ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
［CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
aNHL	aggressive NHL	中高悪性度非ホジキンリンパ腫
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from 0 to last observation	最終観察までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Bcl-2	B-cell lymphoma-2	（アポトーシスの負の制御因子）
Benda	bendamustine	ベンダムスチン単剤療法
BORR	best overall response rate	最良全奏効率
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用
CI	confidence interval	信頼区間
CL_{inf}	non-specific time-independent clearance	時間非依存的クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
CRP	c-reactive protein	C–反応性蛋白
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	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／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLP	data lock point	データロックポイント
DOR	duration of response	奏効期間
DV	dependent variable	従属変数
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EQ-5D	Euro-Quality-of-Life-5D Questionnaire	—
EU	European Union	欧州連合
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma	—
Fc	fragment crystallizable	結晶化フラグメント
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
G–B	obinutuzumab plus bendamustine	オビヌツズマブ，ベンダムスチン併用
G–CHOP	obinutuzumab plus CHOP	オビヌツズマブと CHOP 療法の併用
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準

略語	英名	
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
G–FC	obinutuzumab plus fludarabine and cyclophosphamide	オビヌツズマブ，フルダラビン，シクロホスファミド併用
G–化学療法	—	オビヌツズマブと化学療法の併用療法
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IDMC	independent data monitorinig committee	独立データモニタリング委員会
iNHL	indolent NHL	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IRC	independent review committee	独立評価委員会
IRR	infusion related reaction	—
ITT	intent-to-treat	—
JC	john cunningham	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PET	positoron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	prediction interval	予測区間
PR	partial response	部分奏効
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PRO	patient-reported outcome	患者報告に基づくアウトカム
PT	preferred terms	基本語
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formulas	Fridericia 法補正 QT 間隔
R–B	rituximab plus bendamustine	リツキシマブとベンダムスチンの併用
R–CHOP	rituximab plus CHOP	リツキシマブと CHOP 療法の併用
R–CVP	rituximab plus CVP	リツキシマブと CVP 療法の併用
R–化学療法	—	リツキシマブと化学療法の併用療法
RI	regular infusion	標準時間点滴投与
SDI	shorter duration of infusion	投与時間短縮投与
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TTNALT	time to next anti-lymphoma treatment	新たなリンパ腫治療開始までの期間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

目次

頁

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 背景 7
2.5.1.1.1 濾胞性リンパ腫の病態及び疫学 7
2.5.1.1.2 濾胞性リンパ腫の治療の現状 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 海外での臨床開発計画 9
2.5.1.2.2 日本での臨床開発計画 11
2.5.1.2.3 本剤の投与時間短縮投与を検討する臨床試験 12
2.5.1.3 臨床データパッケージ 14
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 製剤 16
2.5.2.2 分析法 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 オビヌツズマブの薬物動態 17
2.5.3.2 日本人と外国人の薬物動態の類似性 18
2.5.3.3 オビヌツズマブの薬物動態に対する点滴時間の影響 19
2.5.3.4 併用薬との薬物相互作用 20
2.5.3.5 母集団薬物動態解析 21
2.5.3.6 免疫原性 22
2.5.3.7 オビヌツズマブの薬力学 22
2.5.3.8 心電図に対する影響 23
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 24
2.5.4.2 無増悪生存期間（PFS） 27
2.5.4.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 27
2.5.4.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 28
2.5.4.3 全生存期間（OS） 29
2.5.4.3.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 29
2.5.4.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 30
2.5.4.4 その他の有効性の成績 31
2.5.4.4.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 31
2.5.4.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 32
2.5.4.5 日本人患者の有効性 33

2.5.4.6 有効性のまとめ 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 全般的な曝露状況 37
2.5.5.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 37
2.5.5.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 38
2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象 38
2.5.5.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 38
2.5.5.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 39
2.5.5.3 死亡 40
2.5.5.3.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 40
2.5.5.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 41
2.5.5.4 その他の重篤な有害事象 41
2.5.5.4.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 41
2.5.5.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 41
2.5.5.5 その他の重要な有害事象 41
2.5.5.5.1 試験治療の中止に至った有害事象 41
2.5.5.5.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 41
2.5.5.5.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 42
2.5.5.5.2 治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象 42
2.5.5.5.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 42
2.5.5.5.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 43
2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.5.5.6.1 IRR 43
2.5.5.6.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 43
2.5.5.6.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 44
2.5.5.6.2 腫瘍崩壊症候群（TLS） 44
2.5.5.6.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 44
2.5.5.6.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 45
2.5.5.6.3 血小板減少症 45
2.5.5.6.3.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 45
2.5.5.6.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 46
2.5.5.6.4 好中球減少症 46
2.5.5.6.4.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 46
2.5.5.6.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 47
2.5.5.6.5 感染症 47
2.5.5.6.5.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 47
2.5.5.6.5.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 47
2.5.5.6.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化 48

2.5.5.6.6.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 48
2.5.5.6.6.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 48
2.5.5.6.7 消化管穿孔 48
2.5.5.6.7.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 48
2.5.5.6.7.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 48
2.5.5.6.8 心臓障害 48
2.5.5.6.8.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 49
2.5.5.6.8.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 49
2.5.5.6.9 二次性悪性腫瘍 49
2.5.5.6.9.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 49
2.5.5.6.9.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 49
2.5.5.7 日本人患者の安全性 50
2.5.5.8 未治療患者と再発・治療抵抗性患者の安全性 52
2.5.5.9 投与時間短縮投与の安全性 53
2.5.5.10 市販後経験 56
2.5.5.11 安全性成績のまとめ 56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 疾患又は症状 57
2.5.6.2 現行の治療 57
2.5.6.3 ベネフィット 57
2.5.6.4 リスク 58
2.5.6.4.1 重要な特定されたリスク 58
2.5.6.4.1.1 IRR 58
2.5.6.4.1.2 TLS 58
2.5.6.4.1.3 血小板減少症 59
2.5.6.4.1.4 好中球減少症（遅発性又は遷延性を含む） 59
2.5.6.4.1.5 感染症 59
2.5.6.4.1.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化 59
2.5.6.4.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML） 59
2.5.6.4.1.8 既存の心疾患の悪化 60
2.5.6.4.1.9 消化管穿孔 60
2.5.6.4.2 重要な潜在的リスク 60
2.5.6.4.2.1 免疫反応障害 60
2.5.6.4.2.2 免疫原性 60
2.5.6.4.2.3 二次性悪性腫瘍 60
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 60
2.5.7 参考文献 62

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ガザイバ点滴静注1000 mg（以下，本剤）は，スイスの GlycArt Biotechnology AG（現 Roche Glycart AG）が創製したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体（IgG1）であるオビヌツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静注用製剤である。

オビヌツズマブはマウス抗ヒト CD20モノクローナル抗体である B–Ly1をヒト化し，新規抗体改変技術（GlycoMab™）を用いて Fc 領域の糖鎖を改変したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体である。オビヌツズマブはヒトの正常 B 細胞及び B 細胞腫瘍に発現するヒト CD20の細胞外ドメインに対して高い親和性（nM レベル）で選択的に結合する。タイプ I 抗体のリツキシマブ及びオファツムマブと比較して，タイプ II 抗体のオビヌツズマブは，補体依存性細胞傷害（以下，CDC）活性の低下及び直接的な細胞死誘導能の増強を特徴としている。また，糖鎖の改変に伴い，抗体依存性細胞傷害（以下，ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（以下，ADCP）活性も増強している。

本剤は，主に造血器腫瘍を対象に臨床開発が進められており，未治療の慢性リンパ性白血病（以下，CLL）患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（BO21004試験）の結果に基づき，米国及び欧州では未治療の CLL に対する治療薬として承認を取得している。

今回，国内からも参加した CD20陽性進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下，iNHL）の未治療患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）において，本剤と化学療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用［以下，CHOP］療法，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／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用［以下，CVP］療法，又はベンダムスチン）の併用療法（以下，G–化学療法）が，主要解析の対象集団である進行期濾胞性リンパ腫（以下，FL）に対する標準療法である，リツキシマブと化学療法の併用療法（以下，R–化学療法）と比べ，FL 患者の無増悪生存期間（以下，PFS）を有意に延長した。また，G–化学療法が忍容であることが確認された。同様に，リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（GAO4753g/GO01297試験，以下 GAO4753g 試験）でも，本剤とベンダムスチンの併用（以下，G–B）療法が，リツキシマブ治療抵抗性の iNHL 患者に対する標準治療であるベンダムスチン単剤療法と比較し，PFS を有意に延長した。また，G–B 療法が忍容であることが確認された。リツキシマブ治療抵抗性の FL 患者でも同様の結果が確認された。

