mm Hg、HR は 84 回/分、RR は 18 回/分、体温は 36.7° C であった。肺は正常であった。神経学的評価では、見当識は保たれており、嗜眠状態であり、筋体積は減少し、筋量は対称であった。治療を中止した。Day 8 に、持続性の倦怠感及び食欲不振が発現した。
Day 27 に、患者は治験療法を希望せず、治験参加継続の同意を撤回した。

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）
重篤な有害事象：敗血症性ショック及び汎血球減少症

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：070304
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：上室性頻脈

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳スペイン系又はラテン系白人男性（患者番号：070304）であった。既往歴には無力症、気管支炎、咳嗽、呼吸困難、胸水、十二指腸潰瘍、前立腺腺腫、前立腺腺腫による前立腺摘除、膝蓋骨骨折、浮動性めまい、聴力損失及びデング熱があった。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 9 月 30 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 28、呼吸困難、無力症及び食欲不振が発現し、重篤な有害事象である Grade 4 の上室性頻脈（医師記載名：頻脈性不整脈［房室結節機能障害］）と診断された。心拍数は 150 回/分、血圧は 90/70 mm Hg であった。右胸郭の下側 2/3 の部位で呼吸音が減少しており、心電図では結節性の接合部頻脈性不整脈が認められた。治験責任医師は、上室性頻脈とリツキシマブ及びドキソルビシ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、ビンクリスチン及びプレドニゾンにとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。Day 29 に患者は事象から後遺症もなく回復した。非重篤な有害事象である Grade 2 の胸水（Day 29～32）、Grade 1 の潮紅（Day 30）並びに Grade 3 のうっ血性心不全（Day 30～32）及び Grade 3 の心房細動（Day 48）が発現した。患者はすべての事象から後遺症もなく回復した。
Day 170 に R-CHOP 療法を終了した。

中止に至った有害事象：
注意：治験の中止に至った特異的な有害事象が、BR 療法を受けた患者にのみ認められた。R-CVP 又は R-CHOP 療法を受け、1 事象以上の有害事象が認められた患者については、以下にすべての有害事象を記載した。なお、中止の原因となった事象は特定されていない。

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）
中止に至った有害事象：腎不全

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
中止に至った有害事象：イレウス

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
中止に至った有害事象：心嚢液貯留

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
中止に至った有害事象：閉塞性気道障害

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：004604
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）
中止に至った有害事象：ヘモグロビン減少、薬物過敏症、便秘、低カルシウム血症、好中球数減少、脱毛症、流涙増加、関節痛、高血糖、うつ病、筋骨格疼痛、筋力低下、口内炎、下痢、好中球減少症、低アルブミン血症

本患者はマントル細胞リンパ腫の 7[redacted]歳アメリカ先住民又はアラスカ先住民男性（患者番号：004604）であった。既往歴には血管形成、心筋梗塞、尿路感染、左肩疼痛、左肩手術、脊髄手術、低ナトリウム血症及び眼科手術があった。合併症には発熱、寝汗、肥満、重度の疲労、高血圧、咳嗽、浮動性めまい、頭痛、アルカリホスファターゼ、糖尿病、GGT（γグルタミルトランスペプチダーゼ）高値、高血糖、貧血、下肢腫脹、血小板低値及び耳炎があった。併用薬には高血圧に対するアセチルサリチル酸及びリシノプリル、尿路感染に対するタムスロシン塩酸塩、補助栄養食品としてのシアノコバラミン、亜麻仁油及びエルゴカルシフェロール並びに腫瘍崩壊予防としてのアロプリノールがあった。20[redacted]年 2 月 18 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
治験薬投与開始 2 日前から Day 20 まで持続した、有害事象である Grade 2 のヘモグロビン減少が認められた。治験期間中、以下の非重篤の有害事象があった。Grade 2 の薬物過敏症（医師記載名：リツキサン［リツキシマブ］へのアレルギー反応）（Day 1 及び 28）、Grade 1 の便秘、（Day 4 から未回復）、Grade 1 のヘモグロビン減少（Day 21 から未回復）、Grade 2 の低カルシウム血症（Day 21～27）、Grade 3 及び 4 の好中球数減少（医師記載名：ANC［好中球絶対数］低値）（それぞれ Day 21～27 及び Day 105～111）、Grade 1 の脱毛症（Day 22 から未回復）、Grade 1 の流涙増加（Day 22～119）、Grade 1 の関節痛（医師記載名：関節痛）（Day 22～133）、Grade 3 の高血糖（医師記載名：高血糖悪化）（Day 49～69 及び Day 91～125）、Grade 1 の高血糖（Day 126～132）、Grade 1 のうつ病（Day 49～112）、Grade 1 の筋骨格痛（医師記載名：右肩痛）（Day 64～70）、Grade 1 の筋力低下（医師記載名：下肢筋力低下）（Day 70～91）、Grade

1 の口内炎（医師記載名：粘膜炎［口腔］）（Day 70～112）、Grade 1 の下痢（Day 111）、Grade 3 の好中球減少症（医師記載名：持続性好中球減少）（Day 112 から未回復）並びに Grade 2 の低アルブミン血症（Day 112～118）。Day 133 に有害事象のため治験を中止した。中止の原因となった事象は特定されていない。因果関係については未報告であった。

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）
中止に至った有害事象：肺の悪性新生物

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
中止に至った有害事象：注入に伴う反応

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：005409
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）
中止に至った有害事象：注入に伴う反応、疲労、腹痛、胃食道逆流性疾患、悪心、下痢

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：005409）であった。関連する既往歴はなかった。合併症には高血圧、うつ病、低カリウム血症、慢性下肢浮腫及びアレルギー性鼻炎があった。併用薬にはうつ病に対するエスシタロプラムシュウ酸塩、アレルギー性鼻炎に対するロラタジン、高血圧に対するネビボロール塩酸塩、ニューモシスティス症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、間欠性の悪心に対するオンダンセトロン及びプロクロルペラジン並びに間欠性の下痢に対するロペラミド塩酸塩があった。20[redacted]年 10 月 14 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。

治験期間中、以下の非重篤の有害事象があった。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急性注入反応）（Day 1 及び 22）、Grade 1 の疲労、（Day 2 から未回復）、Grade 1 の腹痛及び胃食道逆流性疾患（医師記載名：逆流/胸やけ）（Day 15～21）並びに Grade 1 の間欠性の悪心及び間欠性の下痢（Day 22 から未回復）。

Day 36 に有害事象のため治験を中止した。R-CVP 療法の最終投与日は Day 22 であった。中止の原因となった事象は特定されていない。因果関係については未報告であった。

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）
中止に至った有害事象：肉腫

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
中止に至った有害事象：手術切開部位感染（切開部位感染）

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：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）
中止に至った有害事象：好中球減少症

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020305
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
中止に至った有害事象：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：020305）であった。関連する既往歴はなかった。合併症には閉経後があった。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。
Day 57～63、92～96 及び 126～206 に、非重篤な有害事象である Grade 3 の好中球減少症が発現した。好中球絶対数（基準範囲 1.5～8.5×109/L）は、Day 57 に 0.7×109/L、Day 133 に 0.7×109/L、Day 140 に 0.7×109/L、Day 154 に 0.9×109/L であった。好中球減少症に対する治療は報告されなかった。好中球数及びリンパ球数は有害事象共通用語規準（CTCAE）における Grade 3 の定義を満たしていたが、有害事象として報告されなかった。治験責任医師は、初回の好中球減少と BR 療法との因果関係を関連あるかもしれない、2 回目及び 3 回目の好中球減少と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。BR 療法開始から 100 日後、好中球減少症のため治験を中止した。

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）
中止に至った有害事象：低ナトリウム血症

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040307
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
中止に至った有害事象：γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加

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：040307）であった。合併症には閉経後、肝機能検査異常（GGT［γ－グルタミルトランスフェラーゼ］高値）及び鼻橋右側の小さ

い潰瘍があった。併用薬はなかった。20■年 12 月 30 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

非重篤の有害事象である Grade 3 の GGT 高値(医師記載名:肝機能検査値の悪化[GGT 高値])が Day 29 に、Grade 3 の好中球数減少が Day 84 に発現した。治験責任医師は、事象と BR 療法との因果関係を明らかに関連ありと判断した。GGT 値（基準範囲 0～50 U/L）は Day 29 に 256 U/L、Day 61 に 298 U/L、Day 92 に 259 U/L であった。GGT 増加の転帰は未回復であった。Day 92 の好中球絶対数は 0.9×109/L（基準範囲 1.9～7.5×109/L）であった。白血球数及びリンパ球数は有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 の定義を満たしていたが、有害事象として報告されなかった。Day 94 にペグフィルグラスチムを投与し、Day 98 に患者は好中球減少から後遺症もなく回復した。

治験薬投与を好中球数減少のために中断し、その後 GGT 増加のため、93 日間の BR 療法の後に完全に中止した。

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）
中止に至った有害事象：脾腫

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

他の重要な有害事象：新たな悪性腫瘍

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）
他の重要な有害事象：肺癌

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：002802
治験薬：ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）
他の重要な有害事象：結腸癌

本患者は非ホジキンリンパ腫の 5■歳白人男性（患者番号：002802）であった。既往歴には息切れ、結腸癌、下痢、不安、易刺激性及びうつ病があった。合併症には疲労、全身脱力、寝汗、喫煙、便秘、嘔吐を伴う悪心、筋肉痛、頚部痛、不眠症及び記憶喪失があった。併用薬には、鋭く強い右肩痛（この部位で複数回の生検を行った）に対するオキシコドン・アセトアミノフェン合剤、生検後の創部の処置としてのバシトラシン、禁煙のためのバレニクリン酒石酸塩、筋肉痛に対するガバペンチン、頚部痛に対する塩酸オキシコドン、便秘に対するドキュセートナトリウム及び痛風予防としてのアロプリノールがあった。20■年 8 月 11 日にオープン試験での BR 療法を開始した。

治験薬投与開始 7 日前、非重篤の有害事象である Grade 1 の便秘が発現した。便秘と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象の転帰は未回復であった。治験責任医師が治験薬に関連あるかもしれないと判断した Grade 1 の発熱が Day 183 に、治験薬と関連なしと判断した Grade 1 の血性下痢及び Grade 3 の肛門周囲痛（医師記載名：直腸痛）が Day 186 に発現した。ロペラミド塩酸塩を投与した。Day 211 に患者は発熱から後遺症もなく回復したが、他の事象の転帰は

未回復であった。Day 248 に、治験薬と関連なしと判断した Grade 1 の背部痛及び腹痛が発現した。事象の転帰は未回復であった。
Day 212 に BR 療法を終了した。Day 592 に新たな結腸癌が発現したと報告された。転帰及び因果関係は報告されなかった。

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）
他の重要な有害事象：肺の悪性新生物

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
他の重要な有害事象：肉腫

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：015508
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）
他の重要な有害事象：皮膚有棘細胞癌

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：015508）であった。既往歴には時々の咳嗽、うつ病及び眼瞼外反術後状態があった。合併症には不整脈、うっ血性心不全、心雑音、高血圧、僧帽弁逸脱、CT 検査スキャンで認められた肺気腫、胃食道逆流性疾患（GERD）、時々の左上肢のピリピリ感、閉経後、心筋症、軽度の左頚動脈疾患、脊柱後弯症、中等度の頚椎変性変化、中等度の腰椎変性変化、側弯症、記憶障害、高脂血症、白内障及び口内乾燥があった。併用薬には補助栄養食品としての肝油、GERD に対するパントプラゾールナトリウム及び間欠性の悪心に対するプロクロルペラジンがあった。20[redacted]年 5 月 19 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 71 に、非重篤の有害事象である Grade 1 の皮膚有棘細胞癌と診断された。事象に対する治療は報告されなかった。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 232 に R-CVP 療法を終了した。因果関係については未報告であった。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：020203
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）
他の重要な有害事象：直腸癌

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：020203）であった。関連する既往歴はなかった。合併症には右側腹部痛及び閉経後があった。併用薬には右側腹部痛に対するパラセタモールがあった。20[redacted]年 5 月 20 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 499 に、直腸早期癌と診断され、外科手術のみ実施した。有害事象としては報告されず、またそれ以上の情報も報告されなかった。

Day 106 に R-CVP 療法を終了し、後観察期間中である。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：030402
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）
他の重要な有害事象：基底細胞癌

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：030402）であった。既往歴には心房細動、反復性尿路感染、汗孔角化症及び日光角化症があった。合併症には腹水、痛風及び変形性関節症があった。併用薬には痛風に対するアロプリノール、関節炎に対するアセチルサリチル酸、NSAIDS（非ステロイド性抗炎症剤）の使用による GI（胃腸）病変予防としてのパントプラゾール、両脚の変形性関節症疼痛に対するパラセタモール及び関節炎に対するジクロフェナクナトリウムがあった。20[redacted]年 6 月 30 日にオープン試験での R-CHOP 療法を開始した。
Day 21 に、非重篤な有害事象である Grade 2 の基底細胞癌（医師記載名：基底細胞癌の切除［胸部及び腕から 7 回］）が発現した。事象に対する他の治療は報告されなかった。発現日に患者は事象から後遺症もなく回復した。
Day 177 に R-CHOP 療法を終了した。因果関係については未報告であった。

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）
他の重要な有害事象：腎細胞癌

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

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）
他の重要な有害事象：扁平上皮細胞癌、基底細胞癌

重篤な有害事象の項の経過を参照すること。

試験番号：C18083/3064/NL/MN
患者番号：040504
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）
他の重要な有害事象：扁平上皮癌、腎癌

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：040504）であった。既往歴にはアスベスト曝露及びペニシリンへのアナフィラキシーがあった。合併症にはコーン症候群及び後鼻漏があった。併用薬には高血圧に対するアテノロール、コーン症候群の治療としてのアロプリノール並びに高血圧に対するスピロノラクトン及び血栓塞栓障害予防としてのアセチルサリチル酸があった。20[redacted]年 6 月 3 日にオープン試験での R-CVP 療法を開始した。
Day 111 に、非重篤な有害事象である Grade 3 の扁平上皮癌（医師記載名：二次悪性扁平上皮癌）が発現した。事象に対する治療は報告されなかった。治験責任医師は、扁平上皮癌と R-CVP 療法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 181 に、非重篤の有害事象である Grade 4 の腎癌（医師記載名：二次悪性明細胞腎癌）が発現した。事象に対する治療及び因果関係は報告されなかった。最終報告時点で、腎癌の転帰は未回復であった。

Day 162 に R-CVP 療法を終了した。

2.7.6.3　2011002 試験

2.7.6.3.1　試験方法の要約

2011002 試験は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩；本剤）とリツキシマブとを併用投与した多施設共同オープン試験（第 II 相試験）である。試験方法の要約を表 2.7.6.3- 1 に示す。

表 2.7.6.3- 1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	2011002
治験課題名	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした SyB L-0501 とリツキシマブ併用による第 II 相臨床試験（多施設共同オープン試験）
臨床試験の相	第 II 相臨床試験（探索的試験）
目的	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びに造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫を対象に、SyB L-0501（90 mg/m^2/日の 2 日間連日点滴静脈内投与）及びリツキシマブ（375 mg/m^2 の点滴静脈内投与）を併用投与した際の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
治験の対象	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びに造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫患者
組入れ基準	＜選択基準＞ 以下の条件をすべて満たす患者を対象とした。 1. 症例登録前 6 ヵ月以内に実施したリンパ節生検又は評価可能な生検組織にて、以下の CD20 陽性低悪性度 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のいずれかであることが病理組織学的に確認されている患者。 WHO 分類（第 4 版）： ・ Small lymphocytic lymphoma ・ Splenic marginal zone B-cell lymphoma ・ Lymphoplasmacytic lymphoma ・ Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue（MALT lymphoma） ・ Nodal marginal zone B-cell lymphoma ・ Follicular lymphoma（Grade 1, 2, 3a） ・ Mantle cell lymphoma 2. 測定可能病変（CT による長径：＞1.5 cm）を有する患者。 3. 治療歴のない患者。 4. 以下の臨床症状又は徴候を少なくとも 1 つ有する患者（マントル細胞リンパ腫を除く）。 1) CT による長径 7 cm を超える巨大腫瘤（bulky disease）（脾臓を除く） 2) B 症状 (1) 38.0 ℃を超える原因不明の発熱 (2) 盗汗 (3) 症例登録前 6 ヵ月以内の 10%を超える体重減少 3) 血清 LDH 又はβ2-マイクログロブリンの上昇 4) CT による長径 3 cm を超えるリンパ節が 3 領域以上 5) 症候性脾腫 6) 圧迫症状 7) 胸水／腹水の貯留 5. 少なくとも 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 6. 年齢 20 歳以上 79 歳以下の患者（症例登録時）。 7. ECOG Performance Status（P.S.）が 0～2 の患者。 8. 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）の機能が十分に保持されている患者。 ・ 好中球数：1,500 / mm^3 以上

