC は 0.09（基準範囲 0.40～0.74）、好中球数は 0.1×109/L（基準範囲 1.9～8.0×109/L）、血小板数は 123×109/L（基準範囲 150～400×109/L）、赤血球数は 3.28×1012/L（基準範囲 4.70～6.10×1012/L）、白血球数は 1.1×109/L（基準範囲 4.8～10.8×109/L）であった。メロペネムなどを投与した。第 5 サイクルの BR 療法を延期した。治験責任医師は、好中球減少症とベンダムスチンとの因果関係を明らかに関連あり、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。Day 143 に患者は事象から後遺症を残して回復し、退院した。2 週間の遅延のため治験薬の投与量を減量した。

Day 149、5 サイクルの BR 療法を終了した。好中球減少症による 2 週間超の遅延のため投与量を 2 回減量しており、治験実施計画書ではこれ以上減量することを認めておらず、以降の BR 療法を中止した。Day 232、BR 療法最終投与約 12 週間後、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少症（医師記載名：遅延性好中球減少症）が発現した。その後の血液検査の結果、白血球数及び ANC は減少し続けており、Day 239 に ANC は最低値（0.3×109/L）となった。Day 241、骨髄生検でリンパ腫及び骨髄異形成症候群は認められなかった。治験責任医師は、好中球減少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。リツキシマブ維持療法を開始した。Day 281 に非重篤の Grade 3、Day 308

に Grade 1 と事象分類を修正した。Day 413 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 454、BR 療法最終投与約 10 カ月後、ANC は 0.1×109/L まで減少し、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少症として報告された。患者によると体調は良好であったが、Day 251 より口唇潰瘍が認められた。最初のリツキシマブ維持量投与前には患者は好中球減少症から回復しており、投与後に好中球減少症が再発したため、治験責任医師は、再発性好中球減少症とリツキシマブとの因果関係をたぶん関連あり（リツキシマブが遅延性好中球減少症を誘発）と判断したが、BR 療法による遅延性の骨髄毒性も否定できなかった。Day 469 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020005
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：肺炎、肺塞栓症

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：020005）であった。既往歴には高血圧、腹部膨満、虫垂切除、ヘルニア修復、胃痛、尿路感染、関節痛及び頭痛があった。合併症には高血圧があった。治験開始時の併用薬はなかった。20[redacted] 年 11 月 24 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 158 に、特に横になって深呼吸した時に左上腹部痛及び悪心が発現した。翌日、重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎及び Grade 4 肺塞栓症のため入院し、また膵炎が疑われた。CT 肺血管造影検査で、右肺下葉に区域性の肺塞栓症が認められた。また、肺炎と一致する硬化が左下葉に認められ、両下葉の亜区域性の無気肺を伴っていた。複数のリンパ節腫瘤の増大を伴う顕著な疾患進行が認められた。臨床検査の結果、D ダイマー陽性、リパーゼ 3,064 U/L（基準範囲 114～286 U/L）、白血球数正常、好中球数及び血小板数のわずかな上昇が認められた。Day 160、リパーゼは 646 U/L と減少した。Day 161、腹部 CT 検査で、総合的なアデノパシーの悪化が認められた。広範囲の腸間膜浸潤を伴っており、浸潤は膵臓を覆い、膵臓にも達していた。脾腫も認められた。ドキシサイクリン、エノキサパリンナトリウム、ワーファリンなどを投与した。Day 162 に患者は肺炎から後遺症もなく回復し、退院した。Day 288 に患者は肺塞栓から回復したが後遺症が残った。治験責任医師は、事象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。
Day 169 に BR 療法を終了したが、Day 288 に疾患進行のため死亡した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020007
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：好中球減少症

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：020007）であった。既往歴には子宮摘出があった。合併症には喘息、挫傷、食事療法管理の糖尿病及び高コレステロール血症があった。併用薬には喘息に対するテルブタリン硫酸塩及びブデソニド並びに高脂血症に対するアトルバスタチンカルシウムがあった。20[redacted] 年 11 月 26 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 77、第 3 サイクルのベンダムスチン最終投与 20 日後、重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症（医師記載名：遷延性の好中球減少症）が発現した。好中球絶対数が低過ぎたため（<1,000、単位は未報告）、次のサイクルの投与を延期した。Day 113 に、顆粒球コロニー刺激因子の投与と共に治験療法を開始した。治験責任医師は、好中球減少症とベンダムスチンとの因果関係を明らかに関連あり、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。Day 118 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。

Day 120 に、治験実施計画書に従い、BR 療法を減量して再開した。Day 267 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020009
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：心筋梗塞、高血糖

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：020009）であった。既往歴には全身脱力、心筋梗塞、呼吸困難、乾性咳嗽、胆嚢摘出及び失神があった。合併症には高血圧、虚血性心疾患、僧帽弁逆流、変形性関節症、認知障害、2 型糖尿病、高コレステロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カルシウム血症及び低ナトリウム血症があった。併用薬には高血圧に対するラミプリル及びメトプロロール酒石酸塩、心筋梗塞予防としてアセチルサリチル酸、コレステロール高値に対するロスバスタチンカルシウム、糖尿病に対するヒトイソフェンインスリン注射及びヒトインスリン（遺伝子組換え）、認知障害及びビタミン B12 欠損症に対するシアノコバラミン、悪心予防として塩酸メトクロプラミド及び腫瘍崩壊症候群予防に対するアロプリノールがあった。20[redacted]年 1 月 27 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 2 に、発熱があり、肺炎の暫定診断にて入院した。心電図変化及びトロポニン値上昇に基づき、診断を重篤な有害事象である Grade 4 の心筋梗塞（非ＳＴ上昇型）へと変更した。Day 2 の心電図検査で、洞性不整脈（孤立性心室性期外収縮及び孤立性心房性期外収縮）を伴う洞調律及び第一度心ブロックが認められた。ST 波及び T 波異常から前壁虚血イベントが疑われた。Day 3 の心エコー検査で、軽度の左心房拡張、大動脈弁硬化症、中等度から重度の僧帽弁逆流（逆流弁口 0.22 cm2、逆流量 38 cc）、偏心性の後方への僧帽弁逆流ジェット、両僧帽弁逸脱及び僧帽弁前尖逸脱が認められた。また、左心室充満圧上昇もあった。正面と側面の胸部 X 線検査で、
少量から中等量の右側胸水及び関連する右肺底の無気肺が認められ、肺炎又は基礎悪性疾患の可能性は否定できなかった。Day 6 の運動負荷テストで、安静時の高血圧及び非特異的 ST-T 変化が認められ、心機能分類クラス IV であった。疲労のため早めにテストを中止した。クロピドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸、フォンダパリヌクスナトリウムなどを投与した。入院中、無症状であった。退院要約によると、急性冠動脈症候群の診断にて入院していた。治験責任医師は、急性心筋梗塞の事象とリツキシマブ及びシクロホスファミドとの因果関係を関連あるかもしれない、ビンクリスチン及び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。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 22、第 1 サイクルの投与後に発現した心筋梗塞のため、家族の希望により第 2 サイクル目の化学療法の後、経過観察のため一晩入院した。血糖値は 42.2 mmol/L であった。重篤な有害事象である Grade 4 の高血糖悪化と考えられた。翌日の血糖値は 22.0 mmol/L であった（化学療法以前の範囲内）。患者は事象から後遺症もなく回復した。インスリン治療の変更などをおこなった。治験責任医師は、高血糖とプレドニゾンとの因果関係を明らかに関連ありと判断した。
Day 190 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020010
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：薬物過敏症、肺炎

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：020010）であった。既往歴には胸膜穿刺、左耳からの嚢胞切除、左頭皮からの嚢胞切除及び扁桃摘出があった。合併症には左脚の静脈瘤及び右腕筋破裂があった。併用薬はなかった。20[redacted]年 2 月 23 日にオープン試験での BR

療法を開始した。

非重篤な有害事象である Grade 1 の上気道感染（Day 1～4）、Grade 3 の肺炎（Day 11～17）、Grade 1 の呼吸困難（Day 26 から未回復）及び Grade 2 の胸水（Day 30 から未回復）が発現した。Day 37 に、リツキシマブ注入中、悪寒を伴う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/過敏症）が発現した（第 2 サイクル 1 日目）。ベンダムスチンは第 2 サイクルでは投与されていなかった。リツキシマブ注入を中止した。ジフェンヒドラミン、オンダンセトロン、メペリジンなどを投与した。

傾眠であることを憂慮し、一晩入院した。入院中に残りのリツキシマブを投与し、その後ベンダムスチンを投与する予定であった。体温は 38.4° C で、液体の吐瀉物を嘔吐していた。輸液などを投与した。しかし、胸部 X 線検査で胸水悪化が認められた（ベースライン時に既存であった）。胸腔穿刺で、漿液性滲出液が認められ、胸膜肺炎に続発し、リンパ腫及び副肺炎に関連していると考えられた。Day 38 に、重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎と診断された。抗生物質を投与し、BR 療法を延期した。Day 39 に患者は薬物過敏症から後遺症もなく回復した。Day 44、再びリツキシマブの投与を試みたが、他の反応があったため、全用量を投与しなかった。次の 2 日間はベンダムスチンを問題なく投与した。Day 47 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、薬物過敏症とベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。また、肺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た。Day 72 に第 3 サイクルの BR 療法のために入院し、約 17 時間かけてリツキシマブ全量を投与した。注入速度を上げた際、反応症状がやや認められた。

Day 184 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020014
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 6[redacted]歳白人女性（患者番号：020014）であった。既往歴には閉経後、高血圧、甲状腺機能低下症、高脂血症及び貧血があった。合併症には時々の発熱があった。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、高脂血症に対するフェノフィブラート、高血圧に対するペリンドプリル、発熱に対するパラセタモール及び貧血に対するフマル酸第一鉄があった。20[redacted]年 6 月 16 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 28 に、潮紅、低血圧及び悪寒を伴う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：リツキサンに関連する急性反応）のため入院した。ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、セチリジン、ヒドロコルチゾンなどを投与し、症状は軽減した。その後 38.5° C の発熱が発現し、リツキシマブの残量の投与を延期し、Day 30 に再検討するとした。また、ベンダムスチン投与はリツキシマブの残量投与後まで延期した。培養結果を待つ間、抗生物質の予防的投与を開始した。赤血球を輸血した。胸部 X 線検査で少量の両側胸水又は胸膜肥厚が認められた。Day 27 にヘモグロビンは 99 g/L であり、その後 73 g/L まで減少した（日付不明）。Day 29、血液培養は陰性であり、胸部 X 線検査ではわずかな胸水又は肥厚が認められた。Day 30 に、問題なくリツキシマブを投与した。前投薬にはジフェンヒドラミン、ラニチジン、ヒドロコルチゾン及びアセトアミノフェンがあった。5 時間後、注入速度を増加させる前に、予防的にジフェンヒドラミン及びラニチジンを投与した。最高速度 25 cc/時間で 9 時間 15 分かけて治験薬を投与した。2 時間後、発熱が発現し、その後回復した。

第 3 サイクルの間、BR 療法のために予防的に入院し、ジフェンヒドラミン、メペリジン、ラニチジン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾンを前投与した。4 時間後、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びラニチジンを再度投与し、10 時間に及ぶ治験薬投与の後、ジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを再度投与した。

治験薬投与中に、軽度の低血圧が認められた。その後、治験療法の各サイクルで入院するとし

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明らかに関連あり、ベンダムスチンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 73 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 182 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020102
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：赤芽球癆