GAO4753g 試験の結果に基づき，米国では，「リツキシマブを含む治療後の再発，又はリツキシマブを含む治療に対して抵抗性の FL」，欧州では「リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して，不応又は治療中若しくは治療後6カ月以内に進行した FL」を対象として承認されている。また，BO21223試験の結果に基づき，欧州及び米国では「未治療の進行期 FL」を対象とした本剤の承認申請が既になされており，承認審査中である。BO21223試験及び GAO4753g 試験の2試験の結果から，国内でも，本剤が CD20陽性の B 細胞性 FL 患者の予後改善に大きく貢献できるものと考え，「CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 濾胞性リンパ腫の病態及び疫学

非ホジキンリンパ腫（以下，NHL）は病理組織学的には，B 細胞性と T/NK 細胞性に分類されるが，NHL の大部分は B 細胞由来の腫瘍であり，B 細胞性リンパ腫細胞の90%以上は細胞周期の開始や分化に重要な役割を果たす膜抗原である CD20抗原を発現している[1)]。

また，病理組織学的な分類の他に，無治療時の疾患の進行速度に基づく悪性度による分類も

用いられており，週／月単位で進行する中高悪性度非ホジキンリンパ腫（以下，aNHL）と年単位で進行する iNHL に分類される。

全世界での2012年の NHL の罹患者数は約38.6万人，死亡者数は約20.0万人と推定されている[2)]。国内では，2012年の悪性リンパ腫の罹患者数は約2.7万人，死亡者数は約1.1万人と報告されており[3), 4)]，国内では悪性リンパ腫に占めるホジキンリンパ腫の割合が8～10%程度と報告されていることから[5)]，NHL の罹患者数は約2.4万人，死亡者数は約1.0万人と考えられる。

全世界での2012年の NHL の罹患者数及び死亡者数は，2008年の約35.6万人及び約19.1万人と比較し増加している[2), 6)]。国内でも，悪性リンパ腫の罹患者数，死亡者数は，近年増加傾向にあり[3),4)]，NHL の罹患者数，死亡者数も増加傾向にあると考えられる。

FL は B 細胞性 iNHL の代表的な組織型であり，NHL の7～19%程度を占めていると報告されている[7), 8)]。FL は正常な胚中心 B 細胞が腫瘍化したもので，WHO 分類では組織学的な見地に基づき，Grade 1～3に分類されている[9)]。およそ90%の患者で t(14;18)(q32;q21)の遺伝子転座が認められ，その結果として抗アポトーシス蛋白である Bcl-2の過剰発現が認められている[10)-12)]。

FL の病期分類として，Ann Arbor 分類が一般的に用いられており，腫瘍の広がり，各臓器への転移などの進行度により，Stage I～IV に分類される[13)]。

また，FL 患者の全生存期間（以下，OS）に影響を及ぼす予後因子として，年齢，血清乳酸脱水素酵素，ヘモグロビン値，節性病変領域数，Ann Arbor 分類に基づく病期の5つが，濾胞性リンパ腫国際予後指標（以下，FLIPI）で特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0又は1：Low」，「2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[14)]。なお，リツキサン上市後に新たに FLIPI2が提唱され，FL 患者の PFS に影響を及ぼす予後因子として，年齢，β2ミクログロブリン値，ヘモグロビン値，最大のリンパ節病変の長径及び骨髄浸潤の5つが特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0：Low」，「1又は2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[15)]。

2.5.1.1.2　濾胞性リンパ腫の治療の現状

国内外のガイドラインでは，FL の一次治療の方針は，病期によって分類されており，進行期（Stage III/IV）ではリツキシマブと化学療法の併用療法に加え，リツキシマブ単剤療法も推奨されている[5), 16)]。リツキシマブを中心とした治療が標準療法である点は国内外のガイドラインで大きな違いはないが，併用する化学療法に若干の違いがある。

治療を要する進行期 FL に対するリツキシマブと化学療法の併用療法は，化学療法との比較で有効性を検討した海外第 III 相臨床試験（M39021試験[17), 18)]，GLSG'00試験[19)]）に基づき確立された。リツキシマブと併用する化学療法のレジメンとして，CHOP 療法及び CVP 療法が主に用いられてきたが，近年ベンダムスチンも用いられるようになってきている。これは，未治療の iNHL 患者及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした，2つの海外第 III 相臨床試験（STiL NHL1-2003試験[20)]，BRIGHT 試験[21)]）で，リツキシマブとベンダムスチンの併用（以下，R–B）療法がリツキシマブと CHOP 又は CVP の併用（以下，それぞれ R–CHOP，R–CVP）療法と比較し有効性，安全性に差がない，あるいは R–B 療法が良好であったと報告されたことに基づいている。国内では，ベンダムスチンは，再発 FL に対する治療としてのみ造血器腫瘍診療ガイドラインに記載されているが，2016年12月にリツキシマブとの併用で「未治療の iNHL」に対する適応を取得している[22)]。

また，リツキシマブは，奏効例に対する維持療法としても有用であることが未治療で高腫瘍量の FL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PRIMA 試験）で示されている。この試験では，未治療で高腫瘍量の FL 患者の内，「R–CVP 療法」，「R–CHOP 療法」，「リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド及びミトキサントロン併用療法」のいずれかに対して奏効を示した患者を経過観察群とリツキシマブ維持療法群にランダム化し，リツキシマブの維持療法の有用性を検討した。その結果，リツキシマブ維持療法を2年間施行したリツキシマブ

維持療法群の3年 PFS 率は74.9%であったのに対し，経過観察群の3年 PFS 率は57.6%であった（層別 Log-rank 検定：P ＜ 0.0001；ハザード比：0.55）[23]。また，この試験の最新の報告（フォローアップ期間中央値73カ月）でも，リツキシマブ維持療法群の6年 PFS 率が59.2%に対し，経過観察群の6年 PFS 率は 42.7%であり（層別 Log-rank 検定：P＜0.0001；ハザード比：0.58），リツキシマブ維持療法群の PFS 中央値は未達であったのに対し，経過観察群の PFS 中央値は48カ月であった[24]。これらの試験結果から，リツキシマブの維持療法は，現在，未治療の FL に対する標準治療と位置付けられており，造血器腫瘍診療ガイドライン，National Comprehensive Cancer Network （以下，NCCN）ガイドラインのいずれにも記載されている[5), 16)]。

再発 FL に対しても，未治療の FL と同様に，リツキシマブ単剤療法やリツキシマブと化学療法の併用療法が推奨されており，国内外のガイドラインで大きな差はない[5), 16)]。なお，造血器腫瘍診療ガイドラインでは，リツキシマブ治療抵抗性の FL に対する治療として，ベンダムスチン単剤療法が推奨されている[5)]。再発・リツキシマブ治療抵抗性の FL に対して推奨されるベンダムスチンの用法・用量は，国内外のアドバイザリーボードによって示されている[25), 26)]。国内では，ベンダムスチン単剤療法としては90～120 mg/m^{2}を3～4週間サイクルの Day 1及び Day 2に投与する治療を最大4～6サイクル実施することが推奨されており，リツキシマブとの併用時には90 mg/m^{2}を4週間サイクルの Day 1及び Day 2に投与する治療を最大4～6サイクル実施することが推奨されている[25)]。また，海外では，再発・治療抵抗性 iNHL 患者に対する用法・用量として，ベンダムスチン単剤又はリツキシマブとの併用で70～90 mg/m^{2}を4週間サイクルの Day 1及び Day 2に投与する治療を4サイクル実施することが推奨されている[26)]。

これらに加え，NCCN ガイドラインでは，再発 FL に対する治療として，G–B 療法が推奨されており，G–B 療法後の本剤維持療法もリツキシマブ治療抵抗性の FL に対する治療として推奨されている[16)]。