項目	内容
	・ 血小板数：75,000 / mm^3 以上 ・ AST（GOT）：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・ ALT（GPT）：各施設の基準値上限の 3 倍以下 ・ 総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・ 血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 ・ 動脈血酸素分圧（PaO_2）：65 mmHg 以上 ・ 心電図に治療を要する異常所見がない ・ 心エコーによる左室駆出率（LVEF）：55%以上 9. 患者本人より、本治験への参加について文書にて同意が得られた患者。 ＜除外基準＞ 以下の条件のいずれかに抵触する患者を除外した。 1. 病理組織学的に形質転換が確認された患者。 2. 65 歳以下のマントル細胞リンパ腫の患者（症例登録時）。 3. 症例登録前検査－14 日以内に、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、エリスロポエチンなどのサイトカイン製剤の投与又は輸血を受けた患者。 4. 重篤な活動性の感染症（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を有する）を有する患者。 5. 重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全など）を有する患者。 6. 重篤な心疾患（例：心筋梗塞、虚血性心疾患）の合併あるいは症例登録前 2 年以内に既往歴を有する患者及び治療を要する不整脈を有する患者。 7. 重篤な消化器症状（高度又は重度の悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者。 8. HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者（HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し陽性を示す患者）。 9. 重篤な出血傾向（播種性血管内凝固症候群［DIC］など）を有する患者。 10. 中枢神経系への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者。 11. 間質性肺炎、肺線維症、治療を要する肺気腫の合併あるいは既往歴を有する患者。 12. 活動性の重複癌を有する患者。 13. 過去に化学療法、放射線療法、抗体療法又は抗腫瘍目的のステロイド療法を受けた患者。 14. 自己免疫性溶血性貧血の合併あるいは既往歴を有する患者。 15. 症例登録前 3 ヵ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者。 16. 薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者。 17. 過去に造血幹細胞移植を受けた患者。 18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。 19. 男女を問わず、避妊が承諾できない患者。 20. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。
被験者数	目標被験者数： 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫　57 例 マントル細胞リンパ腫　10 例 登録例数： 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫　60 例 マントル細胞リンパ腫　10 例
被験薬	1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg 及びマンニトールを含有する凍結乾燥粉末
対照薬	なし
用法・用量	Day 1 及び Day 2 に SyB L-0501 90 mg/ m^2/日を、Day 1（第 1 サイクルは Day 0）にリツキシマブ 375 mg/ m^2 を点滴静脈内投与し、その後少なくとも 26 日間経過観察を行った。これを 1 サイクル（28 日間）とし、最大 6 サイクル繰り返し投与した。 第 2 サイクル以降の Day 1 は、SyB L-0501 投与後にリツキシマブを投与した。なお、SyB L-0501 及びリツキシマブの同日投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には、Day 0 にリツキシマブを、Day 1 及び Day 2 に SyB L-0501 を連日点滴静脈内投与してもよいこととした。また、「次サイクルへの移行」及び「第 2 サイクル以降の減量」の基準に従い、前サイクルにて認められた有害事象及び経過観察に基づき、必要に応じて SyB L-0501 の投与量を減量、投与の開始を延長又は投与を中止した。 安全性確保のため、第 1 サイクルの Day 0 から Day 3 までは入院下で投与したが、第 2 サイクル以降については、被験者の状態や有害事象の発現状況により、治験責任医師又は治験分担医師が外来投与可能と判断した場合には、外来投与も可とした。

項目	内容
併用禁止薬・併用禁止療法	治験期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。 1.　他の抗腫瘍効果を有する薬剤及び療法 2.　放射線療法 3.　未承認薬剤 副腎皮質ホルモン剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととするが、infusion reaction の予防・治療などを目的とした使用及び、合併症等に対する治療を目的とした使用は可能とした。
評価項目	観察・検査スケジュールについては表 2.7.6.3- 2 に示した。 ＜有効性＞ 主要評価項目 施設外効果判定委員会にて、「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）」（以下「IWRC」）に従って判定した総合効果（表 2.7.6.3- 3）の完全寛解率（CR＋CRu）とした。なお、各治験実施医療機関における効果判定結果と異なる場合は、本委員会の判定を優先した。 副次評価項目 施設外効果判定委員会にて、以下の 6 項目について判定されたものを副次評価項目とした。 1.　「IWRC」による総合効果の奏効率（抗腫瘍効果：PR 以上） 2.　「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）」（以下「Revised RC」）による総合効果の完全寛解率（CR）及び奏効率 3.　「WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）」（以下「WHO」）による総合効果の完全寛解率及び奏効率 4.　無増悪生存期間　(Progression-Free Survival ; PFS) 症例登録日を起算日として、増悪（再発／再燃を含む）又は理由を問わない死亡日のうち、早い方の日までの期間を PFS とした。 最終サイクルの総合効果が CR、CRu 又は PR の場合、無治療で経過観察し、本治験全体の最終症例の最終サイクル投与開始日＋10 週までの間、可能な限り 3 ヵ月に 1 回程度、PFS の調査を行った。 5.　奏効期間　(Duration of Response ; DOR) CR、CRu 又は PR が得られた日を起算日として、増悪（再発／再燃を含む）又は理由を問わない死亡日のうち、早い方の日までの期間を DOR とした。 PFS と同様の期間及び頻度で DOR の調査を行った。 6.　全生存期間　(Overall Survival ; OS) 症例登録日を起算日として、理由を問わない死亡日までの期間を OS とした。 PFS と同様の期間及び頻度で OS の調査を行った。 ＜安全性＞ 有害事象（種類、頻度、程度、可逆性）及び臨床検査値の推移。 有害事象の評価基準として「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版.（CTCAE v4.0-JCOG）」を用いた。また有害事象は、MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集　日本語版）を用いてコード化することとした。
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性は完全解析対象例（FAS）を主要解析対象集団とし、治験実施計画書適合例（PPS）を副次解析対象集団とした。安全性は安全性解析対象例（SAS）を解析対象集団とした。 ＜有効性の解析＞ 1.　有効性の主要評価項目 「IWRC」に従って判定した完全寛解率（CR 又は CRu と判定された症例の割合）を算出し、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 2.　有効性の副次評価項目 a.「IWRC」による奏効率、「Revised RC」による完全寛解率及び奏効率、「WHO」による完全寛解率及び奏効率の解析 総合効果においてそれぞれの判定に対応する症例の割合を算出し、各々、その二項確率に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 b.PFS の解析 c.DOR の解析

項目	内容
	d.OS の解析 Kaplan-Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による中央値及びその 95%信頼区間を計算した。 ＜安全性の解析＞ 治験期間中に発現した全ての有害事象に関して、因果関係、重症度、処置の有無等について、クロス集計リスト及び発現一覧表を作成した。治験期間を通しての臨床検査値について、サイクル別の要約、臨床検査値の異常の集計を行う他、推移図等を作成した。また、被験者ごとの臨床検査異常値の一覧表を作成した。詳細は別途規定する統計解析計画書に記載した。
治験責任医師	（五十音順） 赤司　浩一　（九州大学病院　血液・腫瘍内科　教授） 安藤　潔　（東海大学医学部付属病院　血液内科　教授） 石澤　賢一　（東北大学病院　血液・免疫科　臨床研究推進センター特任教授） 伊豆津　宏二（国家公務員共済組合連合会虎の門病院　血液内科　部長） 和泉　透　（栃木県立がんセンター　血液内科　化学療法部長） 伊藤　國明　（独立行政法人国立がん研究センター東病院　乳腺・腫瘍内科　科長） 今泉　芳孝　（長崎大学病院　血液内科　助教） 魚嶋　伸彦　（松下記念病院　血液科部　部長） 臼杵　憲祐　（NTT 東日本関東病院　血液内科　部長） 内田　俊樹　（名古屋第二赤十字病院　血液･腫瘍内科　輸血部長） 宇都宮　與　（公益財団法人慈愛会今村病院分院　血液内科　院長） 鵜池　直邦　（独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター　血液内科部　部長） 大西　一功　（浜松医科大学医学部附属病院　血液内科　腫瘍センター教授） 木下　朝博　（愛知県がんセンター中央病院　血液･細胞療法部　部長） 黒澤　光俊　（独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター　血液内科　医長） 鈴木　憲史　（日本赤十字社医療センター　血液内科　部長） 鈴宮　淳司　（島根大学医学部附属病院　腫瘍センター　センター長） 谷脇　雅史　（京都府立医科大学附属病院　血液内科　教授） 照井　康仁　（公益財団法人がん研究会有明病院　血液腫瘍科　血液腫瘍担当部長） 飛内　賢正　（独立行政法人国立がん研究センター中央病院　血液腫瘍科　科長） 永井　宏和　（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　血液内科　臨床研究センター血液･腫瘍研究部長）
治験実施医療機関	上記 21 施設
公表文献	なし
治験期間	2011 年 11 月 9 日～2013 年 11 月 15 日
治験進行状況	完了

表 2.7.6.3- 2 調査、観察・検査、評価スケジュール

項目 / 時期[1]		被験者背景	P.S.	身長[2]・体重	バイタルサイン	心電図	腫瘍関連症状	病変の測定・調査		臨床検査						妊娠検査	有害事象	経過観察
								CT検査	PET検査	血液検査	生化学検査	尿検査	骨髄検査	ウィルスマーカー	免疫学的検査			
症例登録前検査[3]		○	○	○	○	○4	○	○[6]	◇[6]	○	○		○[7]	○	○	○	○	
投与開始前[3] (Day-7～-1)			○							○	○	○						
第1サイクル	Day0																	
	Day 1					○4												
	Day 2					○4												
	1 週 (Day 8±3)		○							○	○							
	2 週 (Day 15±3)		○							○	○							
	3 週 (Day 22±3)		○	○	○	○				○	○	○		△[8]	○		○	
	4 週 (Day 29±3)		○							○	○							
	5 週[5] (Day 36±3)		△	△						△	△							
	6 週[5] (Day 40-43)		△	△						△	△							
第2サイクル	Day 1					○[4]												
	Day 2					○[4]												
	1 週 (Day 8±3)		○							○	○							
	2 週 (Day 15±3)		○							○	○						○	
	3 週 (Day 22±3)		○	○	○	○				○	○	○		△[8]	○			
	4 週 (Day 29±3)		○							○	○							
	5 週[5] (Day 36±3)		△	△						△	△							
	6 週[5] (Day 40-43)		△	△						△	△							
第3サイクル	Day 1					○[4]												
	Day 2					○[4]												
	1 週 (Day 8±3)		○				○	○[6]		○	○		△[7]					
	2 週 (Day 15±3)		○							○	○						○	
	3 週 (Day 22±3)		○	○	○	○				○	○	○		△[8]	○			
	4 週 (Day 29±3)		○							○	○							
	5 週[5] (Day 36±3)		△	△						△	△							
	6 週[5] (Day 40-43)		△	△						△	△							

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 9-4

表 2.7.6.3- 2　調査、観察・検査、評価スケジュール（続き）

項目 / 時期[1]		被験者背景	P.S.	身長[2]・体重	バイタルサイン	心電図	腫瘍関連症状	病変の測定・調査		臨床検査						妊娠検査	有害事象	経過観察
								CT検査	PET検査	血液検査	生化学検査	尿検査	骨髄検査	ウィルスマーカー	免疫学的検査			
第4・5サイクル	Day 1					○[4]												
	Day 2					○[4]												
	1週 (Day 8±3)		○							○	○							
	2週 (Day 15±3)		○							○	○						○	
	3週 (Day 22±3)		○	○	○	○				○	○	○		△[8]	○			
	4週 (Day 29±3)		○							○	○							
	5週[5] (Day 36±3)		△	△						△	△							
	6週[5] (Day 40-43)		△	△						△	△							
第6サイクル	Day 1					○[4]												
	Day 2					○[4]												
	1週 (Day 8±3)		○							○	○						○	
	2週 (Day 15±3)		○							○	○							
	3週 (Day 22±3)		○	○	○	○				○	○	○		△[8]	○			
	4週 (Day 29±3)		○							○	○							
投与終了/中止			○	○	○	○	△	△[6]		○	○	○		△[8]	○			
最終サイクル投与開始日+10週(±14日)							○	○[6]	△[6]		○[6]		△[7]		○[6]	○	○[9]	
転帰調査[10]																		○

○：必須項目　　◇：可能な場合実施　　△：必要に応じて実施

1. 各サイクルで「投与開始日：Day 1」及び「投与開始前日から投与開始日の投与直前まで：Day －1」として、検査実施時期の許容期間（日）を括弧内に示す。
2. 身長については、症例登録前のみに測定する。
3. 症例登録前検査は、症例登録日－28 日以内に行う。なお、症例登録前検査として投与開始日－7 日以内に実施した場合は、第 1 サイクルの投与開始前検査として使用可能とする。
4. スクリーニング時には合わせて心エコー検査を実施する。Day1 及び Day 2 では、SyB L-0501 点滴静脈内投与終了から 2 時間以内、かつリツキシマブと同日投与の場合は、リツキシマブ投与前に心電図検査を実施する。
5. 第 1 サイクルから第 5 サイクルについては、4 週（Day 29 ±3）までに次サイクル開始基準を満たさなかった場合、追加検査を実施する。
6. CT 検査は、症例登録日－28 日以内、第 3 サイクル（Day 5 から次サイクル投与前日）、及び最終サイクル投与開始日＋10 週（±14 日）、臨床的増悪による中止時には必要に応じ実施する。PET 検査は、症例登録日－28 日以内、及び最終サイクル投与開始日＋10 週（±14 日）に実施する。なお、最終サイクルの PET 検査は、症例登録日－28 日以内に実施する検査にて陽性であった場合のみ実施する。また、最終サイクル投与開始日＋10 週（±14 日）に実施する生化学及び免疫学的検査は、腫瘍関連検査の LDH、CRP 及びβ2-マイクログロブリンのみ必須とする。
7. 症例登録日－28 日以内に実施する。以降は、症例登録日－28 日以内に実施する検査にて骨髄浸潤陽性又は不確定の症例で、他の評価項目により総合効果が CR 又は CRu となる可能性が生じた場合のみ実施する。
8. 症例登録前に HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合は、HBV-DNA 定量検査を各サイクル 1 回実施し、HBV-DNA の陽性化が認められた場合は、直ちにエンテカビル 0.5 mg 錠の 1 日 1 回経口投与を開始し、可能な限り、最終サイクル投与終了日から 6 ヵ月以上投与を行う。
9. 最終サイクルの Day 29 時点で、副作用が継続している場合は、重症度（Grade）が、投与開始前の状態に回復するまで、又は臨床的に安定するまで、あるいは、当該被験者の追跡調査ができなくなるまで実施する。
10. 3 ヵ月に 1 回程度、本治験全体の最終症例の最終サイクル投与開始日＋10 週まで経過観察を行う。

表 2.7.6.3- 3　総合効果判定規準

総合判定	標的病変の SPD	非標的病変		肝腫大、脾腫、腎腫大	腫瘍関連症状と腫瘍関連検査値異常	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陰性*	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	不確定	なし
PR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陽性	なし
	50%以上縮小	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小かつ50%未満増大	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
PD	50%以上増大	増大	増大	増悪	増悪	陰性化後の陽性	あり

CR、CRu、PR、SD は「すべての条件を満たす」。PD は「いずれかの条件を満たす」。
*：症例登録日－28 日以内の検査にて「陰性」であった場合は、骨髄検査は必須とはせず「陰性」扱いとする。治験総括報告書（2011002 試験）表 9-10 より抜粋

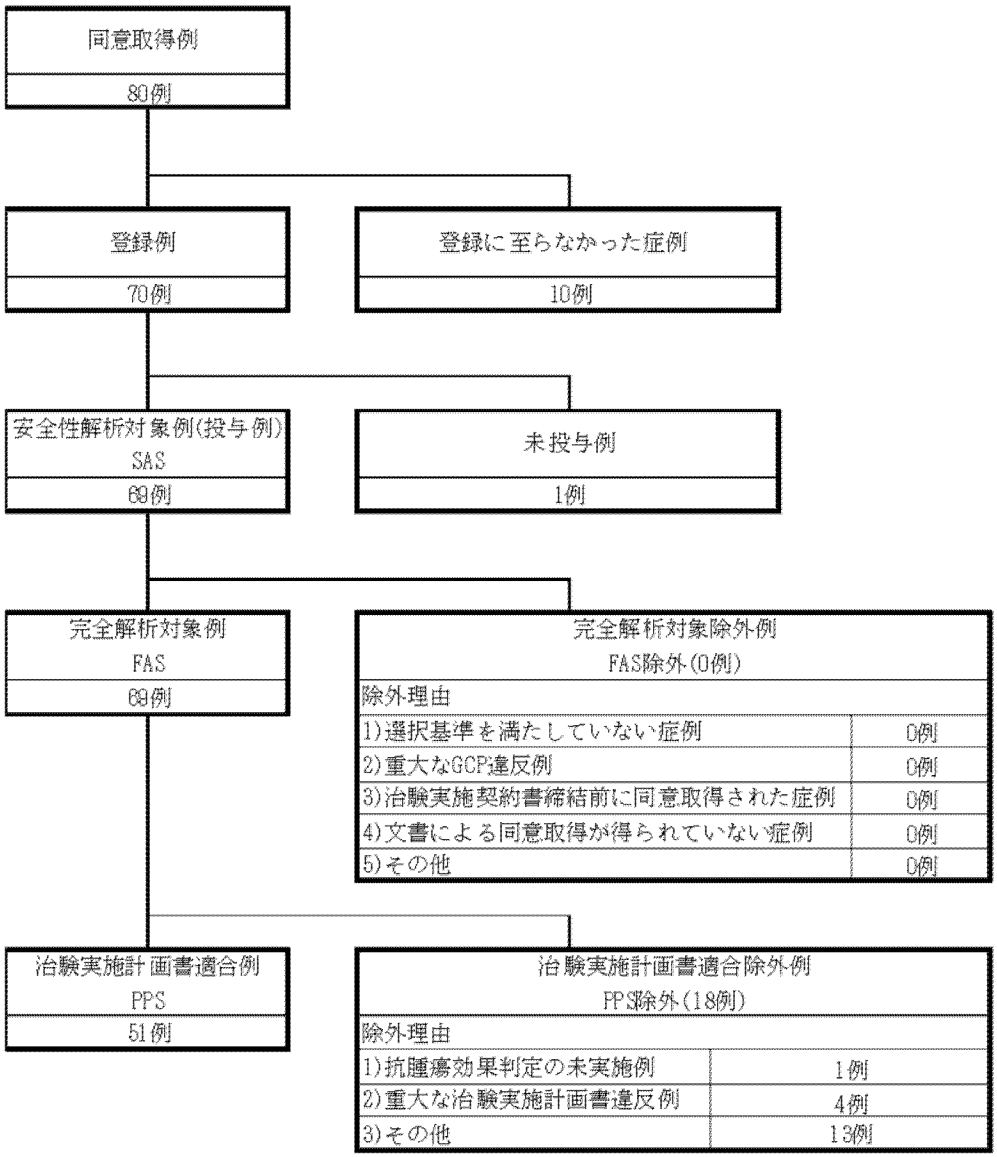
2.7.6.3.2　被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.3- 1 に示す。治験実施計画書適合除外例の内、除外理由が 2）及び 3）の両方に該当する 1 例は、2）でのみ集計した。