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：020102）であった。既往歴には脂質異常症、良性右乳房嚢胞切除、CVA（脳血管発作）の原因となった右頚動脈解離、胸水、脳卒中から生じた発作及び閉経後があった。併用薬には高コレステロール血症に対するアトルバスタチン及び発作に対するフェニトインがあった。20[redacted]年 8 月 20 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 167 に BR 療法を終了した。同日、非重篤な有害事象である Grade 2 の労作性呼吸困難及び Grade 3 のヘモグロビン減少（68 g/L、基準範囲 115～155 g/L）が発現した。患者はそれぞれの事象から Day 168 と Day 174 に後遺症もなく回復した。Day 175、骨髄生検にて赤芽球癆と一致する赤血球前駆細胞の重度の減少又は消失が認められ、骨髄はほぼ低細胞性で顆粒球形成及び骨髄巨核球生成の中等度の減少を伴っていた。2～3 週間の間に 2 度の輸血を必要とした。Day 189、BR 療法終了約 3 週間後に、咳嗽に伴う息切れ、浮動性めまい及び胸痛を訴え、救急車にて救急治療室へ搬送された。重篤な有害事象である Grade 4 の赤芽球癆（医師記載名：遷延性赤血球無形成［重度の貧血］）のため入院した。血圧 108/48 mm Hg、体温 35.8° C、血小板数 159×109/L（基準範囲 125～400×109/L）、ヘモグロビン 62 g/L（基準範囲 115～155 g/L）、ヘマトクリット 0.170 L/L（基準範囲 0.350～0.450 L/L）、酸化ヘモグロビン 98%、過剰塩基 5.2 mmol/L、重炭酸塩 27 mmol/L、トロポニン<0.02 μg/L（基準値<0.04）、pCO2（二酸化炭素分圧）27 mm Hg、pH7.61、PO2（酸素分圧）119 mm Hg であった。胸部 X 線検査で、胸腔内の急性異常が認められた。酸素投与、3 度の輸血などを行った。Day 356 に患者は遷延性赤血球無形成から後遺症もなく回復した。輸血は不要となった。治験責任医師は、遷延性赤血球無形成と BR 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020302
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 5[redacted]歳アジア人女性（患者番号：020302）であった。既往歴には喘息、メニエール病及び真菌感染があった。合併症には閉経後、胸水、腹部膨満感、鼓腸、間欠性の両足部浮腫、甲状腺機能低下症及び頚部のそう痒性皮疹があった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 5 月 11 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 14 に、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症（104° F の発熱）のため入院した。当初、詳細不明の歯科疾患によるものと考えられた。白血球数は 2.4 g/L（基準範囲 4.0～11.0 g/L）、好中球数は 0.1 g/L（基準範囲 2.0～8.0 g/L）であった。フィルグラスティム、抗生物質などを投与した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症とシクロホスファミド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関連あるかもしれない、リツキシマブ及びビンクリスチンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 15 に退院し、白血球数は 13.0 g/L、好中球数は 8.5 g/L であった。Day 17 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 199 に R-CVP

療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020311
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：発熱性好中球減少症

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：020311）であった。既往歴には涙嚢炎があった。合併症には高血圧及び閉経があった。併用薬には高血圧に対するカンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド合剤があった。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 111 に、非重篤な有害事象である Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した。治験薬投与を中断し、Day 118 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。Day 161、重篤な有害事象である Grade 4 の発熱性好中球減少症（体温 100.6° F）が発現し、入院した。感染、下痢、または腹痛の症状は認められなかった。好中球数は 0.1 g/L（基準範囲は未報告）であった。フィルグラスティムを投与した。Day 162 に患者は発熱性好中球減少症から回復した。両方の発熱性好中球減少症と治験薬との因果関係を明らかに関連ありと判断した。
Day 149 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020314
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）（治験薬は未投与）
重篤な有害事象：低ナトリウム血症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳アジア人男性（患者番号：020314）であった。既往歴には閉塞性尿路疾患があった。合併症には徐脈、冠動脈疾患、高血圧、消化障害、再発性の良性前立腺肥大、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、痛風及び高コレステロール血症があった。併用薬には痛風に対するアロプリノール、高コレステロール血症に対するアトルバスタチン、特発性血小板減少性紫斑病に対するアザチオプリン、2 型糖尿病に対するメトホルミン、高血圧に対するニフェジピン、消化障害に対するラニチジン及び高血圧に対するテルミサルタンがあった。オープン試験で R-CVP 群に無作為に割り付けられたが、治験薬は投与されなかった。
20[redacted]年 3 月 10 日、軽度の錯乱及び脱力の症状があり、重篤な有害事象である Grade 4 の低ナトリウム血症のため入院した。ナトリウムは 118 mmol/L（基準範囲 135～145 mmol/L）、クロールは 83 mmol/L であった（基準範囲 95～107 mmol/L）。事象は抜歯後に発現し、経口摂取減少の原因となった。補液及び電解質補充などを実施した。治験薬を投与しなかったため、治験責任医師は、R-CVP 療法との因果関係を報告しなかった。＊同年 3 月 12 日に退院した。＊同年 3 月 21 日に患者は低ナトリウム血症から回復したが後遺症が残った。R-CVP 療法を実施しないまま、低ナトリウム血症のため治験を中止した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020602
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、低酸素症

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：020602）であった。既往歴には L4

～L5 椎間板ヘルニア、左足の間欠性のしびれ感及び激痛並びにヘルペスがあった。合併症には間欠性のパニック発作、胆嚢切除、胃食道逆流性疾患（GERD）、閉経、慢性背部痛、双極性障害、不眠症、2 型糖尿病、湿疹及び脂質異常症があった。併用薬は感冒症状に対するクラリスロマイシン、間欠性のパニック発作に対するアルプラゾラム、間欠性のパニック発作に対する塩酸セルトラリン、GERD に対するオメプラゾール、湿疹に対するフルオシノニド、骨の健康のための補助栄養食品としてカルシウム、ヘルペスに対するバラシクロビル塩酸塩、糖尿病に対するブドウ糖、糖尿病に対するメトホルミン、脂質異常症に対するアトルバスタチンカルシウム、慢性背部痛に対するジクロフェナクナトリウム、左側腹部痛に対するオピオイド、糖尿病に対するブドウ糖、糖尿病に対するメトホルミン及び不眠症に対するゾピクロンがあった。20[redacted]年 4 月 13 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 100 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱及び低酸素症並びに非重篤の Grade 1 の労作性呼吸困難及び Grade 3 の感染（医師記載名：ANC［好中球絶対数］正常の感染［詳細不明］）のため入院した。主症状は深呼吸困難であり、胸部絞扼感の訴えもあったが胸痛は否定された。静脈血液ガス分析の結果は、pH7.42、重炭酸塩 26（基準範囲 20～24）、ヘモグロビン 107 g/L（基準範囲 125～164 g/L）及びヘマトクリット 0.331（基準範囲 0.360～0.540）であった。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 106（基準範囲 120～160 g/L）、ヘマトクリット 0.31（基準範囲 0.36～0.48）、赤血球数 3.4（基準範囲 4～5.6）、白血球数 3.5（基準範囲 4～11）及びクレアチニン・クリアランス 3.2（基準範囲 1.2～2.3）であった（単位は未報告）。レボフロキサシンなどを投与した。翌朝（Day 101）までには、体調が良くなっており、平熱であり、労作時又は安静時の咳嗽や息切れは認められなかった。患者は発熱と低酸素症から回復し、Day 101 に退院した。患者は、呼吸困難以外の事象から後遺症もなく回復した。呼吸困難の転帰は最終報告の時点で未回復であった。治験責任医師は、発熱及び低酸素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なし、シクロホスファミド及びビンクリスチンとの因果関係を関連あるかもしれないと判断した。Day 179 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020610
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：好中球減少症、発熱

本患者は非ホジキンリンパ腫の 3[redacted]歳白人男性（患者番号：020610）であった。既往歴には腎結石があった。合併症には軽度の膀胱炎があった。併用薬には悪心に対するオメプラゾール、発熱に対するパラセタモール、採血による前腕の痂皮（前腕病変）に対するヒドロコルチゾン、皮膚炎に対するジフェンヒドラミン塩酸塩、皮膚炎に対するドキシサイクリン、慢性のうっ血に対するモキシフロキサシン塩酸塩、胃食道逆流性疾患に対するエソメプラゾールマグネシウム及びスクラルファートによる並びに副鼻腔うっ血に対するモメタゾンフランカルボン酸エステルがあった。20[redacted]年 8 月 26 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 103 に、非重篤な有害事象である発熱が発現し、Day 105 に患者は後遺症もなく回復した。Day 111、体調不良であり、時折の浮動性めまい及び間欠性の発熱感を訴えたが、熱はなかった。白血球数は 1.2×109/L（基準範囲 4.0～11.0×109/L）、好中球数は 0×109/L（基準範囲 2.0～8.0×109/L）であった。翌日、重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症のため入院した。フィルグラスティムなどを投与した。治験責任医師は、好中球減少症と BR 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 113 に治験療法を延期した。Day 120、患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 162、微熱があり好中球数は 0 であった。重篤な有害事象である Grade 1 の発熱及び Grade 3 の好中球減少症にて経過観察のため入院した。顆粒球コロニー刺激因子、静注の抗生物質などを投与した。治験責任医師は、発熱及び好中球減少症と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。発現日に患者は発熱から後遺症もなく回復した。Day 167 の退院時、発熱は再発性の急性細菌性副鼻腔炎によるものと考えられたため、副鼻腔炎に対して経口ド

キシサイクリンを投与した。好中球減少症の重症度は Day 175 に Grade 1 になり、Day 264 に患者は後遺症もなく回復した。Day 169 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030103
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、悪寒、発熱、発疹

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：030103）であった。既往歴には腎結石と腸の癌があった。合併症には高血圧、勃起不全、下部頚椎関節炎及び関節の炎症があった。併用薬には関節の炎症に対するグリーンリップドマッセル、勃起不全に対するシルデナフィルクエン酸塩及び腋窩の発疹に対するモメタゾンフランカルボン酸エステルがあった。20[redacted]年 10 月 25 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 1、第 1 サイクルの治験薬投与のためにクリニックを受診した。パラセタモール、ロラタジン及びオンダンセトロンを前投薬し、リツキシマブの投与を開始した。治験薬投与開始から約 1 時間後、重篤な有害事象である Grade 2 の注入に伴う反応（リツキシマブ注入反応）が発現した。そう痒、顔面潮紅、流涙、肩痛及び高血圧（170/91 mm Hg）が認められた。リツキシマブ注入を中断し、ヒドロコルチゾンを静注投与した。また、胸痛があり、心電図で T 波変化及び左室肥大が認められた。リツキシマブ注入の経過観察のため一晩入院し、患者は事象から後遺症もなく回復した。同日、リツキシマブの投与速度を 86 mL／時間に減速して投与再開し、更なる反応もなく終了した。翌日、ベンダムスチンの初回投与を行った。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明らかに関連あり、ベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。Day 13 に、重篤な有害事象である Grade 1 の悪寒、発熱及び発疹（医師記載名：腰部の発疹）（軽度紅斑性皮疹として報告）のため再入院した。感染病巣は認められず、好中球減少傾向ではなかった。その際、予防としてスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を服用していた。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を中止したところ症状は回復し、再投与時に再発した。治験責任医師は、悪寒、発熱及び発疹と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤に対する過敏症が事象の原因である可能性が高かった。Day 16、患者は発熱及び発疹から後遺症もなく回復し、悪寒からも回復したが後遺症が残った。Day 29、第 2 サイクル 1 日目の BR 療法の後に重篤な有害事象である Grade 3 の悪寒及び発熱のため再び入院した。その後、びまん性紅斑性皮疹が発現した。Day 30 に BR 療法を延期し、患者は事象から回復した。治験責任医師は、悪寒及び発熱とベンダムスチンとの因果関係をたぶん関連あり、また時間的関係が合理的でないため、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。Day 193 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030305
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：菌血症

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：030305）であった。既往歴には扁桃炎、上気道感染及び静脈瘤があった。合併症にはセファレキシンアレルギー、枯草熱、先天的な尿道下裂及び血尿があった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 8 月 17 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 147 に発熱及び悪寒があり、重篤な有害事象である Grade 3 の菌血症（医師記載名：ANC［好中球絶対数］正常の血液感染）のため入院した。経口抗生物質などを投与した。治験責任医師は、菌血症と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 149 に患者は事象から後遺症

もなく回復した。Day 183 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030307
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：下気道感染