FL は一般的に病状の進行が緩慢で治療に対する感受性を有する疾患であり，リツキシマブ上市後の OS 中央値は10年以上と長期であることを示唆する報告もある[27)]。しかしながら，治療により一度寛解が得られても，その後再発し，再治療による寛解と再発を繰り返す疾患であり，治療を繰り返すうちに治療への抵抗性を持つようになるため，1つの治療での寛解期間は短くなっていく。また，FL と診断されてから2年以内の病勢進行例での5年 OS 率は48%と，2年以降の病勢進行例（5年 OS 率96%）に比べて予後が悪くなるとの報告もある[28)]。そのため，初回治療でより長期の寛解を得ることが FL の予後の改善につながると考えられ，そのための新しい治療法の開発が強く求められている。

また，再発 FL の中でもリツキシマブ治療抵抗性の FL は特に予後が不良であり，治療選択肢も限られている。リツキシマブ治療抵抗性の iNHL 患者に対するベンダムスチン単剤療法の PFS 中央値は，約8～9カ月[29), 30)]と決して満足できるものではなく，新しい治療法の開発が強く求められている。

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　海外での臨床開発計画

本剤の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発は，Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）及び F.Hoffmann-La Roche Ltd.（以下，Roche 社）が行った。2007年9月から再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL 患者等を対象に，本剤を3週間ごとに単剤で投与する海外第 I/II 相臨床試験（BO20999試験）が実施された。本試験の第 I 相試験部分では，本剤の安全性，薬物動態を検討し，第 II 相試験部分では，第 I 相試験部分の結果に基づく用量で，本剤の有効性と安全性が検討された。また，2008年1月から再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL 患者等を対象に本剤を1週間ごとに投与する海外第 I/II 相臨床試験（BO21003試験）が実施された。本試験の第 I 相試験部分では，本剤を単剤で投与した際の忍容性と安全性が，第 II 相試験部分では，本剤とリ

ツキシマブをそれぞれ単剤投与した際の有効性と安全性が比較検討された。BO20999試験及びBO21003試験で本剤単剤投与時の忍容性及び一定の有効性が確認されたことから，第 III 相臨床試験を実施することとした。第 III 相臨床試験の用法・用量は BO20999試験の第 II 相試験部分の高用量群の用法・用量及び母集団薬物動態モデルを用いたモデリング＆シミュレーションの結果に基づき設定した。

2010年4月から，リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象に，ベンダムスチン単剤療法と G–B 療法後に本剤維持療法を行う治療法の有効性と安全性を比較する海外第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）が実施された。事前に計画された中間解析（データカットオフ日：2014年9月1日）の結果，G–B 療法後に本剤維持療法を実施した G–B 療法群では，ベンダムスチン単剤療法を実施した Benda 群と比較し，主要評価項目である iNHL 患者の PFS の統計学的に有意な延長が認められた。独立データモニタリング委員会（以下，IDMC）の勧告に従い，当該中間解析が主要解析として取り扱われ，すべての解析が行われた。その結果，G–B 療法群の安全性は忍容可能であり，FL 患者の有効性及び安全性でも同様の結果が確認された。GAO4753g 試験の結果に基づき，米国では Genentech 社が2015年8月に承認申請を行い，Priority review として審査され，2016年2月に「リツキシマブを含む治療後の再発，又はリツキシマブを含む治療に対して抵抗性の FL」に対する治療薬として承認された。欧州では Roche 社が2015年8月に承認申請を行い，2016年6月に「リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して，不応又は治療中若しくは治療後6カ月以内に進行した FL」の治療薬として承認された。

2011年7月から，未治療の進行期 CD20陽性 iNHL 患者を対象に，G–化学療法後の奏効例に対して本剤維持療法を行う治療法と R–化学療法後の奏効例に対しリツキシマブ維持療法を行う治療法の有効性及び安全性を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）が実施された。事前に計画された中間解析（データカットオフ日：2016年1月31日）の結果，G–化学療法後の奏効例に対して本剤維持療法を実施した G–化学療法群では，R–化学療法後の奏効例に対しリツキシマブ維持療法を実施した R–化学療法群と比較し，主要評価項目である FL 患者の PFS の統計学的に有意な延長が認められた。IDMC の勧告に従い，当該中間解析が主要解析として取り扱われ，すべての解析が行われた。その結果，G–化学療法群の安全性は忍容可能であった。BO21223試験の結果に基づき，欧州では Roche 社が2016年10月に承認申請を行い，2017年9月に「未治療の進行期 FL」の治療薬として承認された。米国では Genentech 社が2017年6月に承認申請を行い，Priority review として審査され，2017年11月に「未治療の stage II の高腫瘍量，stage III 又は IV の成人 FL」の治療薬として承認された。なお，米国では，Genentech 社が米国食品医薬品庁と[redacted]年[redacted]月に実施した申請前相談及び[redacted]年[redacted]月に実施した相談の結果に基づき，主要解析結果に加えて2016年9月にデータカットオフして得られたデータ及び delayed-entry AEs※の影響を評価した Assessment report も申請資料に含めて承認申請を行い，それらのデータに基づき承認を取得している。

なお，2011年7月から，未治療の CD20陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下，DLBCL）患者を対象に，本剤と CHOP 療法の併用（以下，G–CHOP）療法と R–CHOP 療法を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BO21005試験）が実施されたが，主要解析の結果，主要評価項目である PFS について，R–CHOP 療法群に対する G–CHOP 療法群の優越性は示されなかった。

また，上記以外に未治療の CLL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（BO21004試験）が2009年12月より実施され，BO21004試験の結果に基づき，本剤は，米国及び欧州で未治療の CLL に対する治療薬として承認を取得している。

※：Delayed-entry AEs は，実施医療機関での入力漏れにより報告されていなかった有害事象であり，詳細は2.7.6.1.3 p31に記載した。

2.5.1.2.2　日本での臨床開発計画

国内での臨床開発は中外製薬株式会社（以下，申請者）が開始し，本剤の日本人に対する初期安全性及び薬物動態を確認することを目的に，2008年[redacted]月から第 I 相臨床試験（JO21900試験）が実施された。

JO21900試験の結果，検討した1200/2000 mg（初回投与量/2回目以降投与量）までの用量で，用量制限毒性に該当する副作用の発現は認められなかった。安全性プロファイルは，海外の第 I/II 相臨床試験（BO20999試験及び BO21003試験）とほぼ同様であった。また，本剤を200～1200 mg 投与した際の最終観察までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積（以下，AUC_{last}）を BO20999試験と比較したところ，明確な差異は認められず，オビヌツズマブの薬物動態は民族差の影響を受ける可能性は低いと考えられた。これらの結果から，申請者は本剤の国際共同臨床試験に国内から参加可能と判断した。

申請者は Roche 社が実施していたリツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象とした GAO4753g 試験に国内からも参加し，当該試験を pivotal study として用いた承認申請を計画し，医薬品医療機器総合機構と治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，相談区分：医薬品第 II 相試験終了後相談）を行った。治験相談の結果をふまえ，GAO4753g 試験には参加しないこととし，未治療の進行期 CD20陽性 iNHL 患者を対象とした BO21223試験及び未治療の CD20陽性 DLBCL 患者を対象とした BO21005試験に国内から参加し，これらの試験を pivotal study として用いた承認申請を計画した。なお，BO21223試験及び BO21005試験を実施中であった2012年11月からは，申請者及び日本新薬株式会社が共同で本剤の臨床開発を実施した。

今回，未治療の CD20陽性の B 細胞性 FL 患者に対し，日本人患者を含む BO21223試験で本剤の有用性が確認され，日本人 FL 患者と全 FL 患者で一貫した結果を示したことから，日本人患者に対しても本剤を含む治療法は有用であると考えられた。

また，再発・治療抵抗性の CD20陽性の B 細胞性 FL 患者に対しては，GAO4753g 試験で本剤の有用性が確認された。GAO4753g 試験に日本人患者は含まれていないが，GAO4753g 試験の対照群に設定されたベンダムスチンの用法・用量は現在国内でも治療選択肢の一つであること[25)]，2.5.3.2に示すように本剤の薬物動態に民族差の影響は認められないこと，ベンダムスチンの薬物動態に明らかな民族差を示唆する結果は得られていないこと[31)]，2.5.3.4に示すように本剤とベンダムスチンに薬物相互作用が認められないこと，並びに2.5.5.8に示すように，本剤の安全性は未治療 FL 患者と再発・治療抵抗性 FL 患者で大きく変わらないと考えられることの5点から，GAO4753g 試験の結果を日本人患者に適用可能と考えた。

以上に基づき，BO21223試験と GAO4753g 試験の2試験を pivotal study とし，国内で「CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