本治験では、80 例から同意を取得した。同意取得例 80 例のうち 10 例は同意取得後の検査にて選択基準を満たさないこと又は除外基準に抵触することが判明し、除外となったため、登録に至ったのは 70 例であった。登録例 70 例のうち治験薬が投与されなかった 1 例を除く 69 例を安全性解析対象例（投与例、SAS）とした。SAS 69 例のうち、完全解析対象除外例は 1 例もなかったため、全症例が完全解析対象例（FAS）に採用された。FAS 69 例のうち 18 例（「抗腫瘍効果判定の未実施例」1 例、「重大な治験実施計画書違反」4 例、「その他」13 例）は治験実施計画書適合除外例として判断されたため、治験実施計画書適合例（PPS）としては 51 例が採用された。

治験開始後 6 サイクル未満で投与を中止した被験者について、その理由及び被験者数を表 2.7.6.3- 6 に示す。次サイクルへの移行（表 2.7.6.3- 4）又は減量の規定（表 2.7.6.3- 5）による中止は 21.7%（15/69 例）、原疾患の進行による中止は 2.9%（2/69 例）、その他治験の継続が困難であるとの医師の判断による中止は 1.4%（1/69 例）であった。なお、原疾患の進行による中止例のうち 1 例は、同時に次サイクルへの移行又は減量の規定による中止にも該当した。

解析対象集団：同意取得例



治験実施計画書適合除外例の内、除外理由が 2）及び 3）の両方に該当する 1 例は、2）でのみ集計した。

引用：治験総括報告書（2011002 試験）図 10-1

図 2.7.6.3- 1　被験者の内訳

表 2.7.6.3- 4　次サイクル開始基準

・　好中球数　　：1,000 /mm^3 以上（G-CSF 最終使用日の翌日から数えて 5 日以上を経過していること）
・　血小板数　　：75,000 /mm^3 以上（前 2 日間以内（前日、前々日）の輸血によらない）
・　AST（GOT）　：各施設の基準値上限の 5 倍以下
・　ALT（GPT）　：各施設の基準値上限の 5 倍以下
・　総ビリルビン　：各施設の基準値上限の 3 倍以下
・　血清クレアチニン　　：各施設の基準値上限の 3 倍以下
・　その他、Grade 3 以上の有害事象が判定時に持続していない

ただし、Grade 3 の白血球減少（好中球数 1,000 /mm^3 以上の場合）、リンパ球数減少、CD4 リンパ球減少及び Grade 3 の高血糖は除く

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 9-1

表 2.7.6.3- 5　治験薬投与量の減量基準

1）「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）」により、前サイクル中に以下に示すいずれかの有害事象が認められた場合。
・　好中球数　　：Grade 4（500 /mm^3 未満）の状態が 1 週間以上持続した場合（6 日以上間隔をあけて測定された 2 つの値が連続して Grade 4 であるとき）
・　発熱性好中球減少　　：38℃以上の発熱を伴う Grade 3 （1,000 /mm^3 未満）以上の好中球数減少が 3 日間にわたり確認された場合
・　血小板数　　：25,000 /mm^3 未満又は血小板輸血を必要とする出血傾向を示した場合
2）上記以外で、有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断した場合。（減量した場合には、減量の理由を症例報告書に記載する。）

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 9-2

表 2.7.6.3- 6　投与を中止した被験者

解析対象集団：安全性解析対象集団

中止理由	被験者数 (%)	
	69	
同意撤回	0	(0.0)
次サイクルへの移行又は減量の規定による中止	15	(21.7)
原疾患の進行	2	(2.9)
有害事象の発現	0	(0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱が判明	0	(0.0)
追跡調査不能	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)
妊娠が判明	0	(0.0)
その他治験の継続が困難と医師が判断	1	(1.4)

「原疾患の進行」による中止例のうち 1 例は、同時に「次サイクルへの移行又は減量の規定による中止」にも該当した。

引用：治験総括報告書（2011002 試験）　表 10-1

2.7.6.3.3　解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3- 7 に示す。

有効性の解析対象は、FAS 69 例及び PPS 51 例とした。なお、本治験の治験実施計画書では、FAS を有効性の主要な解析対象集団、PPS を副次的な解析対象集団とした。

また、マントル細胞リンパ腫は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫とは臨床経過が異なる疾患単位であることから、解析対象集団として病型毎にサブグループを形成した。

表 2.7.6.3- 7　解析対象集団

解析対象集団：登録例

項目	区分	全病型	病型	
			低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	マントル細胞リンパ腫
	対象例数	70	60	10
安全性解析対象集団 (SAS)	除外(未投与)例	1	1	0
	対象(投与)例	69	59	10
完全解析対象集団 (FAS)	除外例	1	1	0
	対象例	69	59	10
治験実施計画書適合集団 (PPS)	除外例	19	18	1
	対象例	51	42	9

引用：治験総括報告書（2011002 試験）　表 11-1

2.7.6.3.4　被験者の人口統計学的特性及び疾患特性

施設外効果判定委員会の判定による低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の被験者の人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.3- 8 及び表 2.7.6.3- 9 に示す。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 59 例のうち、男性が 22 例、女性が 37 例であり、年齢の中央値（最小値～最大値）は、62.0 歳（39 歳～79 歳）であった。診断名（WHO 分類）別では、「Follicular lymphoma」が 51 例と最も多く、「B-EMZL（MALT lymphoma）」が 4 例、「Small lymphocytic lymphoma」が 2 例、「Lymphoplasmacytic lymphoma」が 2 例であった。臨床病期（Ann Arbor 分類）別では、「I－II 期」が 15 例、「III 期」が 9 例、「IV 期」が 35 例であった。低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の予後予測モデルとされる Follicular Lymphoma International Prognostic Index（FLIPI）のリスクカテゴリー別では、「Low」が 17 例、「Intermediate」が 24 例、「High」が 18 例であった。また、International Prognostic Index（IPI）のリスクカテゴリー別では、「Low」が 27 例、「Intermediate（Low）」が 21 例、「Intermediate（High）」が 10 例、「High」が 1 例であった。

マントル細胞リンパ腫 10 例のうち、男性が 9 例、女性が 1 例であり、年齢の中央値（最小値～最大値）は、70.0 歳（67 歳～77 歳）であった。診断名（WHO 分類）は、いずれも「Mantle cell lymphoma」であった。臨床病期（Ann Arbor 分類）は、いずれも「IV 期」であった。IPI のリスクカテゴリー別では、「Low」が 0 例、「Intermediate（Low）」が 2 例、「Intermediate（High）」が 7 例、「High」が 1 例であった。

表 2.7.6.3- 8　被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS 除外例
	登録例数	60	60	60
	対象例数	59	42	18
年齢（歳）	中央値	62.0	62.0	61.5
	範囲（最小値～最大値）	39～79	39～79	49～79
年齢	65 歳未満	36	26	10
	65 歳以上	23	16	8
性別	男性	22	15	8
	女性	37	27	10
身長（cm）	中央値	160.7	161.5	160.6
	範囲（最小値～最大値）	142.7～178.0	142.7～173.1	152.5～178.0
体重（kg）	中央値	59.2	59.1	59.4
	範囲（最小値～最大値）	37.8～89.0	37.8～89.0	44.0～70.8
体表面積（m^2）	中央値	1.640	1.640	1.605
	範囲（最小値～最大値）	1.28～2.00	1.28～2.00	1.38～1.83
全身状態 (ECOG 基準)	0	42	32	11
	1	16	9	7
	2	1	1	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
診断名(WHO 分類)	Small lymphocytic lymphoma	2	0	2
	Lymphoplasmacytic lymphoma	2	1	1
	Splenic marginal zone lymphoma	0	0	0
	B-EMZL(MALT lymphoma)	4	2	3
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma	0	0	0
	Follicular lymphoma	51	39	12
臨床病期 (Ann Arbor 分類)	I-II	15	14	2
	III	9	6	3
	IV	35	22	13
	不明	0	0	0
リンパ節領域数	0 領域	0	0	0
	1 領域	12	10	3
	2 領域	6	5	1
	3 領域	4	3	1
	4 領域以上	37	24	13
節外性病変数	0～1 病変	50	36	15
	2 病変以上	9	6	3
腫瘍径①	5 cm 以上	38	26	12
	5 cm 未満	21	16	5
腫瘍径②	7 cm 以上	28	20	8
	7 cm 未満	31	22	9
LDH	正常値上限以下	45	31	15
	高値	14	11	3
β2-ﾏｲｸﾛｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	正常値上限以下	15	13	2
	高値	44	29	16
CRP	正常値上限以下	39	30	10
	高値	20	12	8
肝腫大	有	3	1	2
	無	56	41	15
脾腫	有	19	10	9
	無	40	32	8

解析対象集団：登録例

患者背景項目			FAS	PPS	PPS 除外例
	登録例数		60	60	60
	対象例数		59	42	18
腎腫大	有		1	1	0
	無		58	41	17
B 症状（発熱）	有		0	0	0
	無		59	42	18
B 症状（盗汗）	有		3	3	0
	無		56	39	18
B 症状（体重減少）	有		2	2	0
	無		57	40	18
症候性脾腫	有		5	2	3
	無		54	40	15
圧迫症状	有		14	12	2
	無		45	30	16
胸水/腹水の貯留	有		5	3	2
	無		54	39	16
骨髄浸潤	陽性		34	21	13
	陰性		24	20	5
	不確定		1	1	0
染色体異常	有		13	8	5
	無		43	32	12
	不明		3	2	1
既往歴	有		31	24	8
	無		28	18	10
合併症	有		53	38	16
	無		6	4	2
FLIPI risk category	Low	(score=0-1)	17	14	3
	Intermediate	(score=2)	24	18	7
	High	(score=3-5)	18	10	8
	不明		0	0	0
IPI risk category	Low	(score=0-1)	27	19	9
	Intermediate(Low)	(score=2)	21	17	4
	Intermediate(High)	(score=3)	10	5	5
	High	(score=4-5)	1	1	0
	不明		0	0	0

FLIPI：Follicular Lymphoma International Prognostic Index

IPI: International Prognostic Index

※未投与例（1 例）は、画像診断委員会による腫瘍径、肝腫大、脾腫、腎腫大の判定データなし

引用：治験総括報告書（2011002 試験）　表 11-2

表 2.7.6.3- 9　被験者の人口統計学的特性及び疾患特性（マントル細胞リンパ腫）

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS 除外例
	登録例数	10	10	10
	対象例数	10	9	1
年齢（歳）	中央値	70.0	69.0	73.0
	範囲（最小値～最大値）	67～77	67～77	73～73
年齢	65 歳未満	0	0	0
	65 歳以上	10	9	1
性別	男性	9	8	1
	女性	1	1	0
身長（cm）	中央値	163.6	163.5	176.0
	範囲（最小値～最大値）	145.5～176.0	145.5～170.7	176.0～176.0
体重（kg）	中央値	62.0	60.0	73.6
	範囲（最小値～最大値）	48.5～73.6	48.5～71.5	73.6～73.6
体表面積（m^2）	中央値	1.680	1.650	1.900
	範囲（最小値～最大値）	1.40～1.90	1.40～1.80	1.90～1.90
全身状態 (ECOG 基準)	0	7	6	1
	1	3	3	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
診断名(WHO 分類)	Mantle cell lymphoma	10	9	1
臨床病期 (Ann Arbor 分類)	I-II	0	0	0
	III	0	0	0
	IV	10	9	1
	不明	0	0	0
リンパ節領域数	0 領域	0	0	0
	1 領域	1	1	0
	2 領域	1	1	0
	3 領域	2	2	0
	4 領域以上	6	5	1
節外性病変数	0～1 病変	4	3	1
	2 病変以上	6	6	0
腫瘍径①	5 cm 以上	4	4	0
	5 cm 未満	6	5	1
腫瘍径②	7 cm 以上	1	1	0
	7 cm 未満	9	8	1
LDH	正常値上限以下	7	7	0
	高値	3	2	1
β2-ﾏｲｸﾛｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	正常値上限以下	3	3	0
	高値	7	6	1
CRP	正常値上限以下	8	7	1
	高値	2	2	0
肝腫大	有	1	1	0
	無	9	8	1
脾腫	有	0	0	0
	無	10	9	1
腎腫大	有	0	0	0
	無	10	9	1
B 症状（発熱）	有	0	0	0
	無	10	9	1
B 症状（盗汗）	有	0	0	0

解析対象集団：登録例

患者背景項目		FAS	PPS	PPS 除外例
	登録例数	10	10	10
	対象例数	10	9	1
	無	10	9	1
B 症状（体重減少）	有	0	0	0
	無	10	9	1
症候性脾腫	有	0	0	0
	無	10	9	1
圧迫症状	有	0	0	0
	無	10	9	1
胸水/腹水の貯留	有	0	0	0
	無	10	9	1
骨髄浸潤	陽性	8	8	0
	陰性	2	1	1
	不確定	0	0	0
染色体異常	有	4	3	1
	無	5	5	0
	不明	1	1	0
既往歴	有	7	6	1
	無	3	3	0
合併症	有	10	9	1
	無	0	0	0
IPI risk category	Low (score=0-1)	0	0	0
	Intermediate(Low) (score=2)	2	2	0
	Intermediate(High) (score=3)	7	6	1
	High (score=4-5)	1	1	0
	不明	0	0	0

IPI: International Prognostic Index

引用：治験総括報告書（2011002 試験）　表 11-3

2.7.6.3.5　有効性

2.7.6.3.5.1　主要評価項目

（1）「IWRC」に基づく完全寛解率

施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した完全寛解率（総合効果が CR 又は CRu と判定された被験者の割合）を表 2.7.6.3- 10 に示す。

施設外効果判定委員会の判定に基づく総合効果の完全寛解率は、全病型で 68.1%（47/69 例、95%信頼区間：55.8～78.8）であった。

病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫において示された完全寛解率 67.8%（40/59 例、95%信頼区間：54.4～79.4）は、計画時の期待完全寛解率 66%を上回り、かつ、その 95%信頼区間の下限値（54.4%）も計画時の閾値完全寛解率（47.0%）を上回った。

また、マントル細胞リンパ腫「70.0%（7/10 例）、95%信頼区間：34.8～93.3」についても同様に、完全寛解率の 95%信頼区間の下限は 34.8%と計画時の閾値完全寛解率の 8%を上回り、計画時の期待完全寛解率 38%を上回り、高い完全寛解率が示された。

主治医が「IWRC」に従って判定した完全寛解率を表 2.7.6.3- 11 に示す。

FAS における完全寛解率において、上述の施設外効果判定委員会の判定結果と主治医の判定結果［全病型：67.6%（46/68 例）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫：67.2%（39/58 例）、マントル細胞リンパ腫：70.0%（7/10 例）］は、いずれも期待完全寛解率を上回る結果であり、結論に影響するものではなかった。

表 2.7.6.3- 10　最良総合効果（IWRC）の要約（全被験者）：施設外効果判定委員会判定

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果(IWRC[1)]) 例数(%)						奏効率[2)]	奏効率 95%信頼区間[3)]	完全寛解率[4)]	完全寛解率 95%信頼区間[3)]
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE				
全病型	69	29 (42.0)	18 (26.1)	19 (27.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	66 (95.7)	87.8 ～ 99.1	47 (68.1)	55.8 ～ 78.8
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	59	24 (40.7)	16 (27.1)	17 (28.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	57 (96.6)	88.3 ～ 99.6	40 (67.8)	54.4 ～ 79.4
マントル細胞リンパ腫	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	55.5 ～ 99.7	7 (70.0)	34.8 ～ 93.3

1) International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin' s Lymphomas（1999）に従って判定
2) PR 以上
3) 2 項確率に基づく正確な 95%信頼区間
4) CRu 以上
引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 11-4

表 2.7.6.3- 11　最良総合効果（IWRC）の要約（全被験者）：主治医判定

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果(IWRC[1)]) 例数(%)						奏効率[2)]	奏効率 95%信頼区間[3)]	完全寛解率[4)]	完全寛解率 95%信頼区間[3)]
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE				
全病型	68	44 (64.7)	2 (2.9)	21 (30.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	67 (98.5)	92.1 ～ 100.0	46 (67.6)	55.2 ～ 78.5
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	58	37 (63.8)	2 (3.4)	19 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (100.0)	93.8 ～ 100.0	39 (67.2)	53.7 ～ 79.0
マントル細胞リンパ腫	10	7 (70.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	55.5 ～ 99.7	7 (70.0)	34.8 ～ 93.3

1) International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin' s Lymphomas（1999）に従って判定
2) PR 以上
3) 2 項確率に基づく正確な 95%信頼区間
4) CRu 以上
引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 14-4

2.7.6.3.5.2　副次評価項目

（1）「IWRC」に基づく奏効率

施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した奏効率（PR 以上と判定された被験者の割合）を表 2.7.6.3- 10 に示す。