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：030307）であった。既往歴には尿酸高値があった。合併症には閉経があった。治験開始時、併用薬はなかった。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 31 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の下気道感染が発現した。Day 35 に、咳嗽、痰及び息切れのため救急科を受診した。心拍数は 120 回/分、体温は 100.9° F、酸素飽和度は 94%であった。鼻水及び肺底の断続性ラ音が認められた。入院の原因となった下気道感染の重症度は Grade 3 に改訂され、重篤な有害事象であると考えられた。ゲンタマイシン、チカルシリン・クラブラン酸合剤、セフトリアキソン、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、アジスロマイシンなどを投与した。Day 43 に R-CHOP の次のサイクルを延期した。治験責任医師は、下気道感染とリツキシマブ及びプレドニゾロ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明らかに関連ありと判断した。Day 64、患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。Day 134 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030311
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：肺炎、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：030311）であった。既往歴には痔核、悪心及び消化性潰瘍があった。合併症には右殿部及び右脚の疼痛があった。併用薬はなかった。20[redacted]年 6 月 23 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 16 に、微熱を伴う重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎のため入院した。胸部 X 線検査で、右肺下葉肺炎が認められた。セフトリアキソン及びアジスロマイシンを投与した。Day 20、肺部及び胸膜腔に異常所見は認められず、アモキシシリン・クラブラン酸合剤投与にて退院した。患者は肺炎から後遺症もなく回復した。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。Day 29、リツキシマブ投与中に発疹及び蕁麻疹の症状を伴う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）が発現した。リツキシマブ投与を中止した。ヒドロコルチゾン及びプロメタジンを投与し、患者は蕁麻疹から回復した。リツキシマブ投与を再開したところ、すぐに蕁麻疹が再発した。投与を再び中止し、プロメタジン及びラニチジンを投与した。1 時間後にヒドロコルチゾン及びプロメタジンを再度投与した後、リツキシマブ投与を再び再開した。蕁麻疹が再発し、軽度の胸痛及び腹痛を伴う息切れが認められた。同サイクルのリツキシマブ投与を中止した。発現日に患者はリツキシマブ注入反応から後遺症もなく回復した。反応とリツキシマブとの因果関係を明らかに関連あり、ベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。その後のサイクルでは、副作用もなくリツキシマブを計画通り投与した。Day 142 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030401

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：術後創感染

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：030401）であった。既往歴には大脳動脈瘤（3 回）及び冠動脈疾患又は動脈狭窄があった。合併症には高血圧、右脚ブロック（スクリーニング時の心電図異常所見）及び肝臓 S7 及び S6 区域の血管腫（未確認）があった。併用薬には脳血管傷害に対するワーファリン、高脂血症に対するアムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム合剤、高血圧に対するインダパミド・ペリンドプリル合剤、高血圧に対するクロピドグレル、高脂血症に対するフェノフィブラート及び糖尿病に対するヒトインスリンがあった。20[redacted]年 8 月 13 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

同日リンパ節生検部位から採取した創傷部検体の培養の結果、黄色ブドウ球菌及び混合性嫌気性菌が認められた。Day 35、リンパ節生検による Grade 3 の左腋窩膿瘍及び重篤な有害事象である Grade 3 の術後創感染（医師記載名：リンパ節生検部位における軟部組織感染）が発現した。Day 37 に入院した。創傷部検体のグラム染色で、グラム陽性球菌が認められた。創傷培養で、ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が認められた。血液培養（好気及び嫌気）では 2 日間の培養後も増殖が認められなかった。プロトロンビン時間 17.9 秒（基準範囲 11～13 秒）、国際標準化比 1.6（基準範囲 0.9～1.2）、ワルファリン治療と一致するフィブリノゲン 5.10 g/L（基準範囲 2.0～4.0 g/L）、ナトリウム 132 mmol/L（基準範囲 135～145 mmol/L）、C-反応性蛋白 216.4 mg/L（基準範囲<8 mg/L）、リンパ球 0.7/nL（基準範囲 0.8～3.5 nL）であった。抗生物質の静脈内投与、左胸部膿瘍の創傷部又は切開部のドレナージなどを行った。Day 40 に、経口抗生物質投与にて、退院した。Day 44、医師は患者が感染から完全に回復したと報告した。小さい創腔があり、連日包帯の交換が必要であった。Day 72、医師によると、蜂巣炎は落ち着き、創傷も治癒したが、体外に膿を排出する創腔が 2 箇所あるとのことだった。この 2 箇所から検体を採取し培養したところ、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が検出された。Day 101 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、術後創感染と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

Day 197 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030501
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：腎細胞癌

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：030501）であった。既往歴には虫垂炎、黒色腫、精管切除及び腎結石があった。合併症にはうつ病、不眠症、高血圧、睡眠時無呼吸、胃食道逆流性疾患（GERD）、筋骨格関節痛、高コレステロール血症及び黄斑変性があった。併用薬には高コレステロール血症に対するアトルバスタチン、GERD に対するエソメプラゾール、高血圧に対するアムロジピン及びペリンドプリル、補助栄養食品としてのカルシウム、不眠症に対するコハク酸ドキシラミン及びテマゼパム、うつ病に対する塩酸ベンラファキシン、粘膜炎に対するエリスロシンナトリウム一水和物、便秘に対するセンナ及びアスコルビン酸カルシウム並びに粘膜炎に対するナイスタチンがあった。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。

治療開始 1 週間前、PET スキャンで右腎中極の病変が認められ、同時原発性腎腫瘍又は追加病変のようであった。ベースライン時の CT 検査で、腎皮質及び傍骨盤における多数の嚢胞以外は正常であった。Day 56 のフォローアップ時の PET スキャンで病変には変化が認められず、同時原発性腎腫瘍が疑われた。Day 58、CT 検査で腎には変化が認められず、リンパ節症の顕著な減少が認められた。第 3 サイクルの後（Day 93）に病変部位の生検を実施し、Day 95 に細胞診結果に基いて重篤な有害事象である Grade 4 の腎細胞癌（医師記載名：右腎細胞癌）と診断された。治験責任医師は、腎細胞癌と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 130 に R-CVP

療法を終了した。Day 305 に、開腹による右腎部分摘除を実施した。小腎細胞腫瘍が認められ、適度なマージンをとって切除された。組織病理診断で、乳頭状腎細胞癌が認められた。右腎周囲脂肪被膜において悪性疾患の徴候は認められなかった。同手術をもって患者は腎細胞癌から回復したと報告された。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030502
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

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：030502）であった。既往歴には扁桃摘出、虫垂切除、子宮摘出及び甲状腺摘除を伴うグレーブス病があった。合併症には頚動脈狭窄、高血圧、高コレステロール血症及び鉄欠乏があった。併用薬にはグレーブス病に対するレボチロキシンナトリウム、頚動脈の狭窄に対するジルチアゼム塩酸塩、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、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並びに補助栄養食品として魚油及びグルコサミンがあった。20[redacted] 年 2 月 24 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 98 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱のため入院した。ロキシスロマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、セフォタキシム、メトロニダゾール、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、ゲンタマイシンなどを投与した。治験責任医師は、発熱と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断し、治験開始時から患っている弛緩歯によるものとした。Day 99 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 133 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030505
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：錯乱状態

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：030505）であった。既往歴には扁桃摘出があった。合併症はなかった。併用薬には補助栄養食品として総合ビタミン剤があった。20[redacted] 年 11 月 25 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

治験薬投与前にグラニセトロン、ロラタジン、メトクロプラミド、パラセタモールなどを投与した。ベンダムスチン投与終了の数時間後、患者は混乱状態で彷徨しているところを発見された。体温は 37.8° C であり、重篤な有害事象である Grade 4 の錯乱状態のため入院した。おそらく薬物反応に続発する熱せん妄であろうと考えられた。非重篤な有害事象である Grade 1 のサイトカイン放出症候群が発現した。2 度目のベンダムスチン及びリツキシマブ投与を中断し、輸液及びパラセタモールを投与した。脳 CT 検査では急性疾患は認められず、また胸部 X 線検査でも硬化の徴候は認められなかった。一晩中混乱状態であった。病院からのレポートによると、合計 17 時間の譫妄が認められた。翌日、患者は検査を拒否した。激越は認められたが、攻撃性はなかった。Day 3 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。Day 5 に、治験医師との話し合いの結果、患者が高齢であることにより支持薬物療法に対する特異体質反応が発現したと考えられた。2 度目の BR 療法を前投薬なしで行ったところ有害事象は報告されなかった。治験責任医師は、錯乱状態と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。6 サイクルの後に BR 療法を終了した。

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）
重篤な有害事象：ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、発熱、便秘、腹痛、低酸素症

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：030507
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：憩室炎、憩室穿孔

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：030507）であった。既往歴には胆嚢炎、良性前立腺肥大、反復性尿路感染、膀胱移行上皮癌、一過性脳虚血発作及び虫垂切除があった。合併症には両側頚動脈狭窄症、高血圧、胃食道逆流性疾患（GERD）、高コレステロール血症、慢性腎機能障害、白内障及び緑内障があった。併用薬には高血圧に対するイルベサルタン、腫瘍崩壊症候群に対するアロプリノール、頚動脈狭窄に対するクロピドグレル、GERD に対するエソメプラゾール、高血圧に対するプラゾシン、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並びに緑内障に対するブリンゾラミド及びラタノプロストがあった。20[redacted]年 1 月 10 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 11、3 日間に及び悪化した腹痛を訴え、救急車にて救急科に搬送された。それ以前の 2 日間、排ガスならびに、排便もなかった。重篤な有害事象である Grade 2 の憩室炎（医師記載名：S 状結腸憩室炎）のため入院した。輸液、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、ゲンタマイシン、フェンタニル、パラセタモール及びオキシコドンを投与した。CT 検査所見は S 状結腸憩室炎と一致しており、関与する腸の区域の顕著な肥厚を伴っていた。管腔はほぼ閉塞し、穿孔及び貯留の徴候はなかった。Day 23 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。事象とシクロホスファミド及びビンクリスチンとの因果関係をたぶん関連あり、リツキシマブ及び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 36 に予定されていた R-CVP 療法を延期した。

Day 15 から Day 43 の間には間欠的に Grade 2 の便秘、Day 43 には重篤な有害事象である Grade 3 の憩室穿孔が発現し、近位の S 状結腸において 2.6 cm の被覆穿孔を伴っていた。入院し、輸液、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、メトロニダゾール及びゲンタマイシンを投与し、透明液体食療法を行った。入院中は平熱であった。Day 60 に、前方切除術による外科的処置を施行した。Day 78 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。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。

Day 36 に R-CVP 療法の最終投与を行った。Day 120 に追跡不能になったと報告された。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030509
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、頭痛、悪心

本患者は非ホジキンリンパ腫の 4[redacted]歳白人女性（患者番号：030509）であった。既往歴には扁桃摘出があった。合併症には頭痛があった。併用薬はなかった。20[redacted]年 2 月 16 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 1、ベンダムスチン初回投与前のリツキシマブ投与中に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）が発現し、Grade 2 の低血圧、悪寒及び重度の腹痛を伴っていた。リツキシマブ投与を中止し、モルヒネ及び輸液を急速投与した。患者は疼痛から回復し、リツキシマブ投与を問題なく再開した。一晩経過観察のため入院した。Day 2

に患者はすべての事象から後遺症もなく回復した。腹痛、悪寒及び低血圧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。また、ベンダムスチンは事象発現前に投与されていないため、ベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。

Day 147 に、重篤な有害事象である Grade 3 の頭痛（医師記載名：頭痛［合併症の悪化］）、Grade 1 の悪心、非重篤の有害事象である Grade 1 の逆流性胃炎及び食欲減退の訴えのため入院した。平熱及び正常血圧であった。パラセタモール・リン酸コデイン合剤を投与した。初めは効果があったが、定期的な鎮痛剤投与を必要とした。患者は Day 148 に頭痛及び悪心から、発現日に逆流性胃炎から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、頭痛及び悪心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なしと判断した。また逆流性胃炎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 143 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030602
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：背部痛

本患者は非ホジキンリンパ腫の 2[redacted]歳白人男性（患者番号：030602）であった。既往歴には不安、精神病性障害、娯楽薬物使用、希死念慮、虫垂切除及び左肩脱臼があった。合併症にはうつ病、右下腹部疼痛、咳嗽、息切れ及び背部痛があった。併用薬には不眠症に対するジアゼパム及び背部痛に対する硫酸モルヒネがあった。20[redacted] 年 12 月 10 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 13 に、重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛（医師記載名：筋骨格背部痛）のため入院した。併用薬の鎮痛剤（硫酸モルヒネ）ではコントロールできない持続性の背部痛があった。塩酸オキシコドン、パラセタモール、増量した硫酸モルヒネなどを投与した。Day 15 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。Day 149 に、重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛のため再入院した。塩酸オキシコドン、アミトリプチリン、硫酸モルヒネなどを投与した。治験責任医師は、初回の背部痛と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断し、2 回目の背部痛とリツキシマブ、シクロホスファミド及びビンクリスチンとの因果関係を関連なし、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 153 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。