なお，BO21223試験及び GAO4753g 試験は iNHL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価した試験であるが，1）最新の WHO 分類[9)]では，iNHL や aNHL といった悪性度に基づく分類ではなく，病理組織型に基づく分類が一般的となってきていること，2）BO21223試験では有効性及び安全性の主たる評価は FL 患者を対象に行われたこと，3）GAO4753g 試験にランダム化された iNHL 患者の内，FL 患者が81.1%と大部分を占めており，それ以外の iNHL の組織型の患者数は限られていることの3点から，本申請の効能・効果は FL に限定することとした。

また，GAO4753g 試験はリツキシマブ治療抵抗性の患者を対象とした試験であるが，1）実臨床では治療抵抗性と再発の区別がなされないこと，2）GAO4753g 試験では直近の前治療に対して治療抵抗性ではない患者が両群で約10例ずつ含まれており，これらの患者は一般的には再発の患者と判断されることの2点から，本申請の効能・効果に再発 FL を含めることは妥当と判断した。

BO21223試験では，2.5.1.2.1に記載したように，delayed-entry AEs の影響を評価した Assessment report が作成されているが，delayed-entry AEs を含めて安全性の再解析を行ったところ，未治療の FL 患者に対する本剤の安全性プロファイルは主要解析時点から変わらなかっ

た。そのため，本剤のベネフィット・リスクは主要解析時点のデータで評価可能と判断し，本申請資料では主要解析時点の安全性のデータを中心に記載した。

なお，BO21005試験では良好な結果が得られなかったことから，DLBCL は本申請の効能・効果に含めなかった。

2.5.1.2.3　本剤の投与時間短縮投与を検討する臨床試験

本剤は標準時間点滴投与（以下，RI）で投与すると初回投与に約4時間15分，2回目以降に約3時間15分と長時間を要する。このため，患者の拘束時間や負担を考慮した場合，安全性を確保して投与時間を短縮することは有益であり，医療従事者の業務の負担を減らすことにもつながると考えられる。

本剤を投与したときに高頻度に認められる副作用は infusion related reaction（以下，IRR）であり，本剤の投与時間短縮投与（以下，SDI）時に留意すべき事象である。IRR の発現機序は明確ではないが，B 細胞やエフェクター細胞（NK 細胞，単球，マクロファージ，好中球等）から放出されるサイトカインやその他の化学伝達物質が関係していると考えられる。本剤は，サイクル1での3回の投与で B 細胞を完全に枯渇させるため，サイクル2以降ではサイトカインの放出及び IRR の発現頻度や重症度が低減されると考えられており，実際にこれまでの臨床試験でも IRR の多くは初回投与時に発現し，サイクル2以降は発現頻度，重症度ともに低下することが確認されている。そこで，SDI をサイクル2以降に開始することにより，SDI で投与速度を上げた際に IRR の発現頻度，重症度は増加しないと考え，サイクル2以降の投与で SDI を検討することとした。

海外では，2011年8月から未治療の進行期 CD20陽性 DLBCL 患者を対象とした第 II 相臨床試験（GAO4915g 試験）を実施した。GAO4915g 試験では，70例に本剤の SDI（90分投与）を実施し，本剤の SDI の安全性及び忍容性を検討した。その他に第 I/II 相臨床試験（BO21003試験）の再発・治療抵抗性の CD20陽性 iNHL を対象とした第 II 相部分でも5例に本剤の SDI（120分投与）を実施した。GAO4915g 試験でサイクル2以降の SDI の安全性・忍容性は良好であることが確認され，本剤の薬物動態が RI と SDI で同様であることも確認された。

そこで，日本人に対する SDI（90分投与）の安全性及び本剤の薬物動態への影響を検討するため，国内でも未治療の CD20陽性 B 細胞性 NHL 患者を対象に，本剤の SDI を検討する第 II 相臨床試験（JO29737試験）を2015年[redacted]月より開始した。サイクル2に SDI を実施した10例目がサイクル2の観察を終了した時点の中間解析の結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイクル2以降の SDI の安全性・忍容性は良好で，本剤の SDI の薬物動態はそれまでの臨床試験で用いられてきた RI の薬物動態と同様であることが確認された。この結果に基づき，治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，相談区分：医薬品第 II 相試験終了後相談）を実施したところ，「[redacted]」との機構見解が得られた。また，JO29737試験の終了に伴い実施した最終解析の結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日），本剤の SDI の忍容性は良好であり，SDI の薬物動態はこれまでの臨床試験で用いられた RI の薬物動態と同様であることが確認されたため，今回，SDI を含む用法・用量として承認申請することとした。

なお，GAO4915g 試験は DLBCL 患者，JO29737試験は CD20陽性 B 細胞性 NHL 患者を対象とした試験であるが，2.5.3.5(2)及び2.7.4.2.1.10.3に示すように，本剤の薬物動態及び安全性は NHL の組織型間で差異はないと考えられることから，本申請の用法・用量に SDI を含めることは妥当と判断した。

抗 CD20抗体として既に上市されているリツキシマブでも同様の理由から投与時間の短縮が検討されており，投与時間を90分間に短縮した際の忍容性が確認されている[32)-34)]。海外試験の

結果に基づき，米国ではリツキシマブの CD20陽性の B 細胞性 NHL に対する治療で90分間投与の用法・用量が既に承認されている。これらの結果に基づき，国内では第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集時に，日本血液学会及び日本リンパ網内系学会から開発要望が提出され，第24回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で，医療上の必要性があると判断されている。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。本申請では，有効性の評価資料として国際共同臨床試験1試験（BO21223試験），海外臨床試験1試験（GAO4753g 試験）の計2試験を用いた。また，有効性の参考資料として，国内臨床試験1試験（JO29737試験）を用いた。安全性の評価資料として，国際共同臨床試験1試験（BO21223試験），海外臨床試験2試験（GAO4753g 試験，GAO4915g 試験），国内臨床試験2試験（JO21900試験，JO29737試験）の計5試験を用いた。また，安全性の参考資料として，国際共同臨床試験1試験（BO21005試験），海外臨床試験2試験（BO20999試験，BO21000試験）の計3試験を用いた。薬物動態の評価資料として，国際共同臨床試験1試験（BO21223試験），海外臨床試験2試験（GAO4753g 試験，GAO4915g 試験），国内臨床試験2試験（JO21900試験，JO29737試験）の計5試験を用いた。また，臨床薬理の参考資料として，国際共同臨床試験1試験（BO21005試験），海外臨床試験3試験（BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験）の計4試験を用いた。

表 2.5.1.3-1　本申請の臨床データパッケージ

地域	試験番号 (試験略称)	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	治療群	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
海外・国内	BO21223 (GALLIUM)	III (Roche,中外)	ランダム化 非盲検 2群	未治療の CD20 陽性進行期 iNHL	1401	G–化学療法群 R–化学療法群	FL の PFS	5.3.5.1-1 <評価>
	BO21005 (GOYA)	III (Roche,中外)	ランダム化 非盲検 2群	未治療の CD20 陽性 DLBCL	1418	G–CHOP 療法群 R–CHOP 療法群	PFS	5.3.5.4-4 <参考>
海外	GAO4753g (GADOLIN)	III (Roche)	ランダム化 非盲検 2群	リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性 iNHL	396 [a]	G–B 療法群 Benda 群	PFS	5.3.5.1-3 <評価>
	BO20999 (GAUGUIN)	I/II (Roche)	PI：非盲検 用量漸増 PII：ランダム化非盲検 2群 [b] 再投与：非盲検 単群	再発・治療抵抗性の CD20陽性 NHL [b]	PI：21 [b] PII：80 [b] 再投与：11 [b]	PI：本剤群 PII： 本剤低用量群 [c] 本剤高用量群 [d] 再投与：本剤群	PI：安全性・忍容性 PII：全奏効率・安全性	5.3.5.4-1 <参考>
	GAO4915g (GATHER)	II (Roche)	非盲検 単群	未治療の CD20 陽性進行期 DLBCL	100	G–CHOP 療法群	完全奏効率 全奏効率	5.3.5.2-1 <評価>
	BO21000 (GAUDI)	Ib (Roche)	ランダム化 非盲検 6群	再発・治療抵抗性，未治療の CD20陽性 B 細胞性 FL	56 [e] 81 [f]	G–CHOP 療法群 [e], [f] G–FC 療法群 [e] G–B 療法群 [f]	安全性	5.3.5.4-3 <参考>
	BO21003 (GAUSS)	I/II (Roche)	PI：非盲検 用量漸増 PII：ランダム化非盲検 2群	再発・治療抵抗性の CD20陽性 NHL [b], [g]	PI：17 [b] PII：175	PI：本剤群 PII： 本剤群 リツキシマブ群	PI：安全性・忍容性 PII：全奏効率・安全性	5.3.5.4-2 <参考>
	YP25623 (GERSHWIN)	I (Roche)	非盲検 単群	再発・治療抵抗性の CD20陽性 NHL [b]	36 [b]	本剤群	PK	5.3.5.4-6 <参考>
国内	JO21900	I (中外)	非盲検 用量漸増	再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL	12	本剤群	安全性	5.3.3.2-1 <評価>