施設外効果判定委員会の判定に基づく総合効果の奏効率は、全病型で 95.7%（66/69 例、95%信頼区間：87.8～99.1）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 96.6%（57/59 例、95%信頼区間：88.3～99.6）、マントル細胞リンパ腫で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった。

（2）「Revised RC」に基づく完全寛解率及び奏効率

施設外効果判定委員会が「Revised RC」に従って判定した完全寛解率及び奏効率を表 2.7.6.3- 12 に示す。

完全寛解率は、全病型で 66.7%（46/69 例、95%信頼区間：54.3～77.6）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 64.4%（38/59 例、95%信頼区間：50.9～76.4）、マントル細胞リンパ腫で 80.0%（8/10 例、95%信頼区間：44.4～97.5）であった。また、奏効率は、全病型で 95.7%（66/69 例、95%信頼区間：87.8～99.1）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 96.6%（57/59 例、95%信頼区間：88.3～99.6）、マントル細胞リンパ腫で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった。

（3）「WHO」に基づく完全寛解率及び奏効率

施設外効果判定委員会が「WHO」に従って判定した完全寛解率及び奏効率を表 2.7.6.3- 13 に示す。

完全寛解率は全病型で 24.6%（17/69 例、95%信頼区間：15.1～36.5）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 22.0%（13/59 例、95%信頼区間：12.3～34.7）、マントル細胞リンパ腫で 40.0%（4/10 例、95%信頼区間：12.2～73.8）であった。また、奏効率は全病型で 87.0%（60/69 例、95%信頼区間：76.7～93.9）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 86.4%（51/59 例、95%信頼区間：75.0～94.0）、マントル細胞リンパ腫で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であった。

表 2.7.6.3- 12　最良総合効果（Revised RC）の要約（全被験者）：施設外効果判定委員会判定

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果(Revised RC[1)]) 例数(%)					奏効率[2)]	奏効率 95%信頼区間[3)]	CR 率	CR 率 95%信頼区間[3)]
		CR	PR	SD	PD	NE				
全病型	69	46 (66.7)	20 (29.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	66 (95.7)	87.8 ～ 99.1	46 (66.7)	54.3 ～ 77.6
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	59	38 (64.4)	19 (32.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	57 (96.6)	88.3 ～ 99.6	38 (64.4)	50.9 ～ 76.4
マントル細胞リンパ腫	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	55.5 ～ 99.7	8 (80.0)	44.4 ～ 97.5

1) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）に従って判定
2) PR 以上
3) 2 項確率に基づく正確な 95%信頼区間
引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 11-5

表 2.7.6.3- 13　最良総合効果（WHO）の要約(全被験者)：施設外効果判定委員会判定

解析対象集団：FAS

病型	対象例数	総合効果(WHO HR[1)]) 例数(%)						奏効率[2)]	奏効率 95%信頼区間[3)]	CR 率[4)]	CR 率 95%信頼区間[3)]
		cCR	uCR	PR	SD	PD	NE				
全病型	69	4 (5.8)	13 (18.8)	43 (62.3)	8 (11.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	60 (87.0)	76.7 ～ 93.9	17 (24.6)	15.1 ～ 36.5
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	59	2 (3.4)	11 (18.6)	38 (64.4)	7 (11.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	51 (86.4)	75.0 ～ 94.0	13 (22.0)	12.3 ～ 34.7
マントル細胞リンパ腫	10	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	55.5 ～ 99.7	4 (40.0)	12.2 ～ 73.8

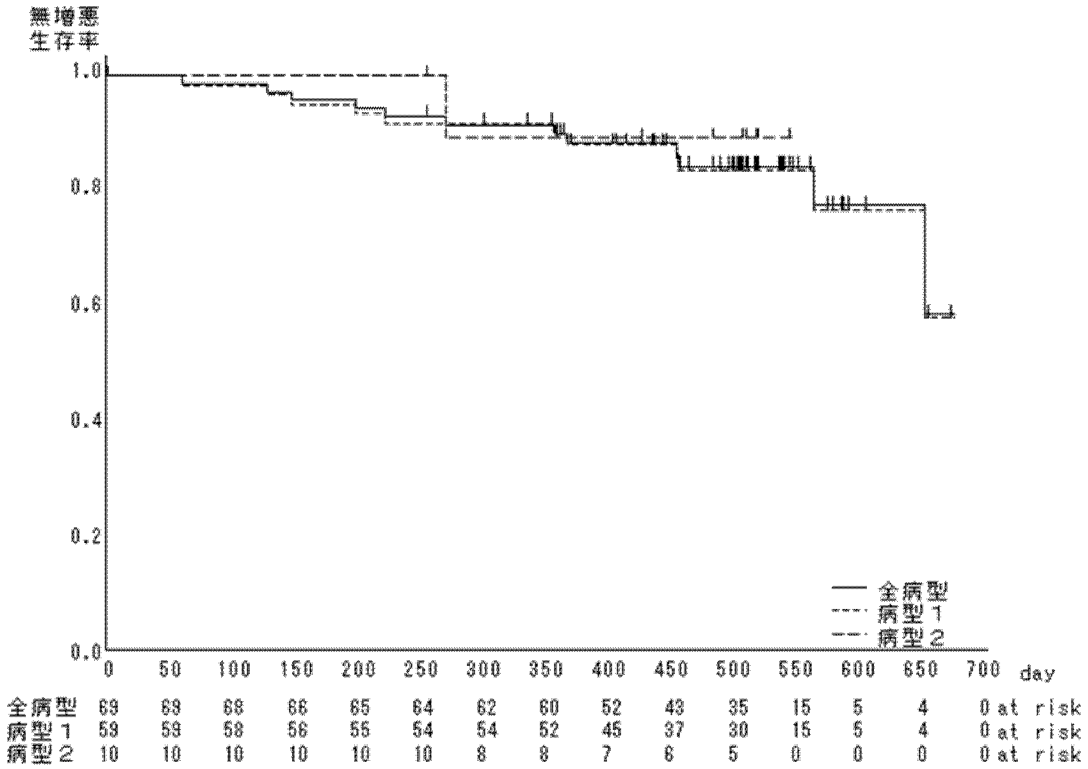
1) WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）に従って判定
2) PR 以上
3) 2 項確率に基づく正確な 95%信頼区間
4) cCR+uCR
引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 11-6

（4） 無増悪生存期間（PFS）

施設外効果判定委員会の判定に基づく無増悪生存期間の結果を図 2.7.6.3- 2 に示す。

増悪（再発/再燃を含む）、後治療開始、他の悪性腫瘍確認及び理由を問わない死亡を「増悪イベント」とし、登録日を起算日として、最も早い増悪イベント発生までの期間を無増悪生存期間とした。増悪日は、「IWRC」に従って判定した総合効果、「Revised RC」に従って判定した総合効果、「WHO」に従って判定した総合効果及び主治医判定（総合効果を除く）のいずれかの判定で増悪と判断された日とした。

本観察期間における PFS 率は 57.7%（95%信頼区間：19.4-83.2）であり、50%まで減じていないため、50%無増悪生存期間は得られなかった。



病型	対象例数	増悪発現例数	無増悪生存期間			無増悪生存期間の記述統計量				
			中央値	95%信頼区間		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全病型	69	12	-	654.0	～ -	462.8	127.7	501.0	58	677
病型 1	59	11	-	654.0	～ -	466.5	131.2	501.0	58	677
病型 2	10	1	-	-	～ -	441.4	108.5	497.5	256	547

病型 1：低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
病型 2：マントル細胞リンパ腫
増悪（再発/再燃を含む）、後治療開始、他の悪性腫瘍確認又は理由を問わない死亡を増悪イベントとする
増悪（再発/再燃を含む）には以下の判定を含む
施設外効果判定委員会による「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphomas（1999）」に従って判定した総合効果、「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）」に従って判定した総合効果及び「WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）」に従って判定した総合効果における PD 判定および主治医による原疾患進行の判定
引用：治験総括報告書（2011002 試験）図 11-1

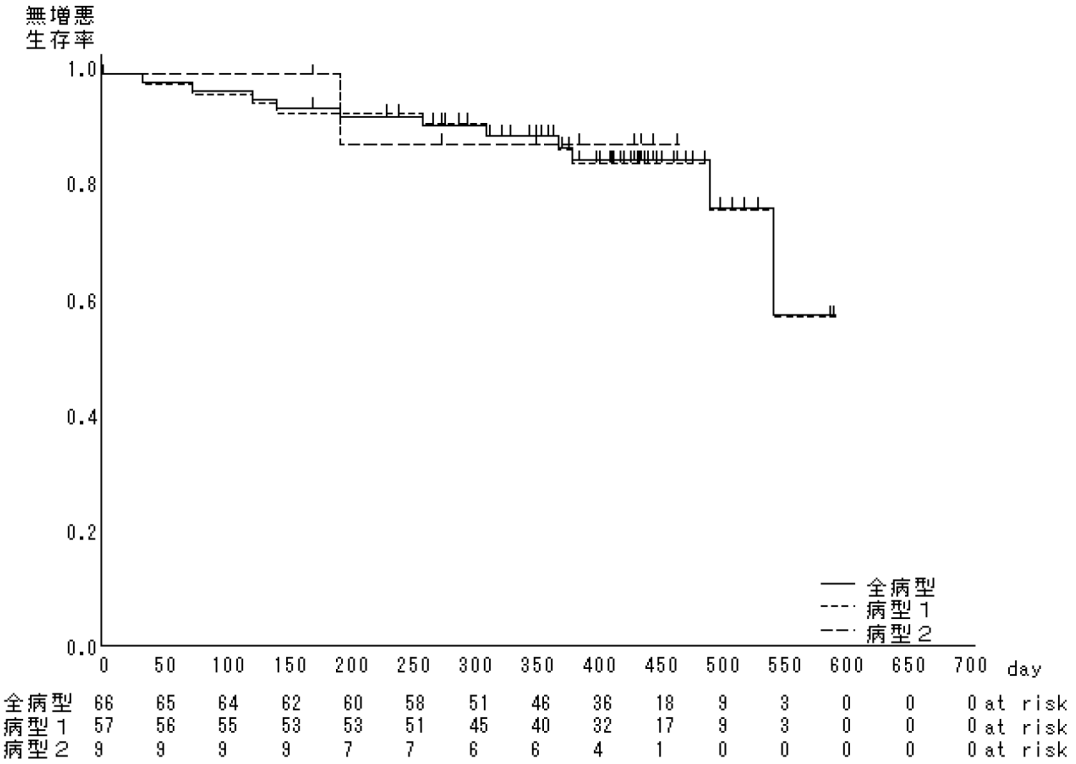
図 2.7.6.3- 2　無増悪生存期間（PFS）

（5） 奏効期間（DOR）

施設外効果判定委員会の判定に基づく奏効期間の結果を図 2.7.6.3- 3 に示す。

増悪（再発/再燃を含む）、後治療開始、他の悪性腫瘍確認及び理由を問わない死亡を「増悪イベント」とし、奏効例において CR、CRu 又は PR が得られた日を起算日として、最も早い増悪イベント発生までの期間を奏効期間とした。起算日は、「IWRC」に従って判定した総合効果に、増悪日は、「IWRC」に従って判定した総合効果、「Revised RC」に従って判定した総合効果、「WHO」に従って判定した総合効果及び主治医判定（総合効果を除く）のいずれかの判定で増悪と判断された日とした。

総合効果判定にて PR 以上と判定された症例の内、観察期間中に増悪イベントが発現した症例は 66 例中 11 例であり、多くの症例で奏効の持続していることから 50%奏効期間は得られなかった。



病型	対象例数	増悪発現例数	奏効期間		奏効期間の記述統計量				
			中央値	95%信頼区間	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全病型	66	11	-	541.0 ～ -	383.6	119.8	413.0	31	591
病型 1	57	10	-	541.0 ～ -	388.9	121.0	414.0	31	591
病型 2	9	1	-	- ～ -	349.9	112.4	386.0	170	465

病型 1：低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
病型 2：マントル細胞リンパ腫
増悪（再発/再燃を含む）、後治療開始、他の悪性腫瘍確認又は理由を問わない死亡を増悪イベントとする
増悪（再発/再燃を含む）には以下の判定を含む
施設外効果判定委員会による「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’ s Lymphomas（1999）」に従って判定した総合効果、「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）」に従って判定した総合効果及び「WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（1979）」に従って判定した総合効果における PD 判定および主治医による原疾患進行の判定
起点（総合効果 PR 以上が得られた最も早い日）の判定は下記に従う
施設外効果判定委員会による「International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’ s Lymphomas（1999）」に従って判定した総合効果
引用：治験総括報告書（2011002 試験）図 11-2

図 2.7.6.3- 3　奏効期間（DOR）

（6）　全生存期間（OS）

イベントとして死亡が発現しなかったため、全生存期間における生存曲線は得られなかった。

2.7.6.3.6　安全性

2.7.6.3.6.1　曝露状況

各投与サイクルで治験薬が投与された被験者数、治験薬の平均投与期間及び平均 1 日投与量を表 2.7.6.3- 14 に示す。

3 サイクル目の投与が 1 日のみで終了となった症例が 1 例存在したが、その他の症例においては、全てのサイクルにおいて投与は治験実施計画書の規定通り 2 日間実施された。また、第 6 サイクルまで投与された被験者は 52 例であった。

表 2.7.6.3- 14　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析対象集団：安全性解析対象集団

サイクル	投与例数	平均投与期間 (days)	平均 1 日投与量 (mg/day)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全サイクル	369	2.0	140.4	19.0	145.0	75	180
1	69	2.0	143.2	14.6	145.0	115	180
2	67	2.0	139.9	17.8	140.0	85	175
3	66	2.0	139.1	20.0	140.0	80	175
4	59	2.0	139.5	20.7	140.0	80	175
5	56	2.0	139.1	22.1	142.5	75	175
6	52	2.0	141.4	19.3	145.0	85	175

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-1

次サイクル開始までの治療間隔を表 2.7.6.3- 15 に示す。

第 1、2、3、4、5 の各サイクルの開始から次サイクル開始までの期間（日数）の平均値±標準偏差は、それぞれ 30.0±4.7 日、30.6±4.7 日、29.9±3.7 日、31.6±5.5 日及び 30.8±5.2 日であった。大半の被験者がスケジュール通りの治療期間で次サイクルへの移行が可能であり、サイクルが進んでも治療間隔が延長されることはなかった。なお、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 2 例では休薬期間を誤認したため、第 2 サイクルを 27 日間で終了し、第 3 サイクルへ移行した。

表 2.7.6.3- 15　次サイクル開始までの期間（全病型）

解析対象集団：安全性解析対象集団

サイクル	投与例数	次サイクル移行例数	次サイクル開始までの期間(日数)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1	69	67	30.0	4.7	28.0	28	47
2	67	66	30.6	4.7	28.0	27	42
3	66	59	29.9	3.7	28.0	28	42
4	59	56	31.6	5.5	28.0	28	46
5	56	52	30.8	5.2	28.0	28	42

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-6

治験薬の投与状況を表 2.7.6.3- 16 に示す。

減量及び休薬期間については、60 mg/m^2/日と減量すべきサイクルで減量せずに 90 mg/m^2/日を投与された症例が 3 例（3 件）、及び休薬期間が 25 日間と 1 日短くなり 1 サイクル 27 日間となった症例が 2 例（2 件）認められたが、それ以外は治験実施計画書で規定された用法・用量で投与されていた。

逸脱例が認められたものの、Dose Intensity（平均値±標準偏差：40.3±4.22mg/m^2/week）及び Relative Dose Intensity（平均値±標準偏差：89.6±9.38%）という結果から、治験実施計画書の規定に従った治療強度が確保されたことが示された。なお、治験実施計画書に規定された 90mg/m^2/日を超えて投与された被験者はいなかった。

表 2.7.6.3- 16　治験薬の投与状況（Dose Intensity 及び Relative Dose Intensity）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与例数	Dose Intensity (mg/m^2/week) [1]					Relative Dose Intensity (%) [2]				
	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
69	40.30	4.22	41.70	25.0	45.3	89.56	9.38	92.67	55.6	100.6

1)dose intensity=(総投与量[mg]/登録時体表面積[m^2])/(((最終 Cycle Day1－投与開始日)+28 日)/7 日)
2)relative dose intensity=(dose intensity[mg/m^2/week]/((90[mg/m^2/日]×2 日)/4 週))×100
引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-2

2.7.6.3.6.2　有害事象

（1）　有害事象

治験期間中にみられた有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3- 17 に示す。

治験薬を投与された SAS の 69 例において計 2,278 件の有害事象が発現した。

以下に示す概括的な頻度は、Medical Dictionary Regulatory Activities/Japanese version（MedDRA/J）Ver16.1 による集計結果である。

発現率 10%以上の器官別大分類（SOC）別の有害事象（MedDRA SOC、頻度順）の発現率は臨床検査 100.0%（69/69 例）、胃腸障害 92.8%（64/69 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 84.1%（58/69 例）、皮膚および皮下組織障害 66.7%（46/69 例）、代謝および栄養障害 56.5%（39/69 例）、血管障害 53.6%（37/69 例）、感染症および寄生虫症 49.3%（34/69 例）、傷害、中毒および処置合併症 42.0%（29/69 例）、血液およびリンパ系障害 40.6%（28/69 例）、神経系障害 37.7%（26/69 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 31.9%（22/69 例）、精神障害 27.5%（19/69 例）、筋骨格系および結合組織障害 24.6%（17/69 例）、肝胆道系障害 14.5%（10/69 例）であった。