Day 170 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030604
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：薬物過敏症

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：030604）であった。既往歴には扁桃摘出、虫垂炎、乳房縮小術及び腺熱があった。合併症には喘息、便秘、胃逆流、坐骨神経痛、脊柱管狭窄症、浮動性めまい、間欠性頭痛、寝汗及び耳鳴があった。併用薬には脊柱管狭窄症に対するパラセタモール、喘息に対するアルブテロール及び胃食道逆流性疾患に対するパントプラゾールがあった。20[redacted] 年 2 月 15 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 30、第 2 サイクルの治験薬投与 1 日後に、悪心が発現し、気分が悪くなった。重篤な有害事象である Grade 2 の薬物過敏症（医師記載名：アレルギー反応/過敏症［リツキシマブが原因の可能性あり］）のため入院した。血圧は 97/62 mm Hg、体温は 39.3° C、心拍数は 97 回/分であった。サクシニル化ゼラチン、ゲンタマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、セフェピム

などを投与した。治験責任医師は、薬物過敏症と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 32 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 191 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030605
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：歯膿瘍

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：030605）であった。既往歴には空腸回腸バイパス及び洗浄を含む診断的開腹術、胃痛、左人工膝関節置換、胆嚢切除、体重減少、左眼良性腫瘍切除、鼻形成及び歯痛があった。合併症には不安、嗜眠、胃食道逆流性疾患（GERD）、間欠性の悪心、閉経後及び間欠性の便秘があった。併用薬には不安に対するパロキセチン塩酸塩、GERD に対するパントプラゾールナトリウム、便秘に対するビサコジル及び不安に対するオキサゼパムがあった。20[redacted]年 4 月 12 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 4 に、Day 9 に行われた根幹炎症に対してセファレキシンの予防的投与を開始した。Day 11、体温は 38° C であり、重篤な有害事象である Grade 3 の歯膿瘍（医師記載名：ANC［好中球絶対数］正常の感染）のため入院した。血液検査の結果、C-反応蛋白上昇（110 mg/L）が認められた以外は正常であった。ゲンタマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、アモキシリン、メトロニダゾールなどを投与した。Day 12 に膿瘍の摘出及びドレナージを施行した。Day 14 に患者は発熱から回復した。Day 15 に患者は歯膿瘍から回復したが後遺症が残った。経口抗生物質の投与にて退院した。治験責任医師は、歯膿瘍と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 169 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030610
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：足関節部骨折

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：030610）であった。既往歴には閉経、深部静脈血栓症及び間欠性の片頭痛があった。合併症には左脚の易挫傷性、時々の筋肉痛、時々の左脚筋痙攣、時々の頭痛及び第 V 因子突然変異があった。併用薬には頭痛に対するパラセタモール及び筋肉痛に対するイブプロフェンがあった。20[redacted]年 4 月 19 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 114 に平坦でない地面で転倒し、重篤な有害事象である Grade 3 の左足首骨折のため入院した。X 線検査で左足首関節破壊が認められ、多発性骨折を伴っていた。距骨の外側亜脱臼を伴う Weber 分類 B 型の不安定骨折があった。鎮痛剤を投与し、その後 Day 115 に観血的整復及び内固定術を施行した。Day 116 に、後遺症は残ったが、患者は事象から回復し、退院した。治験責任医師は、左足首骨折とビンクリ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、シクロホスファミド及びプレドニゾロンとの因果関係を関連なしと判断した。

Day 178 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030701
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：肺炎

本患者は非ホジキンリンパ腫の 3[redacted]歳南アフリカ人男性（患者番号：030701）であった。既往歴には静脈麻薬使用（ヘロイン）、ヘロイン過量投与、心気症、小児気管支喘息、痔核、開腹/脾動脈結紮術、両膝全再建、右大腿及び上腕骨の骨折、C4/C5 における突出及び左の鎖骨の外科手術があった。合併症には不安、喫煙、間欠性の肩痛エピソード及び小さな中央椎間板を伴う脊椎症があった。20[redacted] 年 9 月 4 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

6 サイクルの療法を終了した後の Day 166 に右胸膜炎性胸痛及び息切れが突然発現したため入院し、重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎と診断された。胸部 X 線検査で、右心縁に沿った気腔性陰影及び右肺上葉下方における不明瞭な陰影が新たに認められ、すべて感染と一致する所見であった。血管造影 CT 検査では、肺塞栓症の徴候は認められず、肺炎が確認された。左肺門リンパ節腫脹及び硬化像周囲のすりガラス様陰影が認められた。アジスロマイシン、イブプロフェン、パラセタモール、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、ペニシリン・クラブラン酸合剤などを投与した。治験責任医師は、肺炎と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 168 に退院し、Day 169 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 169 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030702
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：胆石症

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳スリランカ人男性（患者番号：030702）であった。既往歴にはアンギナ、高コレステロール血症、鼠径部ヘルニア修復及び陰嚢水瘤があった。合併症には良性前立腺肥大症、間欠性頭痛及び原発性副甲状腺機能亢進症があった。併用薬には間欠性頭痛に対するアセチルサリチル酸、補助栄養食品としてのエルゴカルシフェロール、良性前立腺肥大症に対するタムスロシン、副甲状腺摘出に対するコレカルシフェロール D3 及び間欠性背部痛に対するパラセタモールがあった。20[redacted] 年 11 月 26 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 30、心窩部不快感、Grade 1 の悪心及び嘔吐並びに肝機能検査高値を伴う発熱（自宅で 38.2° C、病院で 37.6° C）のため救急科を受診した。アルカリホスファターゼは 199 U/L（基準範囲 42～125 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼは 289 U/L（基準範囲 12～52 U/L）、ビリルビンは 48 mmol/L（基準範囲<23 mmol/L）であった。超音波検査で胆石症が認められ、重篤な有害事象である Grade 2 の胆石症のため入院した。抗生物質（メトロニダゾール、セフトリアキソン及びバンコマイシン）の静脈内投与などを行った。治験責任医師は、胆石症と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 33 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。肝機能検査値は正常に向かっており、退院した。Day 202 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030803
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：下痢、悪心、嘔吐

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：030803）であった。既往歴にはタバコ喫煙、手拘縮修復、Grade 2 黒色腫の切除及び皮膚病変の切除があった。合併症には軽度の疲労、管理された心房細動、高血圧、両肺底部の無気肺、強直性脊椎炎及び高コレステロール血症があった。併用薬には高血圧に対するフォシノプリル・ヒドロクロロチアジド合剤、心房細動に対するワーファリン、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、呼吸器感染に対するスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、逆流に対するエソメプラゾールマグネシウム、粘膜炎に対する塩酸ベンジダミン口腔洗浄剤並びに便秘に対するラクツロース及びマ

クロゴールがあった。20[redacted]年 6 月 11 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 9 に重篤な有害事象である Grade 3 の下痢、悪心及び嘔吐のため入院した。ベンジダミン含嗽剤、ロペラミド、静注メトクロプラミド、静注塩化ナトリウムなどを投与した。治験責任医師は、下痢、悪心及び嘔吐と 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 11（下痢）と Day 12（悪心及び嘔吐）に事象から後遺症もなく回復し、退院した。患者は、Day 194 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031001
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：注入に伴う反応

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：031001）であった。既往歴には 6 歳時の大動脈縮窄修復があった。合併症には右脚ブロックがあった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 6 月 17 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
第 1 サイクルの Day 1、リツキシマブ投与開始約 1 時間 45 分後に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：気管支痙攣-リツキシマブ注入反応）が発現した。咳嗽及び喘鳴が認められた。リツキシマブ投与を中断し、ヒドロコルチゾン及びプロメタジン投与並びにマスクによる酸素投与を行った。約 35 分後に、リツキシマブ投与を再開し、それ以上症状は認められなかった。患者は事象から後遺症もなく回復した。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、プレドニゾロン、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関連なしと判断した。
Day 135 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031003
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：031003）であった。既往歴には腹水、肺拡張不全、右側胸水、腎機能障害及び高コレステロール血症があった。合併症には高コレステロール血症と汎血球減少症があった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 12 月 8 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
第 1 サイクルの Day 1、リツキシマブに対する重度の注入反応が発現し、経過観察のために一晩入院した。リツキシマブ投与中、息切れ及び呼吸に伴う絞扼感があり、リツキシマブ投与を中止した。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：リツキシマブ注入反応）のため入院した。プロメタジン、サルブタモール硫酸塩、ヒドロコルチゾンなどを投与した。翌日、患者は事象から回復し、リツキシマブ投与を再開した。投与終了時にほてり、体温 38.8°C 及び頻脈が認められた。パラセタモールとヒドロコルチゾンを投与した。治験責任医師は、注入に伴う反応と BR 療法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 2 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 163 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031101

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 3[redacted]歳女性（人種は未報告）（患者番号：031101）であった。既往歴には卵子採取があった。合併症にはパニック又は不安発作及び右卵巣の成熟奇形腫があった。併用薬には避妊薬としてドロスピレノン・エチニルエストラジオール合剤及び便秘に対する食物繊維があった。20[redacted]年 5 月 4 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 14 に自宅にて体調不良となった。体温は 38.3° C であり、寒気があった。好中球数は 0.5 ×109/L（基準範囲 2.0～7.5）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で精密検査のため入院した。ヘマトクリットは 0.35（基準範囲 0.37～0.47）、白血球数は 1.1（基準範囲 4～11）、リンパ球は 0.6（基準範囲 1.5～4.0）であった。アモキシシリン・クラブラン酸合剤、セフェピム、フィルグラスティムなどを投与した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症と R-CVP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 16 のヘモグロビンは 114（基準範囲 115～165）、ヘマトクリットは 0.34 であり、退院した。患者は発熱性好中球減少症から後遺症もなく回復した。

Day 192 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031103
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：頭蓋内動脈瘤

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5[redacted]歳男性（人種は未報告）（患者番号：031103）であった。既往歴には易怒性があった。合併症には虫垂切除、胆石及び片頭痛があった。併用薬には片頭痛に対するカンデサルタンシレキセチル、片頭痛予防としてスマトリプタン及び易怒性に対するセルトラリンがあった。20[redacted]年 10 月 20 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 170 に定期の頚部 CT 検査スキャンにて右 MCA（中大脳動脈）動脈瘤が偶然発見され、重篤な有害事象である Grade 1 の頭蓋内動脈瘤（医師記載名：右 MCA 分岐動脈瘤）のため入院した。Day 171、脳 CT 検査並びにウィリス動脈輪及び頭蓋外の血管造影 CT で、6 mm 大の右 MCA 分岐動脈瘤が認められた。治療については報告されていない。治験責任医師は、頭蓋内動脈瘤と R-CVP 療法との因果関係を関連なしと判断した。最終報告時点で、事象の転帰は未回復であった。

Day 170 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031302
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

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：031302）であった。既往歴には虫垂切除、疲労/脱力、腎炎、虚血性心疾患、息切れ及び腸癌/デュークス B/半結腸切除があった。合併症には高血圧、バレット食道、逆流、全般的背部痛、インスリン非依存型糖尿病、単純ヘルペスウイルス、高コレステロール血症、ビタミン B1 欠乏及び貧血があった。併用薬には糖尿病に対するグリクラジド、全般的背部痛に対するパラセタモール、逆流に対するパントプラゾール、高脂血症に対するシンバスタチン及び発疹に対するトコフェロールがあった。20[redacted]年 12 月 4 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 158 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。体温は

101.1° F、好中球数は 0.24×109/L（基準範囲 1.8～7.5×109/L）、白血球数は 0.98×109/L（基準範囲 4.0～11.0×109/L）であり、悪寒（chills）、悪寒（rigors）、疲労、脱力、身体痛、頻尿、失禁及び末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）の挿入部位発赤が認められた。PICC を抜去し、新しい PICC に交換した。静注塩化ナトリウム、ゲンタマイシン、パラセタモール、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症の事象とシクロホスファミドと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との因果関係をおそらく関連なしと判断した。白血球数は回復し、患者は Day 164 に発熱性好中球減少症から後遺症もなく回復した。