地域	試験番号 (試験略称)	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	治療群	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
	JO29737 (GATS)	II (中外)	非盲検 単群	未治療の CD20 陽性 NHL	36	G–CHOP 療法群	安全性 PK	5.3.3.2-2 <評価>

iNHL：低悪性度非ホジキンリンパ腫，G–化学療法：本剤，化学療法（CHOP 療法，CVP 療法，ベンダムスチン）併用療法 + 本剤維持療法，R–化学療法：リツキシマブ，化学療法（CHOP 療法，CVP 療法，ベンダムスチン）併用療法 + リツキシマブ維持療法，FL：濾胞性リンパ腫，PFS：無増悪生存期間，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，G–CHOP：本剤，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用，R–CHOP：リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用，G–B：本剤，ベンダムスチン併用，Benda：ベンダムスチン単剤療法，NHL：非ホジキンリンパ腫，G–FC：本剤，フルダラビン，シクロホスファミド併用，PK：薬物動態

a) 主要解析時点の登録例数
b) NHL を対象としたパートのみ
c) 本剤400 mg/body，NHL を対象としたパートのみ
d) 本剤1600 mg/body（サイクル1 Day 1及び Day 8），本剤800 mg/body（サイクル2 Day 1以降），NHL を対象としたパートのみ
e) 再発・治療抵抗性患者対象，本剤400 mg/body の低用量群と本剤1600 mg/body（サイクル1 Day 1及び Day 8），本剤800 mg/body（サイクル2 Day 1以降）の高用量群の2群
f) 未治療患者対象
g) PII は再発・治療抵抗性 CD20陽性 iNHL 対象

2.5.1.4　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，ヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。また，国内でもヘルシンキ宣言，医薬品医療機器等法の14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤

国際共同試験を含む国内で実施した JO21900試験，BO21005試験，BO21223試験及び JO29737試験で用いたオビヌツズマブ製剤について述べる。

JO21900試験では1バイアルあたりオビヌツズマブを[redacted]を用いた。添加剤としてトレハロース水和物，L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び[redacted]を含有した。

BO21005試験，BO21223試験及び JO29737試験では1バイアルあたり25 mg/mL の濃度でオビヌツズマブ 1000 mg を含む濃縮液製剤を用いた。添加剤としてトレハロース水和物，L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポロキサマー188を含有した。申請製剤はこの濃縮液製剤である。

本剤は点滴静注製剤であり，薬物動態に吸収過程は存在しない。したがって，これらの試験間の処方の差異は本剤の薬物動態に影響しない。

これら製剤の詳細については2.3に記載した。

2.5.2.2　分析法

(1)　血清中オビヌツズマブ濃度測定法

ヒト血清中オビヌツズマブ濃度の分析には酵素免疫測定（以下，ELISA）法を用いた。

本分析法では4.05 ng/mL から400 ng/mL の濃度範囲のオビヌツズマブを検出することができた。本分析法では，[redacted]に用いることにより，遊離で活性のあるオビヌツズマブを検出することができ，定量下限は[redacted] ng/mL であった。本分析法は BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21005試験，BO21223試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験，JO21900試験及び JO29737試験の試料の分析に用いた。

(2)　抗オビヌツズマブ抗体測定法

臨床開発の初期の段階では，ヒト血清中の抗オビヌツズマブ抗体を検出するために第一世代の ELISA 法を用いた。定量範囲は[redacted] ng eq./mL であった。ヒト血清中の陽性コントロールの感度は[redacted] ng eq./mL であった。抗薬物抗体と薬物が共存する時に，[redacted] µg/mL の抗薬物抗体が検出できる薬物濃度の上限は[redacted] µg/mL であり，その比は[redacted]であった。本分析法は BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験及び JO21900試験の試料の分析に用いた。

第一世代の抗薬物抗体分析法は，オビヌツズマブ濃度が低い血清試料中の抗オビヌツズマブ抗体を分析するためには非常に高感度であったが，患者血清中ではオビヌツズマブ濃度が比較的高く，共存する薬物の影響を受けやすいため，抗薬物抗体が検出されない可能性があった。そのため，共存する薬物の影響を受けにくい2段階のブリッジング ELISA 法による第二世代の抗薬物抗体分析法を開発した。ヒト血清中の陽性コントロールの感度は[redacted]ng eq./mL であった。抗薬物抗体と薬物が共存する時に，[redacted] µg/mL の抗薬物抗体が検出できる薬物濃度の上限は[redacted] µg/mL であり，その比は[redacted]であった。本分析法は BO21005試験，BO21223試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験及び JO21900試験の分析に用いた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

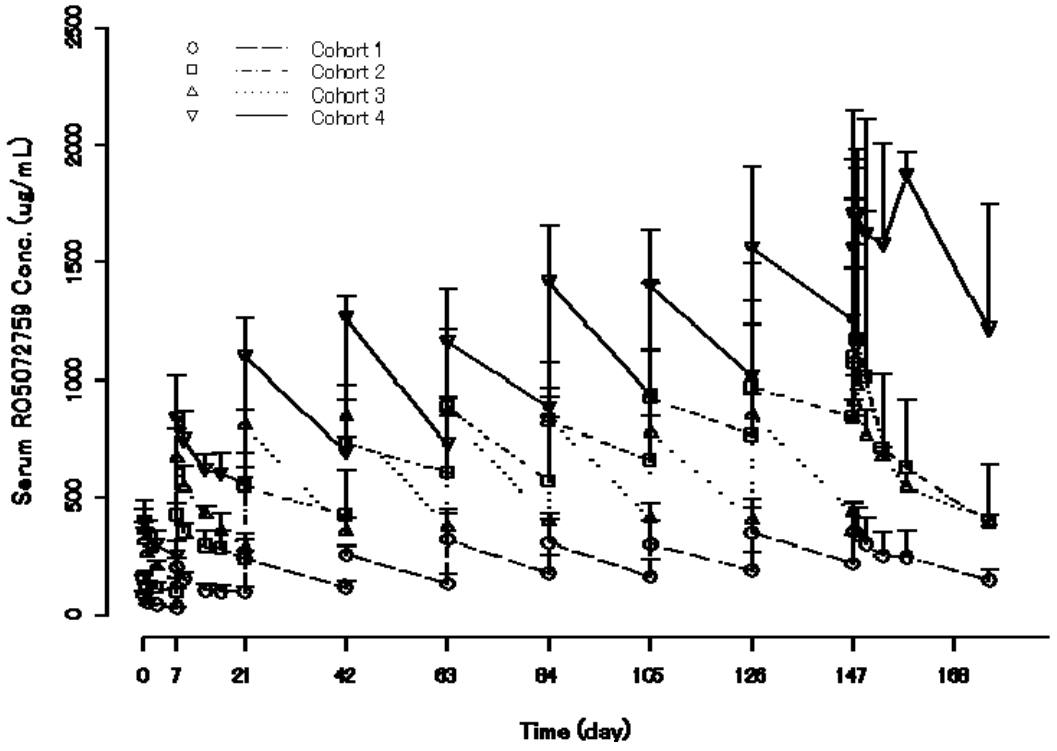
本剤の臨床薬理は，日本人患者を対象とした JO21900試験及び JO29737試験，日本人及び外国人患者を対象とした BO21005試験及び BO21223試験並びに外国人患者を対象とした BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，GAO4915g 試験及び GAO4753g 試験の成績に基づいて評価した。

これらの9試験の薬物動態の成績から，本剤の薬物動態的特徴，すなわち本剤の用量と薬物動態の関係，血清中オビヌツズマブ濃度の累積性，日本人と外国人の薬物動態の類似性，薬物動態に対する点滴時間の影響，併用薬との薬物相互作用，薬物動態に影響を及ぼす因子及び組織型間での薬物動態の比較について要約する。また，本剤の免疫原性及び薬力学についても要約する。