表 2.7.6.3- 17　有害事象の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1) SOC	PT	例数(%)		件数
対象例数		69		
発現例数		69	(100.0)	2278
血液およびリンパ系障害		28	(40.6)	65
	貧血	24	(34.8)	57
	発熱性好中球減少症	4	(5.8)	4
	白血球増加症	3	(4.3)	3
	リンパ節炎	1	(1.4)	1
心臓障害		6	(8.7)	7
	心房頻脈	1	(1.4)	1
	心不全	1	(1.4)	1
	洞性徐脈	3	(4.3)	3
	心室性不整脈	2	(2.9)	2
先天性、家族性および遺伝性障害		1	(1.4)	1
	細胞遺伝学的異常	1	(1.4)	1
耳および迷路障害		2	(2.9)	4
	耳鳴	1	(1.4)	1
	回転性めまい	1	(1.4)	2
	外耳の炎症	1	(1.4)	1
内分泌障害		1	(1.4)	1
	ステロイド離脱症候群	1	(1.4)	1
眼障害		6	(8.7)	7
	眼精疲労	1	(1.4)	1
	結膜炎	2	(2.9)	2
	眼乾燥	1	(1.4)	1
	眼瞼紅斑	1	(1.4)	1
	閃輝暗点	1	(1.4)	1
	睫毛乱生	1	(1.4)	1
胃腸障害		64	(92.8)	272
	腹部不快感	1	(1.4)	1
	腹部膨満	1	(1.4)	1
	裂肛	1	(1.4)	1
	口唇炎	4	(5.8)	4
	虚血性大腸炎	1	(1.4)	1
	便秘	45	(65.2)	71
	齲歯	1	(1.4)	1
	下痢	11	(15.9)	18
	消化不良	2	(2.9)	2
	胃炎	1	(1.4)	1
	胃食道逆流性疾患	1	(1.4)	1
	悪心	46	(66.7)	121
	食道痛	1	(1.4)	1
	肛門周囲痛	1	(1.4)	1
	口内炎	15	(21.7)	18
	嘔吐	13	(18.8)	29
一般・全身障害および投与部位の状態		58	(84.1)	177
	胸部不快感	1	(1.4)	1
	胸痛	6	(8.7)	6
	悪寒	1	(1.4)	1
	疲労	6	(8.7)	11
	注射部位内出血	1	(1.4)	1
	注射部位硬結	1	(1.4)	1

表 2.7.6.3- 17　有害事象の発現例数（%）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1) SOC	PT	例数(%)		件数
対象例数		69		
	注射部位疼痛	8	(11.6)	9
	注射部位静脈炎	1	(1.4)	1
	注射部位反応	8	(11.6)	12
	局所腫脹	1	(1.4)	1
	倦怠感	37	(53.6)	91
	浮腫	3	(4.3)	3
	末梢性浮腫	3	(4.3)	3
	疼痛	2	(2.9)	2
	発熱	17	(24.6)	26
	口渇	1	(1.4)	1
	注射部位腫脹	1	(1.4)	1
	非心臓性胸痛	1	(1.4)	1
	注入部位血管外漏出	1	(1.4)	1
	注射部位血管炎	1	(1.4)	4
肝胆道系障害		10	(14.5)	12
	胆石症	2	(2.9)	2
	肝機能異常	5	(7.2)	6
	肝障害	1	(1.4)	1
	胆嚢ポリープ	1	(1.4)	1
	薬物性肝障害	2	(2.9)	2
免疫系障害		6	(8.7)	7
	薬物過敏症	1	(1.4)	2
	過敏症	3	(4.3)	3
	低γグロブリン血症	1	(1.4)	1
	サルコイドーシス	1	(1.4)	1
感染症および寄生虫症		34	(49.3)	52
	気管支炎	1	(1.4)	1
	蜂巣炎	1	(1.4)	1
	慢性副鼻腔炎	1	(1.4)	1
	膀胱炎	2	(2.9)	2
	サイトメガロウイルス感染	1	(1.4)	1
	毛包炎	1	(1.4)	1
	胃腸炎	2	(2.9)	2
	ウイルス性肝炎	1	(1.4)	1
	単純ヘルペス	1	(1.4)	1
	帯状疱疹	1	(1.4)	1
	感染	1	(1.4)	1
	喉頭炎	1	(1.4)	1
	鼻咽頭炎	14	(20.3)	15
	口腔カンジダ症	2	(2.9)	2
	爪囲炎	1	(1.4)	1
	肺炎	1	(1.4)	1
	サイトメガロウイルス性肺炎	1	(1.4)	1
	鼻炎	1	(1.4)	2
	副鼻腔炎	1	(1.4)	1
	皮膚感染	1	(1.4)	1
	上気道感染	5	(7.2)	5
	尿路感染	1	(1.4)	3
	ウイルス感染	2	(2.9)	2
	サイトメガロウイルス血症	1	(1.4)	1

表 2.7.6.3- 17　有害事象の発現例数（%）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1) SOC	PT	例数(%)		件数
対象例数		69		
	細菌感染	1	(1.4)	1
	ダニ皮膚炎	1	(1.4)	1
	アスペルギルス感染	1	(1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症		29	(42.0)	38
	節足動物刺傷	2	(2.9)	2
	注入に伴う反応	28	(40.6)	35
	熱傷	1	(1.4)	1
臨床検査		69	(100.0)	1261
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18	(26.1)	29
	アミラーゼ増加	1	(1.4)	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	(31.9)	36
	β2 ミクログロブリン増加	3	(4.3)	3
	血中アルブミン減少	5	(7.2)	6
	血中ビリルビン増加	3	(4.3)	6
	血中クレアチニン増加	5	(7.2)	7
	血中免疫グロブリン A 減少	21	(30.4)	21
	血中免疫グロブリン G 減少	21	(30.4)	21
	血中免疫グロブリン M 減少	32	(46.4)	32
	血中乳酸脱水素酵素増加	22	(31.9)	42
	血中カリウム減少	1	(1.4)	1
	血中尿素増加	1	(1.4)	1
	血中尿酸増加	3	(4.3)	6
	C-反応性蛋白増加	18	(26.1)	34
	CD4 リンパ球減少	64	(92.8)	71
	心電図 QT 延長	2	(2.9)	4
	好酸球数増加	11	(15.9)	20
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	(21.7)	22
	尿中血陽性	1	(1.4)	1
	ヘモグロビン減少	7	(10.1)	22
	低比重リポ蛋白増加	1	(1.4)	1
	リンパ球数減少	67	(97.1)	197
	リンパ球数増加	1	(1.4)	1
	単球数減少	1	(1.4)	2
	好中球数減少	65	(94.2)	229
	好中球数増加	9	(13.0)	18
	血小板数減少	38	(55.1)	120
	総蛋白減少	8	(11.6)	9
	尿蛋白	1	(1.4)	1
	赤血球数減少	9	(13.0)	16
	体重減少	9	(13.0)	15
	体重増加	5	(7.2)	6
	白血球数減少	69	(100.0)	223
	白血球数増加	6	(8.7)	13
	血中ビリルビン減少	1	(1.4)	1
	好中球百分率減少	1	(1.4)	1
	好中球百分率増加	1	(1.4)	1
	心電図 ST-T 部分異常	1	(1.4)	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	13	(18.8)	19
	便潜血	1	(1.4)	1
代謝および栄養障害		39	(56.5)	75
	脱水	1	(1.4)	1

表 2.7.6.3- 17　有害事象の発現例数（%）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1) SOC	PT	例数(%)		件数
対象例数		69		
	糖尿病	1	(1.4)	1
	高血糖	1	(1.4)	3
	高カリウム血症	4	(5.8)	5
	高トリグリセリド血症	1	(1.4)	1
	高尿酸血症	3	(4.3)	3
	低アルブミン血症	1	(1.4)	3
	低カルシウム血症	1	(1.4)	1
	低血糖症	1	(1.4)	1
	低ナトリウム血症	2	(2.9)	2
	低リン酸血症	1	(1.4)	1
	腫瘍崩壊症候群	3	(4.3)	4
	食欲減退	30	(43.5)	49
筋骨格系および結合組織障害		17	(24.6)	24
	関節痛	5	(7.2)	7
	背部痛	5	(7.2)	7
	筋骨格痛	1	(1.4)	1
	筋肉痛	2	(2.9)	2
	頚部痛	1	(1.4)	1
	四肢痛	1	(1.4)	1
	関節周囲炎	1	(1.4)	1
	腱鞘炎	1	(1.4)	1
	筋骨格硬直	3	(4.3)	3
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）		1	(1.4)	1
	乳癌	1	(1.4)	1
神経系障害		26	(37.7)	49
	浮動性めまい	3	(4.3)	4
	体位性めまい	1	(1.4)	1
	味覚異常	13	(18.8)	18
	頭痛	12	(17.4)	16
	末梢性ニューロパチー	2	(2.9)	4
	錯感覚	1	(1.4)	1
	末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.4)	1
	感覚障害	1	(1.4)	1
	振戦	1	(1.4)	2
	ラクナ梗塞	1	(1.4)	1
精神障害		19	(27.5)	24
	不眠症	19	(27.5)	24
腎および尿路障害		6	(8.7)	7
	血尿	2	(2.9)	2
	腎結石症	1	(1.4)	1
	頻尿	3	(4.3)	3
	尿閉	1	(1.4)	1
生殖系および乳房障害		1	(1.4)	1
	乳房腫脹	1	(1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		22	(31.9)	34
	咳嗽	3	(4.3)	3
	呼吸困難	1	(1.4)	1
	労作性呼吸困難	1	(1.4)	1
	しゃっくり	4	(5.8)	13
	胸水	1	(1.4)	1

表 2.7.6.3- 17　有害事象の発現例数（%）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1) SOC	PT	例数(%)		件数
対象例数		69		
	湿性咳嗽	1	(1.4)	1
	鼻漏	1	(1.4)	1
	上気道の炎症	6	(8.7)	6
	口腔咽頭不快感	4	(5.8)	4
	口腔咽頭痛	3	(4.3)	3
皮膚および皮下組織障害		46	(66.7)	97
	ざ瘡	2	(2.9)	2
	脱毛症	1	(1.4)	1
	皮膚炎	1	(1.4)	1
	アレルギー性皮膚炎	1	(1.4)	1
	剥脱性皮膚炎	2	(2.9)	2
	薬疹	2	(2.9)	3
	皮膚乾燥	2	(2.9)	2
	湿疹	1	(1.4)	1
	皮脂欠乏性湿疹	1	(1.4)	1
	紅斑	1	(1.4)	1
	多形紅斑	1	(1.4)	2
	嵌入爪	1	(1.4)	1
	汗疹	1	(1.4)	1
	寝汗	1	(1.4)	1
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(1.4)	1
	丘疹	1	(1.4)	1
	そう痒症	13	(18.8)	16
	発疹	29	(42.0)	44
	斑状丘疹状皮疹	7	(10.1)	12
	蕁麻疹	2	(2.9)	2
	乾皮症	1	(1.4)	1
外科および内科処置		1	(1.4)	1
	抜歯	1	(1.4)	1
血管障害		37	(53.6)	61
	潮紅	4	(5.8)	4
	高血圧	1	(1.4)	1
	低血圧	2	(2.9)	4
	起立性低血圧	1	(1.4)	1
	静脈炎	4	(5.8)	6
	血管痛	11	(15.9)	14
	血管炎	20	(29.0)	29
	ほてり	1	(1.4)	2

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-7

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」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。

(2)　重症度別の有害事象

有害事象の発現頻度を重症度別に表 2.7.6.3- 18 に示す。

有害事象は 69 例全例に発現し、その最悪 Grade が Grade 4 と判定された症例が 66 例、Grade 3 と判定された症例が 3 例であった。

Grade 4 の有害事象（CTCAE、頻度順）の発現率は、リンパ球数減少 89.9%（62/69 例）、CD4 リンパ球減少、49.3%（34/69 例）、好中球数減少 49.3%（34/69 例）、白血球減少 17.4%（12/69 例）、血小板数減少 2.9%（2/69 例）、好中球百分率減少 1.4%（1/69 例）であった。

また、Grade 3 の有害事象は、白血球数減少 65.2%（45/69 例）、CD4 リンパ球減少 42.0%（29/69 例）、好中球数減少 36.2%（25/69 例）、リンパ球数減少 7.2%（5/69 例）、貧血、発熱性好中球減少症及び血小板数減少各 4.3%（3/69 例）、注入に伴う反応、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲不振、紅皮症及び発疹が各 2.9%（2/69 例）、心不全、悪心、嘔吐、疲労、肝障害、薬物性肝障害、細菌感染、サイトメガロウイルス性肺炎、GGT 増加、血清アミラーゼ増加、腫瘍崩壊症候群、乳癌、不眠症、そう痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑及び高血圧が各 1.4%（1/69 例）であった。

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード 1 例数(%)	2 例数(%)	3 例数(%)	4 例数(%)	5 例数(%)	3-5 例数(%)
対象例数		69					
血液毒性	貧血	12 (17.4)	9 (13.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
	発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)
	CD4 リンパ球減少	0 (0.0)	1 (1.4)	29 (42.0)	34 (49.3)	0 (0.0)	63 (91.3)
	リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.2)	62 (89.9)	0 (0.0)	67 (97.1)
	好中球数減少	1 (1.4)	5 (7.2)	25 (36.2)	34 (49.3)	0 (0.0)	59 (85.5)
	血小板数減少	22 (31.9)	11 (15.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	5 (7.2)
	白血球減少	3 (4.3)	9 (13.0)	45 (65.2)	12 (17.4)	0 (0.0)	57 (82.6)
	臨床検査、その他（赤血球数減少）	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（ヘモグロビン減少）	6 (8.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（好中球百分率減少）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
非血液毒性	白血球増加症	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血液およびリンパ系障害、その他（低γグロブリン血症）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血液およびリンパ系障害、その他（リンパ節炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	発作性心房頻脈	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性不整脈	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	先天性、家族性および遺伝性障害、その他（細胞遺伝学的異常）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳の炎症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	内分泌障害、その他（ステロイド離脱症候群）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼障害、その他（眼瞼紅斑）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼障害、その他（眼精疲労）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼障害、その他（閃輝暗点）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼障害、その他（睫毛乱生）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膨満	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肛門痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇炎	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	38 (55.1)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	8 (11.6)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食道痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔粘膜炎	5 (7.2)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	32 (46.4)	13 (18.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	嘔吐	9 (13.0)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	胃腸障害、その他（腹部不快感）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸障害、その他（胃腸炎）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸障害、その他（裂肛）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸障害、その他（口内炎）	5 (7.2)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード					
		1	2	3	4	5	3-5
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
対象例数		69					
	悪寒	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢浮腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	5 (7.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	発熱	14 (20.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注入に伴う反応	6 (8.7)	20 (29.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位反応	7 (10.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	31 (44.9)	6 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	6 (8.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（局所腫脹）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（血管痛）	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（浮腫）	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（末梢性浮腫）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位血管炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位疼痛）	4 (5.8)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位硬結)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位腫脹)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位静脈炎)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（注射部位内出血)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（胸部不快感)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態、その他（口渇)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝胆道系障害、その他（肝障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	肝胆道系障害、その他（薬物性肝障害）	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	肝胆道系障害、その他（胆石症）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝胆道系障害、その他（胆嚢ポリープ）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝胆道系障害、その他（肝機能異常）	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー反応	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	免疫系障害、その他（サルコイドーシス）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	免疫系障害、その他（薬物過敏症）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性肝炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪囲炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード 1 例数(%)	2 例数(%)	3 例数(%)	4 例数(%)	5 例数(%)	3-5 例数(%)
対象例数		69					
	感染症および寄生虫症、その他（口腔カンジダ症）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（帯状疱疹）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（細菌感染）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	感染症および寄生虫症、その他（単純ヘルペス）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（蜂巣炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（毛包炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（ウイルス感染）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス性肺炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	感染症および寄生虫症、その他（鼻咽頭炎）	8 (11.6)	6 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（アスペルギルス感染）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス感染）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス血症）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（感染）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染症および寄生虫症、その他（ダニ皮膚炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傷害、中毒および処置合併症、その他（節足動物刺傷）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (18.8)	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	アルカリホスファターゼ増加	13 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (26.1)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	血中ビリルビン増加	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	クレアチニン増加	5 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図 QT 補正間隔延長	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GGT 増加	7 (10.1)	7 (10.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	リンパ球数増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血清アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	体重増加	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	6 (8.7)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中尿素増加）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（C-反応性蛋白増加）	17 (24.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリン A 減少）	21 (30.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリン G 減少）	21 (30.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中免疫グロブリン M 減少）	32 (46.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中乳酸脱水素酵素増加）	22 (31.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（便潜血）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（総蛋白減少）	8 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（尿中血陽性）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード 1 例数(%)	2 例数(%)	3 例数(%)	4 例数(%)	5 例数(%)	3-5 例数(%)
対象例数		69					
	臨床検査、その他（血中アルブミン減少）	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（好酸球数増加）	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（好中球数増加）	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（単球数減少）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（β2 ミクログロブリン増加）	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（白血球数増加）	6 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中尿酸増加）	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（好中球百分率増加）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中ビリルビン減少）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（心電図 ST-T 部分異常）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（低比重リポ蛋白増加）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床検査、その他（血中カリウム減少）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲不振	20 (29.0)	8 (11.6)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	脱水	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高尿酸血症	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カルシウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血糖症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低リン酸血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腫瘍崩壊症候群	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	代謝および栄養障害、その他（糖尿病）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	5 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系および結合組織障害、その他（筋骨格痛）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系および結合組織障害、その他（筋骨格硬直）	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系および結合組織障害、その他（腱鞘炎）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系および結合組織障害、その他（関節周囲炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、その他（乳癌）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	浮動性めまい	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常感覚	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	13 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	12 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性感覚ニューロパチー	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経系障害、その他（ラクナ梗塞）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経系障害、その他（体位性めまい）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード					
		1	2	3	4	5	3-5
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
対象例数		69					
	不眠症	18 (26.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	非感染性膀胱炎	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血尿	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	生殖系および乳房障害、その他（乳房腫脹）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽喉頭疼痛	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸水	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺臓炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿性咳嗽	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（口腔咽頭不快感）	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（鼻汁）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（上気道の炎症）	4 (5.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（鼻炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多形紅斑	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	10 (14.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	斑状丘疹状皮疹	3 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	蕁麻疹	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（発疹）	18 (26.1)	9 (13.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
	皮膚および皮下組織障害、その他（薬疹）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（ざ瘡）	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（汗疹）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（皮脂欠乏性湿疹）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（湿疹）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（寝汗）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（皮膚炎）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（乾皮症）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（アレルギー性皮膚炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	皮膚および皮下組織障害、その他（嵌入爪）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚および皮下組織障害、その他（紅斑）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	皮膚および皮下組織障害、その他（丘疹）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外科および内科処置、その他（抜歯）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潮紅	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