Day 167 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031501
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 4[redacted]歳白人男性（患者番号：031501）であった。既往歴には髄膜炎、精管切除、胸痛及び脳血破裂管があった。合併症には紅潮、頻尿、両側手根管症候群、慢性腰痛及び右鼡径部漿膜があった。併用薬にはドンペリドン、グラニセトロン及び悪心予防としてメトクロプラミドがあった。20[redacted]年 6 月 1 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

Day 22（第 2 サイクル 1 日目）、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾロンを問題なく投与し、その後リツキシマブを投与した（前投薬としてパラセタモール 1 g を投与した）。投与開始約 20 分後、患者は赤くなり、咳嗽及び胸中央部絞扼感が発現した。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：リツキシマブ反応）と考えられた。リツキシマブを中止した。空気飢餓感が発現した。酸素及び静注プロメタジンを投与し、適度な効果が認められた。患者の顔色は悪くなり白目をむいていた。血圧は上昇しており悪寒が発現した。ヒドロコルチゾン、追加のプロメタジン、プロクロルペラジン及びペチジンを投与したところ、症状は急速に軽減した。治験責任医師は、注入に伴う反応の事象とリツキシマブとの因果関係をたぶん関連あり、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾロンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。発現日に患者は注入に伴う反応の事象から後遺症もなく回復したが、経過観察及びリツキシマブ残量の再投与の可能性のため入院した。翌日、リツキシマブを再投与したが、副作用のリスクを低減するため 24 時間かけて投与した。投与は問題なく行われた。Day 24 に退院した。

Day 155 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031502
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：前立腺炎

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：031502）であった。既往歴には虫垂炎及びヘルニアがあった。合併症には高血圧、間欠性前立腺炎及び前立腺結石があった。併用薬には高血圧に対するヒドロクロロチアジド及びテルミサルタンがあった。20[redacted]年 1 月 13 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 133 に、重篤な有害事象である Grade 2 の前立腺炎のため入院した。体温は 102.4° F で排尿困難があった。直近の好中球数が低値であったため、敗血症が起きているおそれがあった。尿検査の結果は正常であった。尿培養及び血液培養は陰性であった。白血球数は 8.87×109/L と正常であった。静注抗生物質を投与した。Day 135 に患者は前立腺炎から後遺症もなく回復した。

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 142 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031503
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（2 回）

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：031503）であった。既往歴には乳癌、虫垂炎、ヘリコバクター・ピロリ、卵管結紮、基底細胞癌、扁平上皮癌及び扁桃摘出があった。合併症には高血圧及び高コレステロール血症があった。併用薬には高血圧に対するアムロジピン及びエナラプリル、高コレステロール血症に対するアトルバスタチン、便秘予防に対するセンナ・ドキュセートナトリウム合剤、腫瘍崩壊症候群予防としてのアロプリノール並びに深静脈血栓症予防としてのヘパリンがあった。20[redacted]年 1 月 29 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 101 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱性好中球減少症のため入院した。自宅にて 2 度の発熱エピソードがあり（体温 100.4° F）、また 6 日間に及ぶ下痢、及び脚に数個の小病変が認められた。好中球絶対数は 0.18×109/L、白血球数は 0.80×109/L、C-反応性蛋白は 200 mg/L（基準範囲<5.0 mg/L）であった。発熱性好中球減少症と R-CHOP 治療との因果関係を関連あるかもしれないと判断し、ウイルス性下痢又は下肢蜂巣炎に続発したものとした。静注ピペラシリン・タゾバクタム合剤を投与した。Day 104 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 159 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱性好中球減少症のため再入院した。体温は 102.2° F であった。白血球数は 0.6×109/L であった。静注ゲンタマイシンを投与した。Day 162 に患者は事象から後遺症もなく回復した。事象とリツキシマブ、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、プレドニゾロンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。
Day 175 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031702
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：発熱性好中球減少症

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：031702）であった。既往歴には卵管結紮、ガングリオン切除、足底筋膜炎、肩腱炎、リンパ節郭清及び両側白内障手術があった。合併症には不眠症、高血圧、僧帽弁異常、筋痙攣、変形性関節症及び高コレステロール血症があった。併用薬には栄養補助としての魚油、総合ビタミン剤、詳細不明のミネラル、シアノコバラミン、アスコルビン酸、トコフェロール及びコレカルシフェロール、変形性関節症に対するグルコサミン塩酸塩、感染予防としてのバラシクロビル塩酸塩及びアトバコン、関節炎痛軽減のためのオメガ 3 脂肪酸、筋痙攣に対するマグネシウム、高コレステロール血症に対するプラバスタチン、高血圧に対するラミプリル、不眠症に対するテマゼパム、副鼻腔うっ血に対するヘパリノイド・サリチル酸グリコール合剤及びフェニレフリン塩酸塩、並びに脚の疼痛に対するパラセタモールがあった。20[redacted]年 9 月 23 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 114、102° F の発熱及び下腹部痛を訴え、救急科を受診した。重篤な有害事象である Grade 2 の発熱性好中球減少症のため入院した。白血球数は 0.5×109/L（基準範囲 4～11×109/L）、好中球数は 0.4×109/L（基準範囲 2～8×109/L）であった。ゲンタマイシン、塩酸オキシコドン、

ピペラシリン・タゾバクタム合剤、顆粒球コロニー刺激因子、バンコマイシン、ロペラミド、塩酸シプロフロキサシンなどを投与した。BR 療法を延期した。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明らかに関連ありと判断した。Day 119 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 190 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031802
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

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：031802）であった。既往歴には肺炎、胆嚢切除、胆石症、痔核及び皮膚そう痒があった。合併症には第 2 指切断、不眠症、下肢浮腫、高血圧、胆石、背部痛及び両側聴力障害があった。併用薬には胸部感染の疑いに対するテルブタリン硫酸塩があった。20[redacted]年 7 月 27 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 100 に、重篤な有害事象である Grade 1 の発熱（医師記載名：熱性疾患）にて抗生物質の静脈内投与及び経過観察のため入院した。白血球像で、感染及び炎症を示唆する軽度の単球増加及び好中球の軽度左方移動が認められた。軽度の好中球減少症は化学療法と一致していた。赤血球像では少量の楕円形赤血球及び多染性赤血球を伴う軽度の赤血球大小不同症が認められた。ピペラシリン・タゾバクタム合剤、塩化ナトリウム、アジスロマイシン、アモキシシリン・クラブラン酸合剤などを投与した。治験責任医師は、事象とリツキシマブ及びクロホスファミドとの因果関係をたぶん関連あり、ビンクリスチン及びプレドニゾロンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 103 に患者は事象から後遺症もなく回復し、経口シプロフロキサシン、アシクロビル及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の投与にて退院した。
Day 141 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031804
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：発熱

本患者は非ホジキンリンパ腫の 2[redacted]歳白人女性（患者番号：031804）であった。既往歴には副鼻腔手術及び乳房縮小術があった。合併症には喘息、腹部膨満及び腹部膨満感があった。併用薬には補助栄養食品としてのコレカルシフェロール D3 があった。20[redacted]年 10 月 20 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 Day 1 に重篤な有害事象である Grade 2 の発熱（医師記載名：熱性疾患）のため入院した。翌日の血液検査の結果は、ヘモグロビン 100 g/L（基準範囲 115～150 g/L）、血小板数 92×109/L（基準範囲 140～400×109/L）及び白血球数 3.9×109/L（基準範囲 4.0～11.0×109/L）であった。アモキシシリン・クラブラン酸合剤、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。治験責任医師は、発熱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。Day 33 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 183 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031807

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：好中球減少症、鎖骨骨折

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：031807）であった。既往歴には虚血性心疾患、食道癌及び血尿があった。合併症には陰部ヘルペス及び甲状腺中毒症があった。併用薬には食道癌エピソード後の予防としてのオメプラゾール、虚血性心疾患エピソード後の予防としてのアセチルサリチル酸及びアトルバスタチンカルシウム、うつ病に対するシタロプラム、陰部ヘルペス予防としてのバラシクロビル並びに感染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 10 月 5 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 15 に、自宅にて体温が 38.1°C あり、重篤な有害事象である Grade 4 の好中球減少のため入院した。好中球絶対数は 0.3 であった（単位は未報告）。入院後は平熱であった。塩化カリウム、塩化ナトリウム、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。Day 17 に患者は事象から後遺症もなく回復し、経口シプロフロキサシンにて退院した。治験責任医師は、好中球減少症とシクロホスファミド及びドキソルビシンとの因果関係を明らかに関連あり、ビンクリスチンとの因果関係を関連あるかもしれない、リツキシマブ及び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 61 に、自転車で転倒した際に生じた重篤な有害事象である Grade 3 の鎖骨骨折のため入院した。右肩の CT 検査で、右鎖骨遠位端の粉砕骨折が認められた。右肩 X 線検査では、鎖骨先端の骨折及び鎖骨中央部の関連する陳旧性骨折が認められた。外科的処置として観血的整復術、プレートでの固定並びに右鎖骨の生検を要した。また、治療として他に、アセトアミノフェン・リン酸コデイン合剤、セファロチンナトリウム、ラクトリンゲル、塩酸オキシコドン、パラセタモール、ナプロキセンなどを投与した。治験責任医師は、骨折とリツキシマブ、シクロホスファミド、プレドニゾン及びドキソルビシンとの因果関係を関連なしと判断し、ビンクリスチンとの因果関係についての報告はなかった。R-CHOP 療法を 2 週間延期した。Day 77 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 158 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：031808
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：悪心、嘔吐、胸水

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：031808）であった。既往歴にはバニオンがあった。合併症には喘息及び乳び胸（右側胸水として報告）があった。併用薬には胸痛及び胸郭痛に対する塩酸オキシコドンがあった。20[redacted]年 4 月 5 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 4、重篤な有害事象である Grade 3 の嘔吐及び Grade 2 の悪心のため救急治療室を受診した。入院とし、制吐薬及び輸液を投与した。患者は翌日嘔吐から、Day 9 に悪心から後遺症もなく回復した。両事象と治験薬との因果関係をたぶん関連ありと判断した。
Day 24 に、息切れのため救急科を受診した。胸部 X 線検査で Grade 3 の右側胸水が認められ、入院した。息切れは悪化し、再度行った胸部 X 線検査で胸水の悪化が認められた。胸水を排出し、退院とした。Day 36 に、胸水が再発したため再入院した。右肺の完全なホワイトアウトが認められた。肋間カテーテルで胸水を排出した。Day 43 にリンパ球組織腫瘤を評価するため実行した CT 検査で、後縦隔リンパ節及び腹部腫瘤の縮小が認められた。胸管からの漏出を止める方法について胸部外科医に相談した。Day 43、ビデオ補助胸腔鏡下胸膜癒着術を施行したが、リンパ腫が胸管を覆っていたため分離することができなかった。ブレオマイシンを用いた胸膜癒着術を施行した。Day 75 に実施したリンパ管造影検査で、リンパドレナージはリンパ腫によって完全

に歪められたことが判明した。その結果、内径の小さい支流が多数生じており、それらを閉塞することは不可能であった。リンパ液の流れを描出するためヨード化油を使用した。その後、リンパの流れはわずかながら確認された。食事療法を開始し、リンパの流れに対する食事療法の効果を確認することとした。Day 92 に患者は胸水から回復したが後遺症が残った。事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

Day 221 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040101
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：うっ血性心不全

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：040101）であった。既往歴には A 型肝炎及び喘息発作があった。合併症には高血圧及び閉経後があった。併用薬には逆流予防としてのオメプラゾールがあった。20[redacted] 年 1 月 26 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

関連する病歴には高血圧があった。Day 4、悪心、時々の嘔吐、湿性咳嗽及び息切れのため受診した。身体的診察で、右肺底部において断続性ラ音が認められ、足部浮腫はなかった。頚静脈圧は 2 cm であった。C 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 386 pmol/L であり、胸部 X 線検査で軽度の心拡大及び小量の両側胸水が認められた。これらの所見は 16 日前に行った前回の CT 検査では認められなかった。重篤な有害事象である Grade 2 のうっ血性心不全（医師記載名：うっ血性心不全、BNP 上昇 386 pmol/L）と診断された。有害事象のためドキソルビシンを中止し、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による治療（R-CVP）に切り替えた（治験実施計画書違反）。治療として、Day 23 の次回の診察まで、サルブタモール、塩酸メトクロプラミド、オンダンセトロン、シクリジン、フロセミド、抗生物質などを服用させることとした。治験責任医師は、うっ血性心不全とドキソルビシンとの因果関係をたぶん関連あり、シクロホスファミドとの因果関係を関連あるかもしれない、リツキシマブ、ビンクリスチン及び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 23 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 134 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040102
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：門脈血栓症