2.5.3.1　オビヌツズマブの薬物動態

日本人 NHL 患者を対象とした JO21900試験において，本剤を3週間ごとに8サイクルにわたって RI 法にて点滴静注した。ただし，サイクル1では Day 1に加えて Day 8にも本剤を投与した。コホート1，2，3及び4の初回投与量は，それぞれ200，400，800及び1200 mg とし，2回目投与以降はそれぞれ400，800，1200及び2000 mg（各群 n=3）とした。血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.5.3.1-1に示す。このとき AUC_{last} はコホート1からコホート4の用量範囲では，用量に対して比例的に増加した。いずれのコホートにおいても，クリアランスは初回投与直後から減少し，サイクル3以降，ほぼ一定値になった。12例中8例で定常状態への到達が観察され，定常状態到達時間の平均値は28.9日であった。

図 2.5.3.1-1　日本人 NHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（JO21900試験）



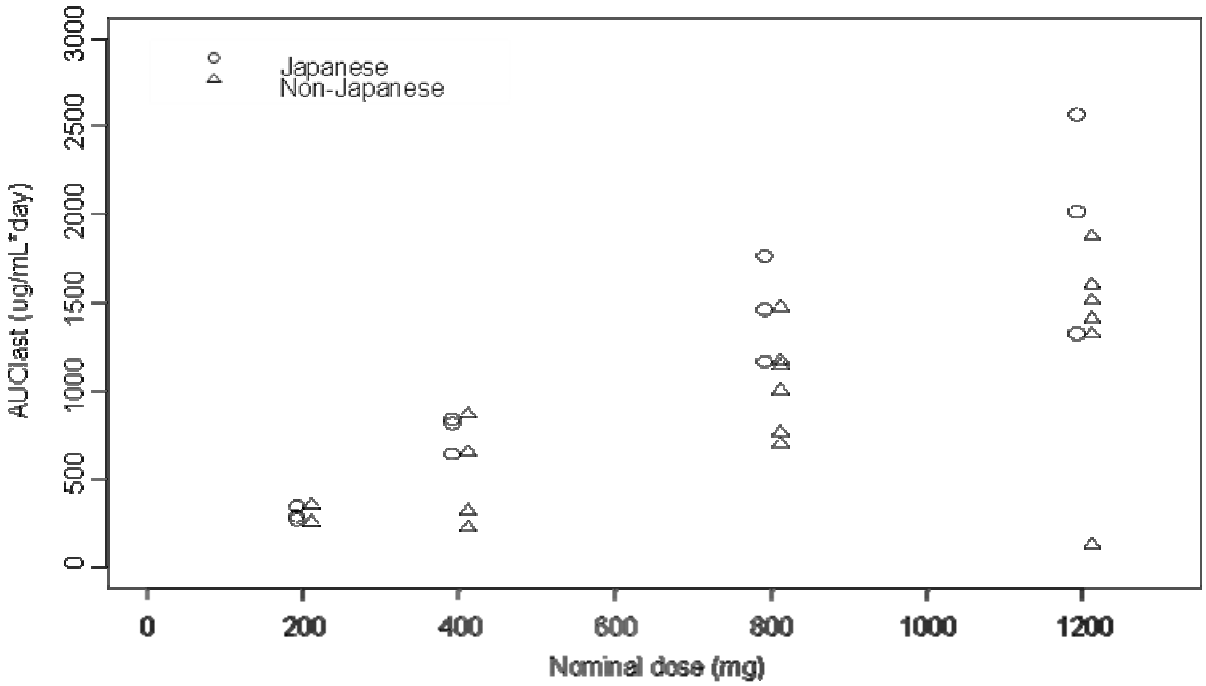
［5.3.3.2-1 図 11.4.1.1-5を再掲］

2.5.3.2　日本人と外国人の薬物動態の類似性

(1) JO21900試験と BO20999試験の比較

日本人 NHL 患者を対象とした JO21900試験と外国人 NHL 患者/CLL 患者を対象とした BO20999試験での AUC_{last} を図 2.5.3.2-1に示した。JO21900試験と BO20999試験の AUC_{last} の個別値の範囲は，いずれの用量においても試験間で大部分が重なり合っており，本剤の薬物動態は日本人と外国人で民族差のないことが示された。

図 2.5.3.2-1　日本人（JO21900試験）と外国人（BO20999試験）の本剤の AUC_{last} の比較



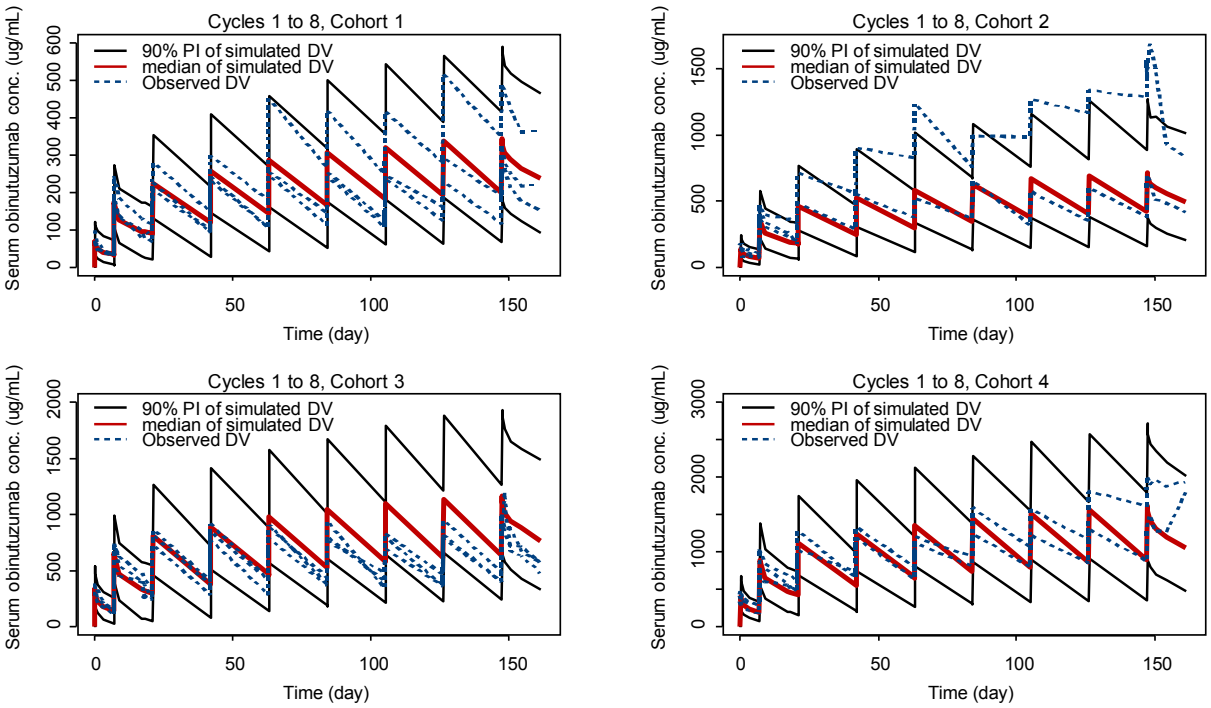
［5.3.3.5-2 図 5-2を再掲］

(2) 母集団薬物動態解析

後述の2.5.3.5に示す母集団薬物動態解析モデルの共変量を，日本人 NHL 患者を対象とした JO21900試験での共変量値に設定し，JO21900試験での本剤の用法・用量で1000回シミュレーションを繰り返した。母集団薬物動態解析モデルは，全例1454例中で外国人1407例と主に外国人データで構築していることから，このシミュレーション結果と日本人を対象とした JO21900試験の実測値を比較することにより，本剤の薬物動態の民族間（日本人と外国人）の比較が可能となる。シミュレーション結果の中央値及び90%予測区間（以下，PI）を，JO21900試験の個別実測推移とともに図 2.5.3.2-2に示した。

個別実測値の大部分は，外国人を主な対象とする母集団薬物動態解析結果に基づくシミュレーションの90%PI 内で推移することから，本剤の薬物動態は日本人と外国人で民族差のないことが示された。