表 2.7.6.3- 18　有害事象(Grade 別発現率)（CTCAE）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象	事象名 (CTCAE v4.0)	グレード 1 例数(%)	2 例数(%)	3 例数(%)	4 例数(%)	5 例数(%)	3-5 例数(%)
対象例数		69					
	低血圧	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	静脈炎	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管炎	9 (13.0)	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管障害、その他（起立性低血圧）	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-8

2.7.6.3.6.3　死亡

治験期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.3.6.4　その他の重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象が 9 例に 10 件発現した。発現した重篤な有害事象は、Grade 3 で治験薬との因果関係が「関連性あり」とされた発熱性好中球減少症 3 例（4.3%）並びに腫瘍崩壊症候群、乳癌、サイトメガロウイルス性肺炎各 1 例（1.4%）、「関連性なし」とされたアレルギー性皮膚炎 1 例（1.4%）、Grade 2 で治験薬との因果関係が「関連性あり」とされた細胞遺伝学的異常 1 例（1.4%）、「関連性なし」とされた心房頻脈 1 例（1.4%）、Grade 1 で治験薬との因果関係が「関連性あり」とされた発熱 1 例（1.4%）であった。細胞遺伝学的異常は未回復であったがその他の 8 例 9 件は軽快又は回復した。細胞遺伝学的異常（骨髄染色体異常）については、その後の追跡調査において追加情報が得られ、20■年 1 月 9 日に正常に復したことが確認された。

重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 付録に示した。重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 付録に示した。

2.7.6.3.6.5　その他の重要な有害事象

重要な有害事象として特に「血液毒性」に注目した。また、「本剤並びにリツキシマブにおいて既に報告されている事象の内、増悪する可能性のある事象」及び「一般的化学療法において注視すべき晩発障害として発生し得る二次悪性腫瘍」に着目し、安全性プロファイルを検討した。

（1）　有害事象による中止

投与中止理由が有害事象のためとされた被験者は、認められなかった。

（2）　注目すべき重要な有害事象

1）　血液毒性

血液毒性に該当する白血球減少、リンパ球数減少、好中球数減少、CD4 リンパ球減少、血小板数減少、貧血、赤血球数減少、発熱性好中球減少症、ヘモグロビン減少及び好中球百分率減少について検討した。

血液毒性関連の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3- 19 に、また、重症度別の発現頻度を表 2.7.6.3- 20 に示す。

血液毒性に該当する有害事象（CTCAE、頻度順）の発現率は、白血球減少 100.0%（69/69 例）、リンパ球数減少 97.1%（67/69 例）、好中球数減少 94.2%（65/69 例）、CD4 リンパ球減少 92.8%（64/69 例）、血小板数減少 55.1%（38/69 例）、貧血 34.8%（24/69 例）、赤血球数減少 13.0%（9/69 例）、発熱性好中球減少症 5.8%（4/69 例）、ヘモグロビン減少 10.1%（7/69 例）、好中球百分率減少 1.4%（1/69 例）であった。

Grade 4 の血液毒性関連の有害事象の発現頻度は、リンパ球数減少 89.9%（62/69 例）、好中球数減少 49.3%（34/69 例）、CD4 リンパ球減少 49.3%（34/69 例）、白血球数減少 17.4%（12/69 例）、血小板数減少 2.9%（2/69 例）、好中球百分率減少 1.4%（1/69 例）であった。

表 2.7.6.3- 19　血液毒性事象の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (CTCAE v4.0)		関連なし		関連あり	
カテゴリー	用語	例数(%)		例数(%)	
対象例数		69			
発現例数		1	(1.4)	69	(100.0)
血液およびリンパ系障害		0	(0.0)	26	(37.7)
	貧血	0	(0.0)	24	(34.8)
	発熱性好中球減少症	0	(0.0)	4	(5.8)
臨床検査		1	(1.4)	69	(100.0)
	CD4 リンパ球減少	0	(0.0)	64	(92.8)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	67	(97.1)
	好中球数減少	1	(1.4)	65	(94.2)
	血小板数減少	1	(1.4)	38	(55.1)
	白血球減少	1	(1.4)	69	(100.0)
	臨床検査、その他（赤血球数減少）	0	(0.0)	9	(13.0)
	臨床検査、その他（ヘモグロビン減少）	0	(0.0)	7	(10.1)
	臨床検査、その他（好中球百分率減少）	0	(0.0)	1	(1.4)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-10

表 2.7.6.3- 20　重症度別の血液毒性事象の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1)		発現例数(%)		
SOC	PT	全グレード	グレード 3	グレード 4
対象例数		69		
発現例数		69 (100.0)	3 (4.3)	66 (95.7)
血液およびリンパ系障害		26 (37.7)	6 (8.7)	0 (0.0)
	貧血	24 (34.8)	3 (4.3)	0 (0.0)
	発熱性好中球減少症	4 (5.8)	3 (4.3)	0 (0.0)
臨床検査		69 (100.0)	3 (4.3)	66 (95.7)
	CD4 リンパ球減少	64 (92.8)	29 (42.0)	34 (49.3)
	ヘモグロビン減少	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ球数減少	67 (97.1)	5 (7.2)	62 (89.9)
	好中球数減少	65 (94.2)	25 (36.2)	34 (49.3)
	血小板数減少	38 (55.1)	3 (4.3)	2 (2.9)
	赤血球数減少	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	69 (100.0)	45 (65.2)	12 (17.4)
	好中球百分率減少	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 14-33

2） 併発した感染症

「併発した感染症」に該当する有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.6.3- 21 に示す。

「併発した感染症」に該当する有害事象の発現率は 60.9%（42/69 例）であり、10%以上に認められた有害事象は、発熱 24.6%（17/69 例）及び鼻咽頭炎 20.3%（14/69 例）であった。Grade 3 以上の「併発した感染症」は、発熱性好中球減少症 3 例並びにサイトメガロウイルス性肺炎及び細菌感染各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連性あり」であった。

表 2.7.6.3- 21　重症度別の併発した感染症の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1)		発現例数(%)					
SOC	PT	全グレード		グレード 3		グレード 4	
対象例数		69					
発現例数		42	(60.9)	5	(7.2)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害		4	(5.8)	3	(4.3)	0	(0.0)
	発熱性好中球減少症	4	(5.8)	3	(4.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		17	(24.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発熱	17	(24.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		32	(46.4)	2	(2.9)	0	(0.0)
	気管支炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	蜂巣炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	慢性副鼻腔炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	毛包炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス性肝炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	単純ヘルペス	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	帯状疱疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	14	(20.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	爪囲炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス性肺炎	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	副鼻腔炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上気道感染	5	(7.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿路感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス感染	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	細菌感染	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アスペルギルス感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-14

3） 二次性悪性腫瘍

「二次性悪性腫瘍」に該当する有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.6.3- 22 に示す。

「二次性悪性腫瘍」に該当する有害事象である乳癌の発現率は 1.4%（1/69 例）であり、Grade 3 で治験薬との因果関係は「関連性あり」であった。

表 2.7.6.3- 22　重症度別の二次性悪性腫瘍の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1)		発現例数(%)					
SOC	PT	全グレード		グレード 3		グレード 4	
対象例数		69					
発現例数		1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	乳癌	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-15

4） 過敏症反応

MedDRA/J Ver16.1 の SOC「肝胆道系障害」、「免疫系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」のうち薬剤過敏が疑われる事象を「過敏症反応」として取り扱った。「過敏症反応」に該当する有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.6.3- 23 に示す。

「過敏症反応」に該当する有害事象の発現率は 65.2%（45/69 例）であり、10%以上に認められた有害事象は、発疹 42.0%（29/69 例）及び斑状丘疹状皮疹 10.1%（7/69 例）であった。Grade 3 以上の「過敏症反応」は、発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2.9%（2/69 例）、薬物性肝障害、アレルギー性皮膚炎及び紅斑が各 1.4%（1/69 例）であった。「過敏症反応」のうち、アレルギー性皮膚炎以外の事象の因果関係は「関連性あり」であった。

表 2.7.6.3- 23　重症度別の過敏症反応の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1)		発現例数(%)					
SOC	PT	全グレード		グレード 3		グレード 4	
対象例数		69					
発現例数		45	(65.2)	7	(10.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害		2	(2.9)	1	(1.4)	0	(0.0)
	薬物性肝障害	2	(2.9)	1	(1.4)	0	(0.0)
免疫系障害		4	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	薬物過敏症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	過敏症	3	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		41	(59.4)	6	(8.7)	0	(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	薬疹	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	湿疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	紅斑	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	多形紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	丘疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発疹	29	(42.0)	2	(2.9)	0	(0.0)
	斑状丘疹状皮疹	7	(10.1)	2	(2.9)	0	(0.0)
	蕁麻疹	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-16

5） 心臓障害

「心臓障害」に該当する有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.6.3- 24 に示す。

「心臓障害」に該当する有害事象の発現率は 8.7%（6/69 例）であり、洞性徐脈が 4.3%（3/69 例）、心室性不整脈及び心電図 QT 延長が各 2.9%（2/69 例）、心房頻脈、心不全及び心電図 ST-T 部分異常が各 1.4%（1/69 例）であった。Grade 3 の有害事象は、心不全 1.4%（1/69 例）であり、回復している。「心臓障害」のうち、心房頻脈以外の事象は治験薬との因果関係が「関連性あり」であった。

表 2.7.6.3- 24　重症度別の心臓毒性障害の発現例数（%）

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名 (MedDRA/J Ver 16.1)		発現例数(%)					
SOC	PT	全グレード		グレード 3		グレード 4	
対象例数		69					
発現例数		6	(8.7)	1	(1.4)	0	(0.0)
心臓障害		6	(8.7)	1	(1.4)	0	(0.0)
	心房頻脈	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心不全	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
	洞性徐脈	3	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心室性不整脈	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査		3	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心電図 QT 延長	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心電図 ST-T 部分異常	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-17

6） 腫瘍崩壊症候群

「腫瘍崩壊症候群」は 3 例に認められた。重症度は Grade 3 が 1 例、Grade 1 が 2 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連性あり」であった。

7） 高尿酸血症及び腎不全

「高尿酸血症、腎不全」に該当する有害事象である高尿酸血症は 3 例に認められた。重症度はいずれも Grade 1 で因果関係は治験薬との「関連性あり」であった。腎不全は認められなかった。

8） 血清トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇

「血清トランスアミナーゼ、ビリルビン上昇」に該当する有害事象の発現率は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 26.1%（18/69 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31.9%（22/69 例）であった。重症度は、それぞれ Grade 3 が 2 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連性あり」であった。

9） 血管外漏出

「血管外漏出」に該当する有害事象である注入部位血管外漏出は 1 例に認められた。重症度は Grade 2 で治験薬との因果関係は「関連性あり」であった。

2.7.6.3.6.6　臨床検査

（1）　臨床検査値異常

CTCAE を用いた Grade 3 以上の臨床検査値異常の有害事象を表 2.7.6.3- 25 に示す。

Grade 3 以上の臨床検査値異常のうち、非血液毒性に該当する有害事象（CTCAE、頻度順）の発現率は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.9%（2/69 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.9%（2/69 例）、GGT 増加 1.4%（1/69 例）、血清アミラーゼ増加 1.4%（1/69 例）であり、Grade 4 以上の有害事象はなかった。

また、Grade 3 以上の臨床検査値異常のうち、血液毒性に該当する有害事象の発現率（表 2.7.6.3- 18 参照）は、リンパ球数減少 97.1%（67/69 例）、CD4 リンパ球減少 91.3%（63/69 例）、好中球数減少 85.5%（59/69 例）、白血球減少 82.6%（57/69 例）、血小板数減少 7.2%（5/69 例）、好中球百分率減少 1.4%（1/69 例）であった。Grade 4 以上の有害事象の発現例数は、リンパ球数減少 62 例、CD4 リンパ球減少 34 例、好中球数減少 34 例、白血球減少 12 例、血小板数減少 2 例、好中球百分率減少 1 例であった。

臨床検査値の異常による有害事象のうち、非血液毒性に該当する有害事象は、いずれも Grade 3 以下、血液毒性に該当する有害事象は Grade 4 以下であった。

表 2.7.6.3- 25　Grade 3 以上の臨床検査値異常（有害事象）

解析対象集団：安全性解析対象集団

有害事象名(CTCAE v4.0)	発現例数(%)		内訳	
	グレード 3 以上		グレード 3	グレード 4
対象例数	69			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.9)	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.9)	2	0
CD4 リンパ球減少	63	(91.3)	29	34
GGT 増加	1	(1.4)	1	0
リンパ球数減少	67	(97.1)	5	62
好中球数減少	59	(85.5)	25	34
血小板数減少	5	(7.2)	3	2
血清アミラーゼ増加	1	(1.4)	1	0
白血球減少	57	(82.6)	45	12
臨床検査、その他（好中球百分率減少）	1	(1.4)	0	1

引用：治験総括報告書（2011002 試験）表 12-20

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

バイタルサイン関連の有害事象は、発熱 24.6%（17/69 例）、体重減少 13%（9/69 例）、低血圧 2.9%（2/69 例）であった。CTCAE SOC の「心臓障害」に含まれる有害事象は、洞性徐脈 3 例、心室性不整脈 2 例、心房頻脈及び心不全が各 1 例に発現したが、全例で回復した。

個々のバイタルサインで、臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.3.7　　結論

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 59 例、マントル細胞リンパ腫 10 例の計 69 例を対象に検討した。リツキシマブ（375 mg/m^2/日）との併用においてベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与を行い、その後 26 日間経過観察を行う。原則 28 日間を 1 サイクルとして最大 6 サイクルまで繰り返す治療法の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した完全寛解率（CR 又は Cru の割合）は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 67.8%（40/59 例、95%信頼区間 : 54.4～79.4）、マントル細胞リンパ腫で 70.0%（7/10 例、95%信頼区間：34.8～93.3）であり、両病型共に想定した期待完全寛解率 66%及び 38%を上回った。また、その 95%信頼区間の下限値（54.4%及び 34.8%）は設定した閾値完全寛解率 47%及び 8%を上回ったことから期待通り BR 療法の抗腫瘍効果が確認できた。

副次評価項目は、施設外効果判定委員会が「IWRC」に従って判定した奏効率、「Revised RC」に従って判定した完全寛解率及び奏効率、「WHO」に従って判定した完全寛解率及び奏効率を設定し、さらに無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間を検討した。

「IWRC」に従って判定した奏効率は、全病型で 95.7%（66/69 例、95%信頼区間：87.8～99.1）、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で 96.6%（57/59 例、95%信頼区間：88.3～99.6）、マントル細胞リンパ腫で 90.0%（9/10 例、95%信頼区間：55.5～99.7）であり、完全寛解率と同様に BR 療法の抗腫瘍効果が確認できた。

「Revised RC」に従って判定した完全寛解率（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 66.4%、マントル細胞リンパ腫 : 80.0%）は、主要評価項目である「IWRC」に従って判定した完全寛解率（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 67.8%、マントル細胞リンパ腫 : 70.0%）と同様の結果であり、最新の効果判定基準である PET 画像を使用した「Revised RC」に従った効果判定においても BR 療法の抗腫瘍効果が確認できた。

一方、「WHO」に従って判定した完全寛解率では、22.0%及び 40.0%と低い値であったが、本判定基準が臨床検査値並びに血球系の正常化を加味して評価することが影響していると考えられた。

観察期間中に増悪イベントを発現した症例が少なかったため、50%無増悪生存期間及び 50%奏効期間は得られなかった。また、全生存期間に関しても、観察期間内に死亡イベントが発現しなかったため、生存曲線は得られなかった。これらの結果は、BR 療法の有効性が短期的な抗腫瘍効果にとどまらず、観察期間中央値 501 日間を上回る寛解持続が期待できると考えた。

有害事象は治験薬が投与された 69 例全例に発現したが、死亡に至った被験者はいなかった。また、10%以上の頻度で発現した有害事象は、いずれもベンダムスチン塩酸塩又はリツキシマブの添付文書等から発現することが知られている有害事象であった。

治験中止例 17 例の内 15 例が、「次サイクル開始基準」に設定した値まで血球系が回復しなかったため中止された。その内容は、好中球数減少（1000/mm^3 未満）の回復の遷延化のためであった。いずれの中止症例もその後の経過観察、対症療法等により軽快又は回復もしくは臨床的に安定している状態にあるとの判断から経過観察を終了した。

発現頻度が 90%以上の白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、CD4 リンパ球減少などは本療法を代表する特徴的な有害事象と考えられる。これらは重症度が Grade 3 以上に達する例もあった。また、転帰も軽快又は回復せずに Grade 3 以上で一定のまま回復に時間を要する症例もあった。しかし、関連する他の症状・所見は認められず、臨床的には安定していると判断され、経過観察は終了した。