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：040102）であった。既往歴には腹膜炎を伴う虫垂切除、C6 骨折及びびまん性特発性過骨症があった。合併症には痛風があった。併用薬には痛風に対するアロプリノール及び門脈血栓症に対するエノキサパリンナトリウムがあった。20[redacted] 年 3 月 11 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 38 に、重篤な有害事象である Grade 3 の門脈血栓症（医師記載名：腹痛の原因となった門脈血栓症）のため入院した。エノキサパリンナトリウムなどを投与した。治験責任医師は、門脈血栓症と BR 療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 48 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 173 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040104
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：腫瘍崩壊症候群

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：040104）であった。既往歴には下肢浮腫、結腸ポリープ、ネフローゼ症候群及び扁平上皮癌があった。合併症には高血圧、角化症及び肥満があった。併用薬には高血圧に対するカンデサルタン及びフロセミド、胃疾患予防としてのオメプラゾール、冠動脈性心疾患予防としてのシンバスタチン、補助栄養食品としての炭酸カルシウム並びに腫瘍崩壊症候群予防としてのコルヒチンがあった。20[redacted]年 4 月 29 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 5 に、重篤な有害事象である Grade 3 の腫瘍崩壊症候群のため入院した。ナトリウムは 132、カリウムは 6.4 mmol/L、クレアチニンは 167、リン酸塩は 1.98、カルシウムは 2.38、尿酸は 0.53、尿素は 17 であった（基準範囲及び単位未報告）。5 L の輸液、ラスブリカーゼ、水分過負荷防止のための静注フロセミドなどを投与した。治験責任医師は、腫瘍崩壊症候群とベンダムスチン及びリツキシマブ両方（BR）との因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 6 の電解質は正常であり、翌日退院した。患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 176 に BR 療法を終了した。Day 574、扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌が報告された。他の情報は入手しなかった。後観察期間中であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040107
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 6[redacted]歳白人男性（患者番号：040107）であった。既往歴はなかった。合併症には長年の喫煙による肺気腫があった。併用薬には化学療法に誘発される悪心及び嘔吐の予防としてオンダンセトロンがあった。20[redacted]年 8 月 19 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 Day 1 にリツキシマブ投与を開始したところ、発疹、熱及び低血圧として報告され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：急性注入反応-リツキシマブ）が発現した。注入速度を落とし、セフトリアキソン、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、ヒドロコルチゾン及び抗ヒスタミン剤を投与し、また輸液蘇生を実施した。リツキシマブ投与を一時中止し、症状の経過観察のため入院した。ベンダムスチン投与はまだ開始しておらず、その後ベンダムスチンを投与した際には、有害事象は認められなかった。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明らかに関連あり、ベンダムスチンとの因果関係を関連なしと判断した。Day 32 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 57 に、非重篤なリツキシマブの注入に伴う反応が再び発現した。ベンダムスチン投与のみ継続することが承認された。

Day 170 に治験を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040108
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：慢性閉塞性肺疾患の感染増悪（2 回）、発熱性好中球減少症、上気道感染、ニューモシスティスジロヴェシ感染、硝子体浮遊物

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：040108）であった。既往歴には痔核があった。合併症には元喫煙者、痛風、ヘルペス、高血圧、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、精巣性性腺機能低下症、2型糖尿病、貧血、高脂血症、リンパ球増加症及び血小板減少症があった。併用薬には喘息に対するブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩合剤、2型糖尿病に対するメトホルミン、精巣性性腺機能低下症に対するテストステロンウンデカン酸エステル、逆流疾患に対するオメプラゾール、高血圧に対するシラザプリル、心臓血管保護のための予防としてのアセチルサリチル酸、痛風に対するアロプリノール、貧血に対する硫酸鉄、高脂血症に対するシンバスタチン、喘息に対するサルブタモール、便秘予防としてのラクツロース及びセンナ・ドキュセートナトリウム合剤並びに貧血に対する赤血球があった。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 5に、重篤な有害事象であるGrade 3のCOPDの感染増悪（肺感染としての報告もあり）のため入院した。体温は、病院到着前は103.1°F、到着後は99.7°Fであった。症状には咳嗽による暗褐色又は黄色い痰の喀出（咳嗽は6～8週間持続しており、寝汗を伴っていた）、感冒、からだのゆれ及び鼻汁があった。セフトリアキソン、プレドニゾン、ドキシサイクリン、臭化イプラトロピウム、あへんチンキ及び酸素の投与、ネブライザの使用、輸液などを行った。治験責任医師は、COPD増悪とBR療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 11に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 23から28、非重篤な有害事象であるGrade 1のCOPDが発現した。Day 37に悪心、嘔吐、頭痛、発熱（38.5°C）、悪寒及び漠然とした腹痛が発現し、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。セフトリアキソンを投与したが、翌日、セフェピム及びゲンタマイシンに切り替えた。Day 41の白血球数は0.62×109/L、ヘモグロビンは85 g/L、血小板は83×109/Lであった。Day 45の好中球数は1.76（基準範囲及び単位未報告）であった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症とベンダムスチンとの因果関係を明らかに関連あり、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。Day 47に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 58に、重篤な有害事象であるGrade 3の上気道感染のため入院した。同日までの3日間、悪化する息切れ及び黄色い痰を伴う湿性咳嗽があった。リンパ球数は1.08、白血球数は3.72、分葉核好中球数は1.86（基準範囲及び単位未報告）であった。セフロキシム、プレドニゾン、ロキシスロマイシンなどを投与した。Day 59の白血球数は11.02、分葉核好中球数は9.04、リンパ球数は1.21（基準範囲及び単位未報告）であった。治験責任医師は、上気道感染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。Day 63に患者は事象から回復したが後遺症が残った。Day 63に予定されていた治験療法のサイクルを1週間延期した。

Day 71、有色痰、息切れ及び自宅での微熱を伴う咳嗽の悪化が認められた。これらの症状は進行し慢性咳嗽、アルブテロール増量、呼吸困難増悪、中等度呼吸窮迫、口すぼめ呼吸及び可聴喘鳴が認められた。また、重篤な有害事象であるGrade 1のCOPD増悪のための入院時には好中球減少傾向が認められた。胸部X線検査では気管支周囲の浸潤増加が認められたが、限局的な硬化像はなかった。セフトリアキソン、プレドニゾンなどを投与した。治験責任医師は、COPDの増悪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。Day 79、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は83 U/L（基準範囲<45 U/L）、空腹時血糖値は12.2 mmol/L（基準範囲3.5～5.4 mmol/L）、蛋白は59 g/L（基準範囲66～84 g/L）、グロブリンは20 g/L（基準範囲22～38 g/L）、赤血球数は3.53（基準範囲4.30～5.80［単位は未報告］）、ヘモグロビンは101 g/L（基準範囲132～172 g/L）、白血球数は2.24×109/L（基準範囲4.10～11.20×109/L）、単球数は0.29×109/L（基準範囲0.3～1.0×109/L）、分葉核好中球数は0.11×109/L（基準範囲1.9～7.5×109/L）であった。喀痰培養で、多数のグラム陽性球菌及び少数のグラム陰性桿菌が認められた。Day 83に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。ロキシスロマイシン投与を継続した。

Day 86に体温は38.2°Cで乾性咳嗽が増加するなど、体調不良を感じ始めた。その後、乾性咳嗽が時々認められた。重篤な有害事象であるGrade 1のCOPD増悪のため入院した。喀痰検

体の免疫蛍光染色検査の結果、ニューモシスティスジロヴェシ（カリニ）がわずかに陽性であったため、重篤な有害事象である Grade 2 のニューモシスティスジロヴェシ感染の診断を追加した。ヘモグロビンは 91 g/L（基準範囲 132～172 g/L）、血小板数は 72×109/L（基準範囲 150～400×109/L）、白血球数は 5.45×109/L（基準範囲 4.1～11.2×109/L）であった。セフトリアキソン、プレドニゾン、クロトリマゾール、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、患者の白血球数は 9.92×109/L まで増加した。

Day 90、入院中に左眼に青又は赤の眼浮遊物が突然発症した。重篤な有害事象である Grade 1 の硝子体浮遊物（医師記載名：視覚-左眼の良性浮遊物）と考えられた。光のちらつき、視野の欠損及び視力低下はなかった。右眼には問題はなかった。左眼の視力は 6/7.5（単位は未報告）であり、精密検査にて硝子体液内に 1 個の浮遊物が認められた。糖尿病網膜症及び高血圧性変化の徴候は認められなかった。一次診断は眼の良性浮遊物であり、二次診断は左眼後部硝子体剥離であった。発現日に患者は事象から回復したが後遺症が残った。治験責任医師は、硝子体浮遊物と 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 104 にニューモシスティスジロヴェシから、Day 112 に COPD の増悪から後遺症もなく回復した。退院時の最大呼気流量（PEFR）は 250（単位は未報告）であり、自宅での PEFR よりも高かった。治験責任医師は、ニューモシスティスジロヴェシと BR 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断し、COPD の増悪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。

患者は、治験療法開始以来病院で過ごす時間が長すぎると感じたため、Day 106 に治験継続のための同意を撤回した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040111
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：ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、ジストニー

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：040111）であった。既往歴にはエプスタイン・バーウイルス（EBV）感染及び腎結石があった。合併症には喘息及び時々の背部痛があった。併用薬には喘息に対するテルブタリン硫酸塩及びブデソニド、背部痛に対するジクロフェナクナトリウム並びに悪心予防としてのアプレピタントがあった。20[redacted]年 1 月 13 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 82 に、3 週間に及ぶ咳嗽、発熱及び desaturation on mobilization のため入院した。ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（PCP）を想定し、コトリモキサゾール及びプレドニゾンを投与したが、気管支鏡検査免疫蛍光検査の結果、PCP 陰性と判明したため、投与を中止した。セフロキシム及びロキシスロマイシンを投与したところ、解熱はしたが低酸素症及び息切れは持続した。その後の PCR 検査の結果は PCP 陽性であった。コトリモキサゾール及びプレドニゾンの投与を再開した。患者の状態は軽快し、Day 89 に退院した。Grade 2 の重篤な有害事象である PCP と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。Day 107 に患者は事象から後遺症もなく回復した。

Day 108 に、頚部及び上肢帯の痛みを伴う攣縮、顎関節（TMJ）の疼痛及び異常姿勢の症状を伴う Grade 2 のジストニー（医師記載名：急性ジストニア様反応）のため入院した。臨床的には、斜頚を伴う頚部の軽度ジストニー姿勢があった。他の限局的神経学的所見は認められず、事象はメトクロプラミドに対する急性ジストニア様反応の可能性が高いと考えられた。ベンズトロピンを投与した。Day 109 に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。急性ジストニア様反応の事象と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。

Day 127 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040113
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：肋骨骨折

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：040113）であった。既往歴には心房中隔欠損症、non-ferromagnetic magnetic resonance imaging safe atrial septal defect closure device、重度のレジオネラ肺炎、左上腕骨の骨折、全股関節置換を実施した変形性関節症、左側頭葉動脈瘤（クリッピング済）、並びに左手の握力が 4+/5 とわずかな握力低下の後遺症を伴う、発生直後に右側動脈内膜剥離術を実施した右側脳血管発作に続発する左側脱力があった。合併症には高血圧、軽度拡張機能障害、閉経後、うつ病、長年の片頭痛、耐糖能障害及び高脂血症があった。併用薬には心臓保護のためのアセチルサリチル酸、高脂血症に対するアトルバスタチン、心機能障害及び高血圧に対するメトプロロール、高血圧に対するキナプリル及びうつ病に対するシタロプラムがあった。20[redacted]年 4 月 28 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 41 に、重篤な有害事象である Grade 2 の肋骨骨折（医師記載名：左第 10 肋骨外側骨折）のため入院した。アルコールを数杯飲んだ後、椅子の肘掛けの上に倒れ込み、骨折した。骨折は胸部 X 線検査で確認された。気胸は認められなかった。事象は鎮痛及び作業療法評価にて保守的に管理された。Day 44 に、患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。肋骨骨折と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。
Day 106 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040114
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：ウイルス感染、憩室炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎

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：040114）であった。既往歴には多発性小基底細胞癌及び扁平上皮癌があった。合併症には軽度の喘息、閉経後、肩、第 1 趾、指、肘及び背骨（脊椎固定部位より上）の関節炎、脊椎固定（L5/S1）並びに高脂血症があった。併用薬には関節炎に対するメロキシカム、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム及び喘息に対するフマル酸ホルモテロール・ブデソニド合剤があった。20[redacted]年 5 月 25 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 26、発熱、下痢、頭痛及び副鼻腔痛のため受診した。重篤な有害事象である Grade 1 のウイルス感染が発現し、アモキシシリン・クラブラン酸合剤及び輸液を投与した。臨床検査の結果、γ - グルタミルトランスフェラーゼは 131 IU/L（基準範囲 0～50 IU/L）、アルカリホスファターゼは 190 IU/L（基準範囲 40～130 IU/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼは 92 IU/L（基準範囲<45 IU/L）と肝機能検査値の軽度異常が認められた。Day 28 に、患者は感染から後遺症もなく回復し、退院した。事象と治験薬との因果関係をたぶん関連ありと判断した。
Day 75 に、腹部 CT 検査によって確認された、穿孔の徴候のない重篤な有害事象である Grade 2 の憩室炎（医師記載名：S 状結腸憩室炎）のため入院した。4 日に及ぶ下腹部痛悪化があった。CT 検査で、隣接部位の fat stranding を伴う S 状結腸中央部から近位 S 状結腸の肥厚及び数個の憩室が認められた。セフロキシム、メトロニダゾール並びに疼痛に対してのフェンタニル及びトラマドールを投与した。腹痛は軽減し、平熱であった。Day 80 に患者は事象から回復したが後遺症が残った。退院した。
Day 93 に中等度の Grade 2 の憩室炎の持続のため再び入院した。30 分ごとに現れる顕著で時々重度の左腸骨窩の痙攣及び疼痛を伴っていた。セフロキシム、ゲンタマイシン及びメトロニダゾールを投与した。Day 96 の CT 検査でガスを含んだ憩室膿瘍が認められ、また炎症性変化の軽減

が回復を示唆していた。下痢及び腹痛は軽快した。Day 100 に患者は憩室炎から回復したが後遺症が残った。抗生物質の投与継続にて退院した。

憩室炎と治験薬との因果関係をたぶん関連ありと判断し、治験薬は両入院期間中中断されていた。

Day 171 に、腹痛及び下痢のため入院した。再発性憩室炎早期と考えられた。静注セフィキシム及びメトロニダゾール並びに腹痛に対するトラマドール及びヒヨスチン・ブチルブロマイドを投与した。腹部・骨盤 CT 検査では、活動性の憩室炎又は膿瘍形成を示唆する徴候は認められなかった。便サンプルの検査で、重篤な有害事象である Grade 3 のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が確認された。下痢は軽快しており、疼痛は良好に管理されていた。Day 177 に 14 日間の経口メトロニダゾール投与にて退院した。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎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 170 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040203
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：薬物過敏症

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：040203）であった。既往歴にはアルコール乱用があった。合併症には睡眠困難、喫煙、食道炎、夜間頻尿、精巣摘除を実施した精巣癌、右上腕骨嚢腫、左足首の灼熱感、左第 5 指の拘縮解除を実施したデュプイトラン拘縮、観血的整復及び内固定を実施した左大腿骨頚部骨折、左股関節痛、骨粗鬆症、右棘上筋、女性化乳房、体重減少並びに左耳難聴があった。併用薬には左股関節痛に対する疼痛管理としてのパラセタモール及びリン酸コデイン並びに睡眠困難に対するゾピクロンがあった。20[redacted]年 6 月 16 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 29 に、リツキシマブ投与後に発熱及び悪寒が認められた（1 カ月前にも反応があった）。顔面潮紅、背部痛及び錯感覚を伴う両足首の疼痛を訴えた。体温は 102° F であった。頻拍性で収縮期血圧は 108 mm Hg であった。重篤な有害事象である Grade 3 の薬物過敏症（医師記載名：リツキシマブに対する発熱性アレルギー反応）のため入院した。好中球数 8（単位は未報告）と、好中球減少傾向はなかった。モルヒネ及びオンダンセトロンを投与した。反応は、リツマキシブに対する予測可能な自己制限反応と考えられた。反応とベンダムスチンとの因果関係をおそらく関連なし、リツキシマブとの因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 31、患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。

Day 141 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040306
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 6[redacted]歳白人男性（患者番号：040306）であった。既往歴には偽心臓発作、胃の憩室炎、ヘルニア手術及び隆起性の膀胱頚部と前立腺中葉の複合体（尿道狭窄）があった。合併症には疲労、右鼻径部における感染、高血圧、全身性筋肉痛及び関節痛、2 型糖尿病、間欠性蕁麻疹、コレステロール高値並びに慢性免疫性血小板減少性紫斑病（慢性 ITP）があった。併用薬にはコレステロール高値に対するアトルバスタチンカルシウム、高血圧に対するキナプリル塩酸塩、心筋梗塞予防としてのアセチルサリチル酸並びに全身性筋肉痛及び関節痛に

対するパラセタモール及びトラマドールがあった。20■年 10 月 20 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 9 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。入院時の体温は 39° C であった。好中球数は 0.3×109/L（基準範囲 1.9～7.5×109/L）、血小板数は 54×109/L（基準範囲 150～400×109/L）、白血球数は 0.6×109/L（基準範囲 4.0～11.0×109/L）であった。ペグフィルグラスチム、ゲンタマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。24 時間後に、患者の体調は良好となった。非重篤の有害事象である Grade 2 のヘモグロビン減少に対して、Day 10 に濃厚赤血球 2 単位を輸血した（Day 12 のヘモグロビン値は 106 g/L［基準範囲 130～175 g/L］）。解熱し、Day 12 に退院した。患者は事象から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、発熱性好中球減少症とシクロホスファミド及びドキソルビシンと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との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 133 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040501
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：発熱

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6■歳白人女性（患者番号：040501）であった。既往歴には生検を実施した良性乳房腫瘤、腸の不調（過敏性腸症候群の可能性あり）、全股関節置換及び甲状腺部分摘除があった。合併症には閉経後があった。併用薬には粘膜炎に対するリドカイン、直腸の炎症に対するナタマイシン・ヒドロコルチゾン合剤及びネオマイシン並びに口腔内不快感に対するクロルヘキシジン及び塩酸ベンジダミンの含嗽剤があった。20■年 12 月 17 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

Day 10 に、体温は 37.9° C で、下痢を伴わない嘔吐が一度あった。患者は念のため受診した。悪寒（chills）及び悪寒（rigors）はなかった。重篤な有害事象である Grade 1 の発熱（医師記載名：入院を要する発熱）のため入院した。白血球数は 11.5×109/L（基準範囲 4.0～11.0×109/L）、好中球数は 8.4×109/L（基準範囲 1.9～7.5×109/L）であった。ゲンタマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与したが、血液専門医に相談の上中止した。入院中、体調良好で平熱であった。Day 12 に患者は事象から後遺症もなく回復し、感染巣のない微熱との診断で退院した。

その後、2 度の非重篤な発熱のエピソードがあった。Day 14 に、Grade 1 の発熱（医師記載名：24 時間未満の入院を必要とする発熱）のため入院し、体温は 37.4° C、好中球数は 5.5×109/L、白血球数は 7.3×109/L であった。前回の退院時に、痰を伴わない咳嗽が 1 日あり、後鼻漏及び 2 度の軟便もあった。翌日、抗生物質の経口投与にて退院した。体温の急上昇及び好中球数正常の軽度感染の可能性と診断された。同日遅くに体温 38° C、白血球数 5.6×109/L にて救急治療室を受診した。不明熱と診断され、入院はしなかった。Day 22、患者が発熱から完全に回復したとの報告があった。治験責任医師は、重篤及び非重篤の発熱と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。

Day 169 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040506
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：発熱性好中球減少症

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：040506）であった。合併症にはB型肝炎コア抗体陽性、末梢性ニューロパチー、高血圧、喘息、閉経後及び脊柱管狭窄症があった。20[redacted]年7月1日にオープン試験でのBR療法を開始した。

Day 61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。体温は38.6° C、心拍数は120回/分、呼吸数は20回/分、血圧は150/96 mm Hgであった。白血球数は3.7×109/L（基準範囲4.0～11.0×109/L）、好中球数は0.04×109/L（基準範囲1.9～7.5×109/L）であった。血液培養の結果は陰性であった。オセルタミビル、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、ゲンタマイシン、生理食塩水などを投与した。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を連日投与し、好中球減少は緩やかに改善した。Day 63の白血球数は3.9×109/L、好中球数は0.1×109/Lであった。Day 63に患者は事象から後遺症もなく回復し、さらに5日間連日のG-CSF及びロキシスロマイシン投与にて退院した。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明らかに関連ありと判断した。

Day 176にBR療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040509
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：ウイルス感染

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：040509）であった。合併症には高血圧及び高コレステロール血症があった。併用薬には高血圧に対するキナプリル塩酸塩、血栓塞栓症予防としてのアセチルサリチル酸、脂質低下薬としてのシンバスタチン、好中球数回復促進のためのペグフィルグラスチム及び発疹治療のためのクロタミトンがあった。20[redacted]年10月28日にオープン試験でのBR療法を開始した。

Day 47、1日持続した関節痛に関連する発熱及び悪寒のため救急治療室を受診した。発汗を感じた後に寒さを感じ、全身性身体疼痛を伴っていたが、特に関節痛はなく、体温は37.7° Cであった。重篤な有害事象であるGrade 2のウイルス感染（医師記載名：発熱性非好中球減少性ウイルス性疾患）のため入院した。微熱が持続していたが、敗血症スクリーニングの結果は陰性であった。Day 49に患者は事象から後遺症もなく回復し、退院した。治験責任医師は、ウイルス感染とBR療法との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

Day 167にBR療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：050401
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：アナフィラキシーショック

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：050401）であった。既往歴には子宮摘出、子宮類線維症及び巨大下垂体腫瘍があった。合併症にはペニシリン及びエビアレルギー、体重減少、高コレステロール血症及び脾腫があった。併用薬には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7月30日にオープン試験でのBR療法を開始した。

治験療法第1サイクルDay 1のリツキシマブ投与1時間後、重篤な有害事象であるGrade 4のアナフィラキシーショック（医師記載名：リツキシマブによるアナフィラキシーショック）が発現した。血圧は60/30 mm Hg、脈拍は20回/分であった。意識消失／失神が発現した。リツキシマブ投与をすぐに中止し、フェノテロール臭化水素酸塩、ヒドロコルチゾン、臭化イプラトロピウム及び補液を投与した。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復し、治験実施計画書に従

って Day 1 と Day 2 のベンダムスチンの投与を受ける許可が下りた。30 分後、ベンダムスチンを投与した。念のため、Day 2 の治験薬投与を受けるため、翌日まで入院とした。治験責任医師は、アナフィラキシーショックの事象と BR 療法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 229 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：050402
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：斑状丘疹状皮疹

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人男性（患者番号：050402）であった。既往歴にはアルコール症があった。合併症には喫煙、胃炎及び非中毒性結節性甲状腺腫があった。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 9 月 15 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 45、顔、体幹、腹部及び上肢に激しいそう痒を伴う皮膚疹が発現した。重篤な有害事象である Grade 2 の斑状丘疹状皮疹（医師記載名：そう痒性斑状丘疹状発疹）の経過観察ため入院した。デクスクロルフェニラミンなどを投与した。治験責任医師は、斑状丘疹状皮疹と R-CVP 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断した。事象は発現日に Grade 1 となり、翌日退院となった。Day 50 に患者は発疹から後遺症もなく回復した。その後 Day 65 から Day 70 に、非重篤の事象である Grade 2 の斑状丘疹状皮疹があった。
Day 168 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：050702
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（2 回）