図 2.5.3.2-2　日本人の血清中オビヌツズマブ濃度個別推移（JO21900試験）と外国人の母集団薬物動態解析結果からシミュレートした血清中オビヌツズマブ濃度推移

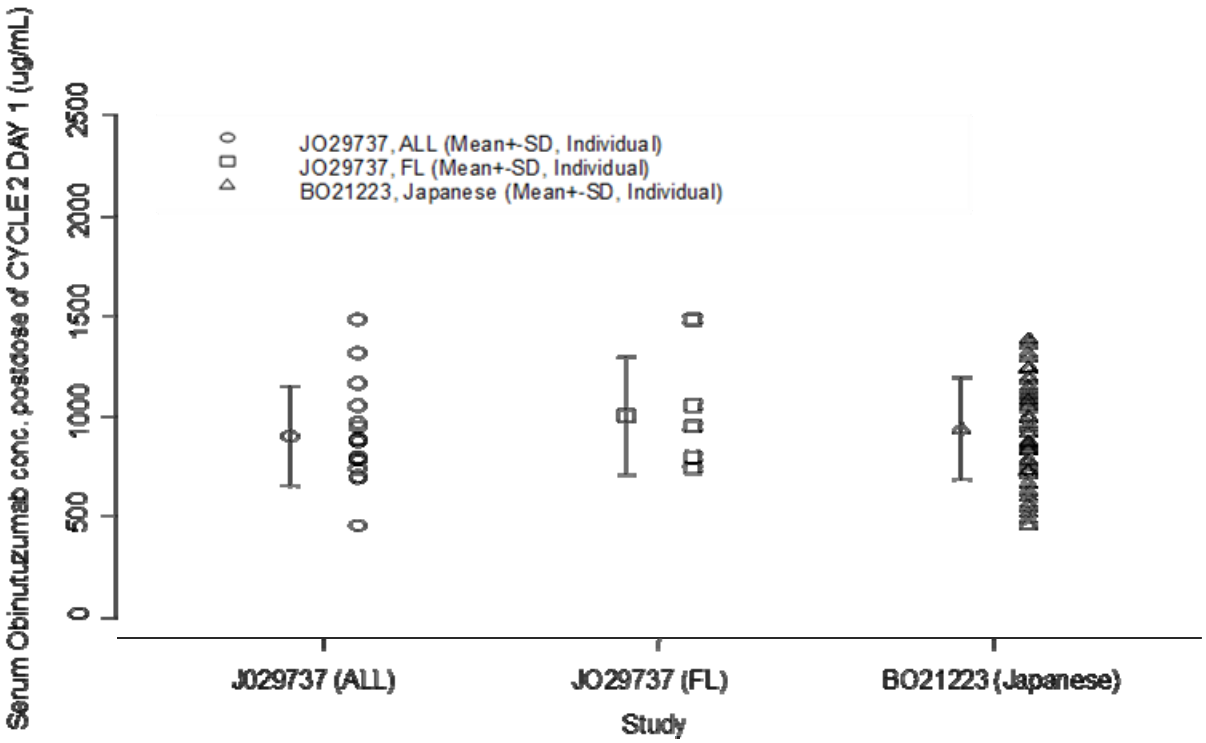


［5.3.3.5-2 図 5-1を改変］

2.5.3.3　オビヌツズマブの薬物動態に対する点滴時間の影響

血清中オビヌツズマブ濃度推移は，SDI で実施した JO29737試験の SDI 移行例と RI で実施した BO21223試験の日本人患者で同様であった。JO29737試験の全例でのサイクル2 Day 1の投与終了直後の血清中オビヌツズマブ濃度は907 ± 246 μg/mL（平均値 ± 標準偏差），FL 患者のみでは1010 ± 296 μg/mL，BO21223試験の日本人患者の942 ± 254 μg/mL と同程度であった（図 2.5.3.3-1）。これらの結果から，RI と SDI の薬物動態の類似性が示された。なお， SDI 移行例は SDI 実施基準を満たし，サイクル2から SDI を実施した症例と定義する。SDI 実施基準は「(1) RI による投与が連続3回以上実施され，オビヌツズマブとの因果関係ありと判定された Grade 3以上の infusion reaction が発現していない。かつ，(2) SDI の前の末梢血中リンパ球数が5000 /μL 未満である。」こととした。

図 2.5.3.3-1　SDI（JO29737試験，全例又はFL患者）とRI（BO21223試験，日本人患者）のサイクル2 Day1のオビヌツズマブ投与終了直後の血清オビヌツズマブ濃度の比較



［5.3.3.2-4 図 5-2を再掲］

2.5.3.4　併用薬との薬物相互作用

(1)　併用薬が及ぼすオビヌツズマブの薬物動態への影響

1)　CHOPの影響

JO21900試験での初回投与時の血清中オビヌツズマブ濃度測定時期は，本剤投与前，本剤点滴終了時，点滴終了後3～6時間，点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前である。BO21005試験の日本人患者では，本剤投与前，本剤点滴終了時，点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前である。CHOPを併用したBO21005試験ではCHOPの内でプレドニゾンは本剤点滴前，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩は本剤点滴終了時から30分以上経過して投与した。すなわち，プレドニゾン，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩及びビンクリスチン硫酸塩の投与後である点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前の血清中オビヌツズマブ濃度をJO21900試験とBO21005試験で比較することにより，本剤の薬物動態に対するシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの影響が検討可能となる。

JO21900試験及びBO21005試験の初回投与時に本剤点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前の血清中オビヌツズマブ濃度を表 2.5.3.4-1に示した。JO21900試験の800 mg投与時と1200 mg投与時の各測定時点の平均値の範囲は264～337 μg/mL，205～292 μg/mL及び130～249 μg/mLであった。1000 mg投与時のBO21005試験の血清中オビヌツズマブ濃度の平均値はそれぞれ284 μg/mL，239 μg/mL及び199 μg/mLであった。したがって，JO21900試験の本剤800 mg及び1200 mg単独投与時の平均値の範囲内に，BO21005試験でのシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン併用時の本剤1000 mg投与時の血清中オビヌツズマブ濃度は推移した。以上より，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用は本剤

の薬物動態に影響しないと考えられた。

表 2.5.3.4-1　JO21900試験（本剤単独投与）及びBO21005試験（CHOP併用投与）での血清中オビヌツズマブ濃度（μg/mL）

試験名	JO21900試験				BO21005試験
投与量	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1000 mg
本剤点滴終了後20～28時間	53.8 ± 9.9 (3)	108 ± 30.2 (3)	264 ± 55.4 (3)	337 ± 64.6 (3)	284 ± 110 (7)
本剤点滴終了後66～80時間	41.4 ± 4.46 (3)	110 ± 26.5 (3)	205 ± 23.6 (3)	292 ± 64.9 (3)	239 ± 101 (7)
本剤2回目投与前	33.4 ± 2.5 (3)	89.9 ± 17.7 (3)	130 ± 25.5 (3)	249 ± 65.3 (3)	199 ± 117 (38)

平均値 ± 標準偏差（例数）

［5.3.3.2-1 表 11.4.1.1-1，5.3.3.2-3 表 11-2を改変］

2)　ベンダムスチン併用の影響

BO21000試験において本剤の薬物動態はCHOP併用とベンダムスチン併用で同様であり，また，上記1)で示したように本剤の薬物動態はCHOP併用の影響を受けないことから，本剤の薬物動態はベンダムスチン併用の影響を受けないと考えられた。

(2)　オビヌツズマブ併用が及ぼす他剤の薬物動態に対する影響

1)　CHOPへの影響

GAO4915g 試験において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の薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響を検討した。4-水酸化シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン及びプレドニゾロンの曝露量はオビヌツズマブ非併用下と併用下で同程度であったことから，CHOP の薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響がないことが示された。

2)　ベンダムスチンへの影響

GAO4753g 試験においてベンダムスチンの薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響を検討した。ベンダムスチンの曝露量はオビヌツズマブ非併用下と併用下で同程度であったことから，ベンダムスチンの薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響がないことが示された。