重症度の高い（Grade 4）の有害事象は、血液毒性に該当する有害事象又は臨床検査に該当する有害事象であり、非血液毒性に該当する有害事象はなかった。Grade 3 以上の非血液毒性は全て軽快又は回復した。また、最悪の重症度が Grade 2 以下の有害事象は Grade 2 以下のまま安定しており、臨床的に問題ないとして経過観察を終了した例が認められた。

以上のことから、本療法は血液毒性に注意を払いながら、適切な経過観察、支持療法及び対症療法の実施により、臨床的に管理可能と判断した。

重篤な有害事象は 9 例に 10 件発現した。その内、細胞遺伝学的異常（1 件、Grade 2）は、外来通院にて 10 ヵ月間の経過観察を実施しても未回復であったが、症状が安定しており治験としての経過観察を一旦終了した。その後の追跡調査において追加情報が得られ、細胞遺伝学的異常（骨髄染色体異常）は、20[redacted]年 1 月 9 日に正常に復したことが確認された。

一方、その他（8 例 9 件）の発熱性好中球減少症（3 件、Grade 3）、サイトメガロウイルス性肺炎（1 件、Grade 3）、腫瘍崩壊症候群（1 件、Grade 3）、乳がん（1 件、Grade 3）、アレルギー皮膚炎（1 件、Grade 3）は、入院により、適切な処理を実施することで軽快又は回復した。また、発熱（1 件、Grade 1）及び心房頻脈（1 件、Grarde2）は、経過観察及び検査のために入院となったことが重篤と判断された理由であり、その後、回復している。したがって、発現した重篤な有害事象のほとんどは、適切な処置によって管理可能であった。

本治験においての平均投与間隔は、29.9～31.6 日間であり、治験実施計画書で規定された 28+3 日間の範囲内であった。また、治験実施計画書の規定に従って、投与の延期又は減量した例を含めて 69 例中 52 例が 6 サイクルまで投与が可能であった。更に、Relative Dose Intensity は、89.6±9.38%（平均±標準偏差）であった。

これらの投与状況から本治験で設定した用法・用量にて十分な治療強度を確保し、計画する治療は多くの患者で完遂可能であると考えられた。

以上の有効性、安全性及び投与状況の結果から、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に対するリツキシマブ（375 mg/m^2/日）併用におけるベンダムスチン塩酸塩（SyB L-0501 90 mg/m^2/日）の 2 日間連日点滴静脈内投与による治療法の有効性及び安全性が示され、その忍容性が確認された。

2.7.6.3　付録

(1)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

【症例番号】02-02　【年齢（SAE 発現時）】7[redacted]歳　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 1 月 31 日

【投与終了日】＊同年 3 月 29 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）

【CTCAE 事象名】腫瘍崩壊症候群　【Grade】3

【発現日】＊同年 2 月 3 日　【転帰】回復（＊同年 2 月 6 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 1 月 23 日に同意取得し、1 月 27 日に入院、登録となる。1 月 30 日（第 1 サイクル Day 0）、カロナール（アセトアミノフェン）400 mg、ネオマレルミン TR （マレイン酸クロルフェニラミン）6 mg を経口投与し、ソルコーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）100 mg を静脈投与後に、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］585 mg の点滴静脈投与を行った。1 月 31～2 月 1 日（Day 1、2）、グラニセトロン（グラニセトロン塩酸塩）3 mg、デキサート（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム）6.6 mg を投与後、SyB L-0501 140 mg を点滴静脈投与し、2 月 2 日時点で、表在リンパ節の縮小が明らかに認められ、全身状態良好であることから、2 月 5 日に退院予定となった。2 月 3 日、UA 14.1 mg/dL、P 4.5 mg/dL 及びクレアチニン 1.1 mg/dL が認められたことから、腫瘍崩壊症候群と判断し、ラスリテック［ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）］7.5 mg、ソルデム 1,000 mL 及びザイロリック（アロプリノール）300 mg を投与開始した。2 月 4 日、UA 0.2 mg/dL、P 4.1 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL と改善傾向であり、ラスリテック［ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）］及びザイロリック（アロプリノール）は中止し、ソルデムのみ 1,000 mL 継続投与とした。2 月 5 日、UA 1.1 mg/dL、P 4.1 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL、ソルデムのみ継続投与を行った。2 月 6 日、UA 3.2 mg/dL、P 3.9 mg/dL、クレアチニン 0.9 mg/dL、腫瘍崩壊症候群に伴う所見は改善がみられ、同日でソルデム投与を最終投与とし、2 月 7 日に退院した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、治験薬投与後、著明な病変縮小と共に高尿酸血症、高リン血症を伴っており、治療効果に伴う腫瘍崩壊症候群を生じたと考えられたため、治験薬との因果関係はありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

【症例番号】02-02　　【年齢（SAE 発現時）】7[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 1 月 31 日

【投与終了日】＊同年 3 月 29 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】乳癌（乳がん）

【CTCAE 事象名】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）、その他（乳癌）　　【Grade】3

【発現日】＊同年 9 月 3 日　　【転帰】軽快（＊翌年 4 月 30 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 1 月 23 日に同意取得し、1 月 27 日に入院、登録となる。1 月 30 日（第 1 サイクル Day 0）、カロナール（アセトアミノフェン）400 mg、ネオマレルミン TR （マレイン酸クロルフェニラミン）6 mg を経口投与し、ソルコーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）100 mg を静脈投与後に、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］585 mg の点滴静脈投与を行った。1 月 31～2 月 1 日（Day 1、2）、グラニセトロン（グラニセトロン塩酸塩）3 mg、デキサート（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム）6.6 mg を投与後、SyB L-0501 140 mg を点滴静脈投与し、2 月 2 日時点で、表在リンパ節の縮小が明らかに認められ、全身状態良好であることから、2 月 5 日に退院予定となった。2 月 3 日、UA 14.1 mg/dL、P 4.5 mg/dL 及びクレアチニン 1.1 mg/dL が認められたことから、腫瘍崩壊症候群と判断し、ラスリテック［ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）］7.5 mg、ソルデム 1,000 mL 及びザイロリック（アロプリノール）300 mg を投与開始した。2 月 4 日、UA 0.2 mg/dL、P 4.1 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL と改善傾向であり、ラスリテック［ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）］及びザイロリック（アロプリノール）は中止し、ソルデムのみ 1,000 mL 継続投与とした。2 月 5 日、UA 1.1 mg/dL、P 4.1 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL、ソルデムのみ継続投与を行った。2 月 6 日、UA 3.2 mg/dL、P 3.9 mg/dL、クレアチニン 0.9 mg/dL、腫瘍崩壊症候群に伴う所見は改善がみられ、同日でソルデム投与を最終投与とし、2 月 7 日に退院した。6 月 6 日、CT 検査にて右乳房 C 領域に結節状造影効果が認められ、精査が必要となった。7 月、乳がん検診（MMG）にて、病理組織検査による精査が必要となった。9 月 3 日、乳腺針生検による病理組織検査により、浸潤性乳がんと診断された。10 月 9 日、乳がん切除目的のため入院し、10 月 12 日、右乳房部分切除術を実施した。11 月 5 日、退院した。11 月 19 日、乳がん切除後補助療法としてアリミデックス（アナストロゾール）1T を投与開始した。12 月 19 日、乳がん切除後補助療法として放射線療法を開始した。12 月 20 日、放射線療法のため入院した。＊翌年 1 月 29 日、放射線療法を終了し、1 月 30 日、退院した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、乳がんは治験終了後に発現した事象ではあるが、治験薬との関連性を否定できる根拠がないため、因果関係はありと判断した。なお、当該事象の発現日は確定診断に用いた病理組織

検査の実施日（9 月 3 日）とした。また、家族歴、合併症、既往歴等の患者背景に関し、乳がんの発現に関連づけられる事項はないと考えた。

【症例番号】02-06　　【年齢（SAE 発現時）】5[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 6 月 6 日

【投与終了日】＊同年 6 月 7 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】アレルギー性皮膚炎（皮疹を伴うアレルギー反応）

【CTCAE 事象名】皮膚及び皮下組織障害、その他（アレルギー性皮膚炎）

【Grade】3

【発現日】＊同年 6 月 13 日　　【転帰】回復（＊同年 11 月 16 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 5 月 24 日に同意取得し、6 月 5 日（第 1 サイクル Day 0）に、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］555 mg を投与した。6 月 6～7 日（Day 1、2）に SyB L-0501 130 mg の投与を開始した。6 月 8 日、バイタルサイン及び血液検査の結果に問題がないため退院した。6 月 13 日、退院後初の来院となった。血圧 107/63 mmHg、脈拍 142 /分、体温 37.6℃であり、口腔内粘膜浮腫が認められるも皮疹は認められなかった。食欲不振、口渇が認められ、CRP 1.9 mg/dL、Na 132 mEq/L、Cl 95 mEq/L であった。感染症と脱水が疑われソルデム-1 1,000 mL を投与した。ジスロマック SR（アジスロマイシン水和物）を内服したが、嘔吐を呈した。プリンペラン注射液（塩酸メトクロプラミド）10 mg 2 mL を静注投与し、クラビット錠（レボフロキサシン水和物）500 mg の内服を開始し帰宅した。帰宅後、夜から全身に皮疹が出現した。6 月 14 日、再来院したところ、39℃台の発熱、全身皮疹、口内炎増悪が認められ、AST 122 U/L、ALT 57 U/L、WBC 11.1×10^3 /μL、CRP 14.5 mg/dL であった。皮膚科にて重症薬疹と診断され緊急入院した。水溶性プレドニン（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）50 mg、献血ベニロン静注用（乾燥スルホ化人免疫グロブリン）20 g の投与を開始し、感染症併発も否定できないためメロペン点滴用（メロペネム水和物）0.5 g の点滴静注及びアンテベート軟膏（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）の全身への塗布を開始した。夜間に 40℃の発熱と低酸素血症も認められたため、注射用ソル・メルコート（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）500 mg を点滴静注した。6 月 15 日、体温が 38℃台に解熱傾向となった。口内炎は持続するも皮膚の紅斑、浮腫、眼球結膜所見は改善傾向になり、AST 18 U/L、ALT 36 U/L、WBC 12.6×10^3 /μL、CRP 20.4 mg/dL であった。ステロイドパルス有効と判断し、注射用ソル・メルコート（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）500 mg の投与を継続した。6 月 16 日、注射用ソル・メルコート（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）500 mg を投与し、ステロイドパルスを終了とした。CRP 11.7 mg/dL であった。6 月 17 日、水溶性プレドニン（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）50 mg の点滴静注を再開し、CRP 5.0 mg/dL であった。6 月

21 日、水溶性プレドニン（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）を内服に切り替え漸減を開始し、7 月 2 日に退院となった。CRP 0.1 mg/dL であった。7 月 6 日、外来受診した。皮膚症状はほぼ消失し、バクタ（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）にて DLST を施行した。8 月 2 日、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］について DLST を施行した。8 月 20 日、プレドニン錠（プレドニゾロン）5 mg の内服を最終投与とした。8 月 21 日、プレドニン錠（プレドニゾロン）内服終了後の症状再燃は認められなかった。9 月 6 日、ベンダムスチン（ベンダムスチン塩酸塩）について DLST を施行した。11 月 16 日、皮疹再燃は認められず皮膚症状も落ち着いていることから回復と判断した。なお、翌年[redacted]1 月 16 日、全体の経過からアレルギー反応に起因した皮疹などの所見が発現したと考えられるため医師は再考の上、有害事象名にアレルギー反応を追加することとした。2 月 28 日、有害事象名（診断名）を「皮疹を伴うアレルギー反応」に再考した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、事象発生の被疑薬について DLST 検査を行い、バクタ（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）は強陽性、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］及びベンダムスチン（ベンダムスチン塩酸塩）は陰性との結果を得ており、本事象と治験薬との因果関係は関連性なしと判断した。

【症例番号】06-01　　【年齢（SAE 発現時）】4[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 5 月 10 日

【投与終了日】＊同年 9 月 28 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）

【CTCAE 事象名】発熱性好中球減少症　　【Grade】3

【発現日】＊同年 8 月 15 日　　【転帰】回復（＊同年 8 月 23 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 5 月 9 日（第 1 サイクル Day 0）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］640 mg を投与した。5 月 10～11 日（Day 1、2）、SyB L-0501 150 mg を投与した。8 月 2 日（第 4 サイクル Day 1）、SyB L-0501 150 mg、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］630 mg を投与し、WBC 3.0×10^3 /μL、好中球数 2.31×10^3 /μL、CRP 0.06 mg/dL であった。8 月 3 日（第 4 サイクル Day 2）に SyB L-0501 150 mg を投与した。8 月 14 日 17:00 に 39℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg、クラビット錠（レボフロキサシン水和物）500 mg の内服を開始した。23:00 に 38.7℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服した。8 月 15 日（第 4 サイクル Day 14）、外来受診した。朝 37.9℃、14:11 に 38.8℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服した。寒気、関節痛が認められ、WBC 0.5×10^3 /μL、好中球数 0.16×10^3 /μL、CRP 1.38 mg/dL（発熱性好中球減少

症 Grade 3）、胸部 X 線異常は認められなかった。グランシリンジ［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］75 μg を投与した。8 月 17 日に再来院としクラビット錠（レボフロキサシン水和物）の内服を継続し、高熱が続けば入院とした［夜 38.0℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服］。8 月 16 日 8:00 に 38.8℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服、14:00 に 39.7℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服、19:00 に 39.0℃、カロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服した。8 月 17 日（第 4 サイクル Day 16）、外来受診した。6:30 にカロナール錠（アセトアミノフェン）600 mg を内服し、9:25 に 37.2℃、WBC 0.5×10^3 /μL、好中球数 0.20×10^3 /μL、CRP 6.55 mg/dL（発熱性好中球減少症 Grade 3）であった。クラビット錠（レボフロキサシン水和物）600 mg の内服で解熱せず、CRP 上昇が認められ、入院して治療となった｛グランシリンジ［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］75 μg を 8 月 22 日まで投与。セフェピム塩酸塩静注用（セフェピム塩酸塩水和物）1 g×2 を 8 月 22 日まで点滴。ビーフリード輸液を 8 月 20 日まで実施｝。胸部 X 線では明らかな炎症所見はなかったが、腹部 X 線で明らかな niveau 像が認められ、free air は認められなかった。腹痛が認められ腹部エコーを実施し、膀胱炎の疑い（尿路感染 8 月 14 日～Grade 2）が認められた。16:30 に 39.2℃のため、ピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。8 月 18 日、00:15 に 37.0℃、7:47 に 37.1℃、10:40 に 36.7℃、20:17 に 36.6℃、21:26 に 38.2℃でピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。8 月 19 日、6:25 に 36.7℃、11:04 に 36.5℃、14:37 に 37.0℃であった。8 月 20 日、WBC 2.1×10^3 /μL、好中球数 1.74×10^3 /μL、CRP 1.54 mg/dL で、6:16 に 36.8℃、10:12 に 35.6℃、19:25 に 36.7℃であり、発熱性好中球減少症回復と判断した。8 月 21 日、6:22 に 37.0℃、9:33 に 36.7℃、14:56 に 37.2℃、20:51 に 36.1℃であった。8 月 22 日、WBC 3.7×10^3 /μL、好中球数 3.40×10^3 /μL、CRP 0.46 mg/dL であり、好中球数の増加が認められ、CRP も正常化し発熱も認められず、抗生剤療法は終了とし、8 月 23 日、発熱も認められず退院した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、治験薬投与後に発現していることから、治験薬との因果関係はありと判断した。

【症例番号】06-02　　【年齢（SAE 発現時）】5[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 5 月 15 日

【投与終了日】＊同年 10 月 3 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】発熱（発熱）

【CTCAE 事象名】発熱　　【Grade】1

【発現日】＊同年 5 月 17 日　　【転帰】回復（＊同年 5 月 22 日）

【臨床経過】

＊新薬承認情報提供時に置換えた

20■年 5 月 14 日（第 1 サイクル Day 0）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］590 mg を投与した。infusion reaction として 40℃の発熱が認められたが、ソルコーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）100 mg の投与により解熱した。5 月 15～16 日（Day 1、2）、SyB L-0501 140 mg を投与した。5 月 16 日、深部静脈血栓症の治療のため、ワーファリン錠（ワルファリンカリウム）5 mg の内服を開始した。5 月 17 日、深部静脈血栓症の治療のため、5 月 18 日までヘパリンナトリウム注 N（ヘパリンナトリウム）を静注した。WBC 8.9×10^3 /μL、好中球数 7.12×10^3 /μL、CRP 2.60 mg/dL であり、18:53 に 37.8℃、20:46 に 38.6℃（発熱、Grade 1）であった。夕方から寒気が少しあり、徐々に体温上昇、感染症を示唆する所見に乏しかった。ピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。5 月 18 日、7:13 に 37.6℃、11:36 に 37.1℃であった。発熱に対して入院治療を必要とする状態ではないが、再度発熱がないか経過観察のため 19 日まで入院とした。13:30 に 38.0℃、15:08 に 38.0℃でピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。19:18 に 36.2℃、23:10 に 38.3℃でピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。5 月 19 日、6:11 に 37.2℃、WBC 11.8×10^3 /μL、好中球数 10.74×10^3 /μL、CRP 9.39 mg/dL であり、胸部 X 線異常は認められなかった。発熱を繰り返し、CRP の上昇が認められ、感染症が否定できず、抗生剤治療［点滴開始～5 月 21 日まで、ユナシン S キット注（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム）1.5 g×2］を開始し、退院を延期（入院期間を延長）とした。17:40 に 38.0℃でピリナジン（アセトアミノフェン）0.5 g を内服した。5 月 20 日、6:34 に 37.6℃、10:57 に 36.9℃、20:07 に 36.3℃であった。5 月 21 日、6:57 に 35.8℃であり、WBC 6.8×10^3 /μL、好中球数 5.3×10^3 /μL、CRP 6.91 mg/dL であった。発熱はユナシン S キット注（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム）投与後、解熱が得られており、効果ありと考えた。19:08 に 37.4℃であった。5 月 22 日、6:16 に 36.8℃であった。抗生剤療法はユナシン錠（スルタミシリントシル酸塩水和物）（1,125 mg 分 3）継続とし、発熱も認められず退院した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、発熱に関して CRP の上昇があり感染症を疑うが、治験薬投与後に発現していることから、治験薬（SyB L-0501）との因果関係は完全に否定できないと判断した。