本患者は非ホジキンリンパ腫の 4[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人女性（患者番号：050702）であった。既往歴には胸水があった。合併症には疲労、多汗症、心電図異常/心室再分極の非特異的変化、腹痛、便秘、肥満、閉経後、リンパ球減少症及び口唇ヘルペスがあった。併用薬には便秘に対するビサコジル及び鉱油エマルジョン並びに腹痛に対するパラセタモール・リン酸コデイン合剤があった。20[redacted]年 9 月 14 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 121 に、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱のため入院した。頭痛及び発熱が発現し、体温は 39° C で頻脈も認められた。Day 122 の好中球数は 1,929 で 89.3%、白血球数は 2,160 であった。尿検査の結果、蛋白陽性であった。レボフロキサシン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤などを投与した。Day 126 に患者は発熱から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、発熱と R-CHOP 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 128 に退院した。
Day 166（Day 168 としての報告もあり）に、発熱のため救急治療室を受診し、重篤な有害事象である Grade 2 の発熱のため入院した。また、非重篤な有害事象である Grade 1 の腹痛及び頭痛が発現した。静注メタミゾールナトリウムなどを投与した。Day 169、ヘモグロビンは 7.1、好中球数は 1,058、白血球数は 1,180、血小板数は 116,000 であった（単位は未報告）。Day 169 に患者は発熱から後遺症もなく回復し、患者は退院した。治験責任医師は、発熱と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。
Day 225 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：050703
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：慢性閉塞性肺疾患

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：050901
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：無力症、肛門感染

本患者はマントル細胞リンパ腫の 5[redacted]歳のスペイン系又はラテン系混血女性（患者番号：050901）であった。既往歴には喫煙、心室再分極、鼻炎及び筋腫症があった。合併症には食欲不振、不安、無力症、寝汗、体重減少、非特異的変化を伴う心電図異常、高血圧、子宮摘出、関節症、椎間板ヘルニア、腰痛、閉経後及び脾腫があった。併用薬には高血圧に対するエナラプリル、腰痛に対するメタミゾールナトリウム及び無力症悪化に対する一般的な栄養素があった。20[redacted]年 1 月 18 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
投与開始 4 日前、重篤な有害事象である Grade 2 の無力症悪化のため入院した。オメプラゾール、オンダンセトロン、ジアゼパム、メタミゾールナトリウム、ヘパリン、アルベンダゾール、輸液などを投与した。投与開始 1 日前、全身健康状態良好にて退院した。患者は Day 1 に事象から後遺症もなく回復した。治験薬の初回投与前に起こったため、治験責任医師は、無力症と R-CHOP 療法との因果関係を関連なしと判断した。
Day 78、体温は 100.6° F で Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数は 250/cu mm、ヘモグロビンは 6.4 g/dL）が発現し、重篤な有害事象である Grade 3 の肛門感染（医師記載名：裂肛感染）のため入院した（当初は、好中球減少性発熱として報告された）。また、Grade 4 の貧血による低血圧があった。メタミゾールナトリウム、赤血球、セフェピム、ジアゼパム、オメプラゾール、クロルヘキシジン、フィルグラスティム、ケトプロフェン、ラクツロース、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、外用ポリクレスレン・ジブカイン塩酸塩合剤、アモキシシリン・クラブラン酸合剤などを投与した。治験責任医師は、肛門感染と R-CHOP 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。Day 80 に患者は事象から後遺症もなく回復した。Day 108 に R-CHOP 療法の最終投与を行った。
Day 181 に疾患進行のため死亡した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：051102
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：好中球減少症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 6[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人女性（患者番号：051102）であった。既往歴には喫煙があった。合併症には体重減少、咳嗽、呼吸困難及び閉経後があった。治験開始時点での併用薬はなかった。20[redacted]年 1 月 18 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。

Day 10 に、重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少及び発熱のため入院した。好中球数は 837 個/μL であった。セフェピムなどを投与した。Day 12 の好中球数は 141 個/μL であり、好中球減少症の重症度は Grade 4 となった。フィルグラスティムの追加投与などを実施した。Day 18 での好中球数は 7,770 個/μL であり、退院した。患者は好中球減少症から後遺症もなく回復した。治験責任医師は、好中球減少症と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明らかに関連あり、リツキシマブ及びプレドニゾンとの因果関係を関連なしと判断した。
Day 149 に R-CHOP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：060001
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：脾腫

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人男性（患者番号：060001）であった。既往歴には体重減少、喘息、食欲不振、小腎結石、一過性虚血性の事象及び脾腫があった。合併症には寝汗、時々の刺激性咳嗽、腹痛、食後膨満及び全般性不安障害があった。治験開始時、併用薬はなかった。20[redacted]年 7 月 15 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 87、3 日間に及ぶ食欲不振、悪心及び発熱を訴え受診した。時間放射能曲線画像によると、以前の画像と比べて脾腫依存性腫瘍が増加していた。CT 検査でも脾腫の増大が認められた。乳酸脱水素酵素は以前の 5,206 から 8,454 まで増加した（単位は未報告）。重篤な有害事象である Grade 4 の脾腫の悪化のため入院し、脾破裂を防ぐために脾摘を実施した。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復した。脾摘の後の病理学的検査の結果は脾臓の大細胞型リンパ腫を示した。治験責任医師は、脾腫と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。
Day 87 に脾臓の腫脹が認められたこと及び治験薬が無効であったため BR 療法を中止した。Day 138、BR 療法最終投与 81 日後に急性呼吸不全のため死亡した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：060101
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：四肢膿瘍

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳のスペイン系又はラテン系混血男性（患者番号：060101）であった。既往歴には発熱、体重減少、貧血、右脚浮腫及び脾腫があった。治験開始時点で関連する合併症及び併用薬はなかった。20[redacted]年 7 月 13 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 9 に、右大腿腫瘍上の浮腫及び皮下組織の増殖が認められ、39.5° C の発熱、悪寒及び限局性の疼痛を伴っていた。重篤な有害事象である Grade 3 の四肢膿瘍（医師記載名：右大腿膿瘍）のため入院した。Day 22 の血液検査の結果は、γ グルタミルトランスペプチダーゼ 53 IU（基準範囲 9.0～50.0 IU）と、ヘマトクリット 25.6%（基準範囲 38.0～44.0%）、ヘモグロビン 8.3 g/dL（基準範囲 12.0～14.0 g/dL）、リンパ球 15.82%（基準範囲 20.0～45.0%）、単球 12.9%（基準範囲 3.0～9.0%）、好中球数 7.38 K/μL（基準範囲 1.5～6.0 K/μL）、赤血球数 3.14 M/μL（基準範囲 4.2～4.9 M/μL）及び白血球数 10.38 K/μL（基準範囲 4.0～11.0 K/μL）であった。セフトリアキソン、トラマドール、バンコマイシン、クリンダマイシン、ドキシサイクリンなどを投与した。R-CVP の第 2 サイクルを重篤な有害事象のため中止した。経過良好であり、発熱又は全身炎症反応の徴候も認められず、膿瘍患部上の小さい皮膚潰瘍（2×2 cm）だけがあった。Day 36、創傷治療及び経口剤（ドキシサイクリン、オメプラゾール、トラマドール、フルコナゾール及び

アセチルサリチル酸）投与にて退院した。治験責任医師は、免疫機能に対する影響から、四肢膿瘍と R-CVP 療法との因果関係をたぶん関連ありと判断した。Day 120 に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 141 に R-CVP 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：060102
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：胸水

本患者は非ホジキンリンパ腫の 6[redacted]歳のスペイン系又はラテン系混血男性(患者番号:060102)であった。既往歴には夕方の間欠熱、約 10 kg の体重減少、胆嚢結石症による胆嚢切除及び胃炎があった。治験開始時点で関連する合併症及び併用薬はなかった。20[redacted]年 7 月 13 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
初回の BR 療法の前である治験薬投与開始 2 日前に呼吸困難で入院し、胸部 X 線検査結果に基づき重篤な有害事象である Grade 2 の胸水（左側、40%）と診断された。胸腔穿刺を問題なく施行し、治験薬投与開始 1 日前に患者は呼吸困難から後遺症もなく回復した。胸水の細胞診結果は報告されなかった。治験薬初回投与前の発現であるため、治験責任医師は、胸水と BR 療法との因果関係を関連なしと判断した。感染予防として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。BR 療法を翌日開始し、その後、退院とした。
Day 168 に治験を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：060303
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：咽頭膿瘍、咽頭炎

本患者はマントル細胞リンパ腫の 4[redacted]歳スペイン系又はラテン系男性（患者番号：060303）であった。既往歴はなかった。合併症には動脈性高血圧及び気管切開があった。治験開始時の併用薬には胃炎予防としてのオメプラゾール及び腫瘍崩壊予防としてのアロプリノールがあった。20[redacted]年 6 月 16 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
治験薬投与開始 23 日前、痛みを伴わない頚部右側の体積増加が頚部腫瘤と同じ位置に認められた。重篤な有害事象である Grade 3 の咽頭膿瘍のため入院した。CT 検査で、壊死及び含気を伴う頚部腫瘤が認められた。また、口腔から声門上部までの舌骨下部に、腫瘍性破壊が原因の筋肉破壊が認められた。まともに口を開けることができず、気管切開を閉じることはできなかった。経腸栄養を継続した。培養結果はプロテウス・ミラビリス、大便レンサ球菌及びシトロバクター・フレウンディ陽性であった。ケトロラク、トラマドール、プレドニゾン、メトロニダゾール、ナプロキセン、クリンダマイシン、セフトリアキソン、ブプレノルフィン、ミダゾラム、イミペネム及びシプロフロキサシンを投与した。右頚部の膿瘍は Day 1 の化学療法の初回投与後に縮小した。Day 8、発熱及び疼痛はなく退院した。Day 64 に患者は膿瘍から回復したが後遺症が残った。咽頭膿瘍について因果関係は未報告であった。
Day 124、気管切開による咳嗽、発熱及び黄色痰の喀出があったが、その他の症状は認められなかった。気道閉塞のおそれがあったため、重篤な有害事象である Grade 2 の咽頭炎にて入院した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、パラセタモール、セフタジジム、ロラタジンなどを投与した。発熱及び咳嗽はなく、喀出も減少しており、症状改善が認められた。Day 131、平熱で分泌物もなく、無症候状態で退院した。咽頭炎と R-CHOP 療法との因果関係を関連なし

と判断した。
Day 110 に R-CHOP 療法を終了した。

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）
重篤な有害事象：好中球減少症、肺炎、呼吸不全、敗血症性ショック

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：070003
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：消化管感染

本患者は非ホジキンリンパ腫の 4[redacted]歳スペイン系又はラテン系混血女性（患者番号：070003）であった。既往歴には腰痛があった。合併症はなかった。併用薬には胃の保護としてオメプラゾールがあった。20[redacted]年 4 月 6 日にオープン試験での BR 療法を開始した。
Day 105、発熱及び少量の液状便を伴う腹部不快感の症状があり、重篤な有害事象である Grade 3 の消化管感染（医師記載名：Grade 4 の ANC［好中球絶対数］毒性を伴う消化管感染）のため入院した。。身体的診察で、腸音の増加が認められ、腹部触診でびまん性の圧痛が認められた。好中球数は 90、白血球数は 1.50 であった（単位は未報告）。セフタジジム、アミカシン、メトロニダゾール、オメプラゾール及び顆粒球コロニー刺激因子を投与した。Day 109 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、感染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 158 に BR 療法を終了した。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：070103
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

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳白人男性（患者番号：070103）であった。既往歴には心房細動、虚血（陳旧性心筋梗塞）、前立腺癌及び脳卒中があった。合併症には発熱、寝汗、高血圧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及びエナラプリルがあった。20[redacted]年 7 月 13 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
R-CVP 療法の Day 1 に、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：リツキシマブ投与に関連する気管支痙攣）が発現した。治験薬投与後 5 分以内に息切れ並びに非重篤の有害事象である Grade 2 の激越、失見当識及び倦怠感も発現した。血圧（BP）は 90/50 mm Hg、心拍数（HR）は 100（110 との報告もあり）回/分、呼吸数（RR）は 22 回/分であった。R-CVP 療法を中断した。重篤な有害事象に対してヒドロコルチゾン、酸素などを投与した。30 分後、BP は 120/70 mm Hg、HR は 80 回/分、RR は 20 回/分であった。神経学的には見当識は保たれており、対称性運動障害及び歯擦音様の肺音が聴取された。患者は重篤な有害事象から後遺症もなく回復した。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たぶん関連ありと判断した。リツキシマブ投与を延期した。
Day 4 に、非重篤の有害事象である Grade 1 の倦怠感及び食欲減退が発現した。血圧は 120/60