【症例番号】08-01　　【年齢（SAE 発現時）】5■歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20■年 3 月 22 日

【投与終了日】＊同年 8 月 29 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）

【CTCAE 事象名】発熱性好中球減少症　　【Grade】3

【発現日】＊同年 4 月 11 日　　【転帰】回復（＊同年 4 月 23 日）

【臨床経過】

20■年 3 月 12 日に同意取得し、3 月 21～23 日（第 1 サイクル Day 0～2）、投与を行った。3 月 28 日、WBC 1.9×10^3 /μL、好中球数 1.757×10^3 /μL であり、4 月 4 日、WBC 1.6×10^3 /μL、好中球数 0.952×10^3 /μL であった。4 月 9 日、体温 38.6℃、4 月 10 日、体温 37℃台であった。4 月 11 日、WBC 0.3×10^3 /μL、好中球数 0.006×10^3 /μL、CRP 11.23 mg/dL で、体温は 14:17 に 38.1℃、15:31 に 38.9℃、16:11 に 38.5℃、19:25 に 39.2℃であった。発熱性好中球減少症と判断し、同日入院となった。好中球減少のためグランシリンジ 75［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］75 μg、感染予防のためセフェピム塩酸塩静注（セフェピム塩酸塩水和物）1,000 mg、解熱のためカロナール錠（アセトアミノフェン）800 mg の投与を開始した。4 月 12 日、体温 38.4℃、胸部 CT 撮影したが特記すべき所見はなかった。4 月 13 日、体温 38.1℃、WBC 0.3×10^3 /μL、好中球数 0.033×10^3 /μL、CRP 6.45 mg/dL で、発熱、CRP は抗生剤投与後に改善傾向であった。4 月 14 日、体温 38.0℃、4 月 15 日、体温 36.9℃、4 月 16 日、体温 36.6℃、WBC 1.2×10^3 /μL、好中球数 0.678×10^3 /μL、CRP 1.97 mg/dL であった。4 月 19 日、体温 36.5℃、セフェピム塩酸塩静注（セフェピム塩酸塩水和物）の投与を終了した。4 月 22 日、体温 36.5℃、グランシリンジ 75［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］の投与を終了した。4 月 23 日、体温 36.0℃、WBC 10.6×10^3 /μL、好中球数 9.593×10^3 /μL、CRP 0.11 mg/dL であった。発熱も認められず、WBC、好中球数、CRP も改善し退院となった。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、治験薬による既知の有害事象であり、因果関係はありと判断した。

【症例番号】12-05　　【年齢（SAE 発現時）】6■歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20■年 12 月 21 日

【投与終了日】＊翌年 5 月 15 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）

【CTCAE 事象名】発熱性好中球減少症　　【Grade】3

【発現日】＊翌年 4 月 6 日　　【転帰】回復（＊翌年 4 月 12 日）

【臨床経過】

20■年 11 月 17 日に同意取得し、12 月 20～22 日（第 1 サイクル Day 0～2）、投与を行った。＊翌年 1 月 17 日～19 日に第 2 サイクル投与、2 月 16 日～17 日に第 3 サイクル投与、3 月 15 日～16 日に第 4 サイクル投与を行った。＊翌年 4 月 5 日（第 4 サイクル Week 3）、WBC 1.5×10^3 /μL、好中球数 0 /μL、CRP 4.27 mg/dL であり、体温 36.0℃で、発熱、自覚症状は認められなかった。好中球減少のためグラン注射液 75［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］75 μg を投与し、クラビット錠（レボフロキサシン水和物）500 mg（500 mg/日）、ジフルカンカプセル（フルコナゾール）100 mg（100 mg/日）の予防投与開始となったが、帰宅後、悪寒、倦怠感が出現した。4 月 6 日、体温 37.1℃、血圧 128/101

＊新薬承認情報提供時に置換えた

mmHg、脈拍 115 /分、WBC 1.3×10^3 /μL、好中球数 0.065×10^3 /μL、CRP 5.69 mg/dL であり、先日より倦怠感が増強しており、発熱性好中球減少症として入院となった。胸部 X-p 撮影で、特記すべき所見はなかった。注射用マキシピーム（セフェピム塩酸塩水和物）1 g の投与を開始した。体温は 37.9℃まで上昇が認められた。4 月 7 日、体温 36.8℃、4 月 8 日、36.9℃、4 月 9 日、体温 36.6℃、WBC 2.5×10^3 /μL、好中球数 0.4×10^3 /μL、CRP 4.50 mg/dL であった。4 月 10 日、4 月 7 日以降は発熱も認められず好中球数も回復傾向のため退院となった。4 月 11 日、グラン注射液 75［フィルグラスチム（遺伝子組換え）］75 μg の投与を終了した。4 月 12 日、クラビット錠（レボフロキサシン水和物）500 mg（500 mg/日）、ジフルカンカプセル（フルコナゾール）100 mg（100 mg/日）の内服を終了した。WBC 10.5×10^3 /μL、好中球数 7.875×10^3 /μL、CRP 0.92 mg/dL であり、倦怠感、発熱も認められず発熱性好中球数減少症は回復とした。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、治験薬による既知の有害事象であり、因果関係はありと判断した。

【症例番号】15-02　　【年齢（SAE 発現時）】6[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 7 月 18 日

【投与終了日】＊同年 9 月 14 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】細胞遺伝学的異常（骨髄染色体異常）

【CTCAE 事象名】先天性、家族性および遺伝性障害、その他（細胞遺伝学的異常）

【Grade】2

【発現日】＊同年 11 月 29 日　　【転帰】回復（＊2年後 1 月 9 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 5 月 30 日、他院にて悪性リンパ腫（濾胞性リンパ腫）と診断された。6 月 14 日、精査目的で当院血液内科を受診した。7 月 5 日、治験参加の同意取得し、症例登録前検査を実施したところ、骨髄の染色体検査（G-Banding）で異常染色体は検出されなかった。7 月 17 日（第 1 サイクル Day 0）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］620 mg を投与した。7 月 18～19 日（Day 1、2）、SyB L-0501 145 mg を投与した。8 月 16 日（第 2 サイクル Day 1）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］605 mg、SyB L-0501 145 mg を投与し、8 月 17 日（Day 2）、SyB L-0501 145 mg を投与した。9 月 13 日（第 3 サイクル Day 1）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］を 615 mg、SyB L-0501 145 mg を投与し、9 月 14 日（Day 2）、SyB L-0501 145 mg を投与した。10 月 25 日、好中球低値のため、次サイクル投与開始基準に合致せず中止となった。11 月 29 日、最終サイクル投与開始終了＋10 週目の観察のため、骨髄検査を実施した。12 月 20 日、血液疾患染色体検査（G-Banding 11 月 29 日実施）にて異常染色体の検出が認められたことにより、これまでの被験者の背景や経緯を

考慮し医学的に重篤と判断した。フォリアミン錠（葉酸）15 mg/日の投与を開始し、経過観察とした。12 月 27 日、ピドキサール錠（ピリドキサールリン酸エステル水和物）10 mg を 60 mg/日で投与開始し、経過観察とした。＊翌年 3 月 21 日、精査目的で血液疾患染色体検査（G-Banding）及び骨髄検査を実施し、異常染色体数は減少傾向であり、経過観察を継続した。8 月 8 日、血液疾患染色体検査（G-Banding）及び骨髄検査を実施し、異常染色体数は不変であった。9 月 19 日、被験者の状態は安定しており、著変なしであった。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、ベンダムスチン（ベンダムスチン塩酸塩）投与開始から本事象の発現までの期間が短いことから、関連性は低いと考えられるが、ベンダムスチン（ベンダムスチン塩酸塩）投与後に発現しているため本事象との関連性は否定できないと判断した。なお、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］の薬理作用から考えて本事象とリツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］との因果関係はないと判断した。＊翌年 8 月 8 日の骨髄検査による異常染色体数は、＊同年 11 月 29 日から減少しているが、＊翌年 3 月 21 日からは不変であった。被験者の状態は安定しており、今後は通常診療として継続して経過観察を行うこととしたが、その後の追跡調査において追加情報が得られ、＊2年後 1 月 9 日に正常に復したことが確認された。

【症例番号】18-04　　【年齢（SAE 発現時）】7[redacted]歳　　【性別】女

【原疾患名】Mantle cell lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 4 月 19 日

【投与終了日】＊同年 8 月 22 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】サイトメガロウイルス性肺炎（サイトメガロウイルス性肺炎）

【CTCAE 事象名】感染症および寄生虫症、その他（サイトメガロウイルス性肺炎）

【Grade】3

【発現日】＊同年 6 月 13 日　　【転帰】回復（＊同年 8 月 2 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 4 月 18 日（第 1 サイクル Day 0）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］525 mg の投与を開始し、4 月 19 日（第 1 サイクル Day 1）、SyB L-0501 125 mg の投与を開始した。Grade 3 以上の有害事象として、AST 上昇、ALT 上昇（Grade 3）の発現が認められたが、強力ネオミノファーゲンシー（グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤）等の投与にて回復した。リンパ球減少（Grade 3）、好中球減少（Grade 4）の発現も認められたが、次サイクル開始には問題なかった。5 月 17 日（第 2 サイクル Day 1）、SyB L-0501 125 mg の投与を開始した。Grade 3 以上の有害事象として、斑状丘疹皮疹（Grade 3）の発現が認められ、ステロイドの外用と抗アレルギー薬の内服で回

＊新薬承認情報提供時に置換えた

復した。次サイクル減量となった。白血球減少（Grade 2）、好中球減少（Grade 4）が認められたが、次サイクル開始には問題なかった。6 月 4 日、低ガンマグロブリン血症（Grade 1）が認められた。6 月 13 日、CRP 1.01 mg/dL で発熱は認められなかった。6 月 14 日（第 3 サイクル Day 1）、SyB L-0501 80 mg の投与を開始した。6 月 15 日、採血（6 月 13 日実施）にてサイトメガロウイルス抗原を検出した。6 月 16 日、発熱（Grade 1）が認められ、解熱剤を投与し、血液培養を実施（6 月 18 日培養陰性）、CRP 1.02 mg/dL であった。6 月 19 日、サイトメガロウイルス抗原が検出（6 月 18 日再検分）され、バリキサ錠（バルガンシクロビル塩酸塩）900 mg の内服を開始した。6 月 20 日、発熱が持続し、血液培養を実施（6 月 28 日陰性）した。ガンマグロブリン（人免疫グロブリン）、抗生剤の投与を開始し、CRP 1.01 mg/dL、6 月 25 日採血にてサイトメガロウイルス感染持続。6 月 22 日、ノイトロジン［レノグラスチム（遺伝子組換え）］100 μg の投与を開始し、胸部 CT 検査で軽度スリガラス影が認められた。6 月 23 日、デノシン（ガンシクロビル）240 mg の投与を開始した。CRP 0.68 mg/dL であった。6 月 27 日、発熱が持続し、間質性肺炎の疑いで重篤な有害事象と判断した。6 月 28 日、ステロイドの内服を開始した。7 月 2 日、胸部レントゲンにて改善がみられた。7 月 3 日、発熱は認められず、サイトメガロウイルス抗原は減少し、CT 画像上も改善がみられた。8 月 2 日、サイトメガロウイルス抗原は消失し、発熱も認められず回復と判断した。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、今回の事象は治験薬投与後に発現しており、因果関係は否定できないと判断した。

【症例番号】18-06　　【年齢（SAE 発現時）】8[redacted]歳　　【性別】男

【原疾患名】Follicular lymphoma

【投与開始日】20[redacted]年 10 月 10 日

【投与終了日】＊翌年 3 月 13 日

【MedDRA 事象名（医師記載事象名）】心房頻脈（発作性心房頻脈）

【CTCAE 事象名】発作性心房頻脈　【Grade】2

【発現日】＊翌年 3 月 6 日　　【転帰】回復（＊翌年 3 月 11 日）

【臨床経過】

20[redacted]年 9 月 25 日に同意取得し、10 月 5 日に登録となった。10 月 9 日（第 1 サイクル Day 0）、リツキシマブ［リツキシマブ（遺伝子組換え）］615 mg の投与を開始し、夜間、胸部圧の迫感があるも 1 分程度で消失した。10 月 10 日（第 1 サイクル Day 1）、循環器の医師の診察があり、重症虚血の所見はなく、経過観察のみ実施した。SyB L-0501 145 mg の投与を開始した。11 月 19 日（第 2 サイクル Day 1）、SyB L-0501 95 mg の投与を開始、胸部症状は認められなかった。12 月 17 日（第 3 サイクル Day 1）、SyB L-0501 95 mg の投与を開始、胸部症状は認められなかった。＊翌年 1 月 15 日（第 4 サイクル Day 1）、SyB L-0501 95 mg の投与を開始、胸部症状は認められなかった。2 月 12

日（第 5 サイクル Day 1）、SyB L-0501 95 mg の投与を開始、胸部症状は認められなかった。3 月 6 日、10 時頃胸部圧迫感があり来院した。来院時の血圧 78/53 mmHg、脈拍 166 /分、SpO2 98％で、胸部症状は認められなかったが、精査目的にて入院となった。心電図、心エコー検査を実施した。循環器の医師の診断で症状の発現は、発作性頻脈によるもの、血圧低下も頻脈によるものであり、ECG モニター装着で様子観察するように指示があった。入院後、血圧 110/70 mmHg、脈拍 94 /分まで回復がみられた。3 月 7 日、心電図に問題なく、血圧 132/70 mmHg、脈拍 84 /分であり、胸部症状はなく、退院した。3 月 11 日、外来受診し、心電図に問題はなかった。翌日より第 6 サイクルの治療予定となった。

【治験薬との因果関係（治験責任医師又は治験分担医師）】

治験責任医師は、今回起きた事象は被験者の安全性確保のため、入院にて経過観察が必要と判断した。よって、治験実施計画書に規定されている重篤な有害事象として報告する。被験者は過去に陳旧性心筋梗塞症（OMI）の既往があり、今回の事象は、OMI に起因すると考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2.7.6.4　2014001 試験

2.7.6.4.1　試験方法の要約

2014001 試験は、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩；本剤）とリツキシマブ併用による多施設共同オープン試験（第 II 相試験）の追跡調査である。試験方法の要約を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	2014001
治験課題名	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした SyB L-0501 とリツキシマブ併用による第Ⅱ相臨床試験 （治験実施計画書番号：2011002）の追跡調査
臨床試験の相	第 II 相臨床試験
目的	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫を対象とした SyB L-0501 とリツキシマブ併用による第Ⅱ相臨床試験（以下、2011002 試験）において一度でも治験薬が投与された被験者を対象に 2011002 試験終了後の追跡情報を調査し、生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）を更新することを目的とした。
試験デザイン	追跡調査（非介入試験）
治験の対象	2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者
組入れ基準	1. 2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者 2. 被験者本人又はその代諾者より、本治験に係るデータ提供について文書にて同意が得られた被験者
被験者数 （計画時及び解析時）	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫　59 例（計画時）、59 例（解析時） マントル細胞リンパ腫　10 例（計画時）、10 例（解析時）
治験方法	1. 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者又はその代諾者に説明を行い、本治験に係るデータ提供について文書にて同意を得た。 2. 治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得後、2011002 試験終了後の追跡情報を原資料等より調査した。 3. 上記調査で死亡、増悪又は他の悪性腫瘍の発現の認められない被験者については、増悪並びに新病変の出現の有無に関して、本治験の同意取得時点で最新の画像データに基づき調査した。なお、本治験のための新たな検査等は実施しなかった。 4. 治験責任医師又は治験分担医師は、2011002 試験期間中に撮影した CT 画像データ、及び 2011002 試験終了後、本治験の同意取得時までに撮影された、増悪の有無の判断に係る全ての CT 画像データを可能な限り、治験依頼者に提出した。他の悪性腫瘍の発現のあった被験者については、イベント発生前までの CT 画像データを提出した。なお、2011002 試験期間中に撮影した CT 画像データのうち、既に治験依頼者に提出済みのものは再提出不要とした。
評価基準	有効性： ・無増悪生存期間（Progression-Free Survival; PFS） ・全生存期間（Overall Survival; OS） 安全性： ・2011002 試験終了後、本治験の同意取得時までに新たに発現した重篤な副作用 ・2011002 試験終了時に転帰「不変」で追跡を終了した重篤な有害事象
統計手法	有効性： ・無増悪生存期間の解析 2011002 試験における「完全解析対象例（Full Analysis Set of Subject; FAS）」を対象とし、無増悪生存期間について、Kaplan- Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による中央値及びその 95%信頼区間を算出した。 ・全生存期間の解析 2011002 試験における「完全解析対象例（Full Analysis Set of Subject; FAS）」を対象とし、全生存期間について、Kaplan- Meier 法を用いて集計し、Greenwoods の公式による中央値