2.5.3.5　母集団薬物動態解析

(1)　薬物動態に影響を及ぼす因子

BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験及び BO21223試験の1454例の患者から得られた23851時点の血清中オビヌツズマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。薬物動態解析モデルとしては，時間依存的クリアランス及び時間非依存的クリアランス（以下，CL_{inf}）の二つの消失過程を仮定した。曝露量に直接的に影響する CL_{inf} に影響する共変量について以下に述べる。CL_{inf} は体重75 kg の患者に比べて，体重50 kg の患者で25%低値，体重115 kg では36%高値を示し，女性に比べて男性で18%高値を示した。CL_{inf} はベースライン時の腫瘍サイズに伴って増加し，アルブミン値の増加及び加齢に伴い低下したが，本母集団薬物動態解析に用いたデータセット中のこれらの共変量の2.5及び97.5パーセンタイルの患者と平均的な患者の CL_{inf} の差は25%以内であり，影響は小さかった。

(2)　組織型間の薬物動態の比較

上記の母集団薬物動態解析結果に基づき，CL_{inf} は FL，辺縁帯リンパ腫及び DLBCL の間で同程度であり，オビヌツズマブ1000 mg を静脈内投与した時の予測血清中オビヌツズマブ濃度

推移はこれらの患者間で同様であることが推定された。

2.5.3.6　免疫原性

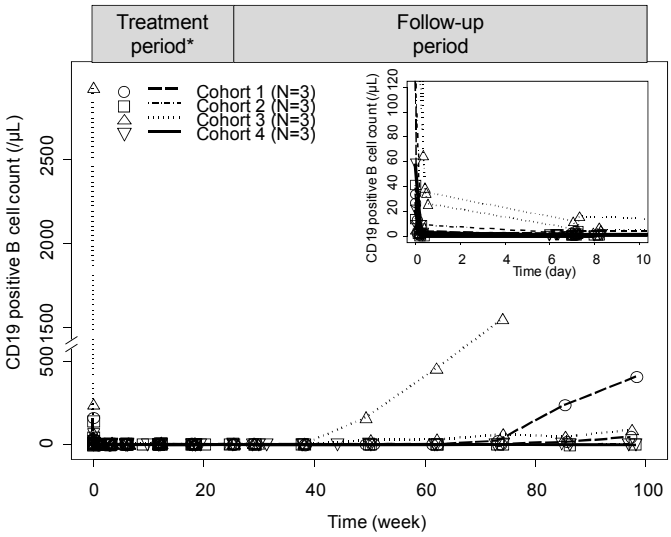
抗オビヌツズマブ抗体（以下，ADA）は BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験及び BO21223試験の1454例中49例（3.4%）で発現が認められた。本剤投与後に ADA を発現したのは海外で実施された BO21004試験の14例であり，いずれも CLL 患者であった。他の35例（iNHL 患者31例，DLBCL 患者1例及び CLL 患者3例）はいずれも本剤投与前に ADA の発現が認められた。すなわち，これらの試験では iNHL 又は DLBCL 患者に本剤投与後の ADA 発現は認められておらず，偽陽性であると考えられた。ADA の発現が認められた49例の血清中オビヌツズマブ濃度推移は非発現例と同様であった。また，JO21900試験では，12例中1例で本剤投与後に ADA の発現が認められたが，その血清中オビヌツズマブ濃度推移は非発現例と同様であった。これらの結果から，ADA 発現による本剤の薬物動態への影響は認められなかった。

2.5.3.7　オビヌツズマブの薬力学

(1)　日本人 NHL を対象とした第 I 相臨床試験（JO21900試験）

JO21900試験の CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）を図 2.5.3.7-1に示した。いずれの患者においても，CD19陽性 B 細胞数は初回投与後に速やかに低下し，投与期間中低値を維持した。また，フォローアップ期間中に4例がベースライン又は基準値内に回復した。その内訳はコホート1の2例及びコホート3の2例であり，回復した時期はそれぞれ599及び683日目並びに684及び347日目であった。他の8例中の3例は，規定のフォローアップ完了時点も低値を維持する遷延性 B 細胞枯渇を呈した。

図 2.5.3.7-1　CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）（JO21900試験）



*Two out of twelve patients who had undergone a treatment period entered into a follow-up period at about ten weeks.

［5.3.3.2-1 図 11.4.1.2-1を再掲］

(2)　日本人及び外国人 iNHL 患者を対象とした第 III 相臨床試験（BO21223試験）

日本人及び外国人 iNHL 患者を対象に，化学療法（CHOP，CVP 又はベンダムスチン）と本剤の併用療法又は化学療法とリツキシマブの併用療法を行った。本剤1000 mg を21日サイクルの各 Day 1に点滴静注する治療を8サイクル施行した。ベンダムスチンとの併用療法の場合は28日サイクルとした。ただし，サイクル1では Day 8及び Day15にも本剤1000 mg を点滴静注した。この導入療法終了時に完全奏功（以下，CR）又は部分奏効（以下，PR）を達成した患

者に対しては，本剤1000 mg を2カ月ごとに，病勢進行が認められるまで，最大2年間にわたって継続投与した。

本剤と化学療法併用群（以下，G-化学療法群）及びリツキシマブと化学療法併用群（以下，R-化学療法群）の CD19陽性 B 細胞の枯渇と回復について述べる。最終投与時において，G-化学療法群では595例中454例（76.3%）が枯渇，3例（0.5%）が非枯渇及び138例（23.2%）が欠測であり，R-化学療法群では597例中445例（74.5%）が枯渇，7例（1.2%）が非枯渇及び145例（24.3%）が欠測であった。最終投与から6～12カ月後のフォローアップ期間において，G-化学療法群では190例中3例，R-化学療法群では190例中24例が回復した。最終投与から12～18カ月後のフォローアップ期間において，G-化学療法群では112例中8例，R-化学療法群では86例中17例が回復した。

2.5.3.8 心電図に対する影響

JO29737試験のサイクル1 Day 1の本剤投与前後で心電図を測定し，心電図に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響を検討した。サイクル1 Day 1の投与直後の血清中オビヌツズマブ濃度とベースラインからの QTcF の変化量の間に関連性は認められず，血清中オビヌツズマブ濃度は心電図に影響しないことが示された。

2.5.4　有効性の概括評価

CD20陽性の B 細胞性 FL に対する本剤の有効性は，Roche 社及び申請者が実施した BO21223 試験（国際共同第 III 相臨床試験），Roche 社が実施した GAO4753g 試験（海外第 III 相臨床試験）の成績を元に評価した。また，申請者が実施した JO29737試験（第 II 相臨床試験）を有効性評価の参考とした。

本項では，有効性評価に用いた BO21223試験及び GAO4753g 試験を中心に記載することとし，2試験の概略を2.5.4.1に，2試験の有効性の結果を2.5.4.2～2.5.4.4に記載した。なお，GAO4753g 試験の OS は2回目の追加解析時の結果も記載した。また，日本人患者の有効性を2.5.4.5に，有効性のまとめを2.5.4.6に示した。なお，JO29737試験の結果の要約は2.7.3.2.3に，BO21223試験の追加解析の結果は5.3.5.1-1-2に，GAO4753g 試験の情報更新のための1回目の追加解析の結果は5.3.5.1-3-2に，2回目の追加解析の OS 以外の結果は，5.3.5.1-3-3に示した。

本剤は「CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うため，有効性の結果は，FL 患者の成績を中心に記載した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

(1) 国際共同第 III 相臨床試験（試験番号：BO21223，資料番号：5.3.5.1-1，実施時期：2011年7月～実施中［主要解析時データカットオフ：2016年1月，追加解析時データカットオフ：2016年9月］）

未治療の進行期 CD20陽性 iNHL 患者1401例を対象として R–化学療法後にリツキシマブ維持療法を行う治療法に対する，G–化学療法後に本剤維持療法を行う治療法の優越性を主治医評価の PFS を用いて検証することを主目的とした第 III 相多施設共同非盲検ランダム化試験が日本を含む18カ国（177施設）で実施された。

用法・用量は，導入療法期間では3週間（CHOP 療法又は CVP 療法併用時）又は4週間（ベンダムスチン併用時）を1サイクルとし，G–化学療法群の本剤は1000 mg を各サイクル Day 1 に点滴静注し，サイクル1のみ Day 8及び Day 15にも1000 mg を点滴静注した。R–化学療法群のリツキシマブは375 mg/m^{2}を各サイクル Day 1に点滴静注した。併用する化学療法の内，CHOP 療法及び CVP 療法では，シクロホスファミド750 mg/m^2，ドキソルビシン50 mg/m^{2}を各サイクル Day 1に点滴静注し，ビンクリスチン1.4 mg/m^{2}を各サイクル Day 1に静脈注射し，プレドニゾン／プレドニゾロン100 mg 若しくはメチルプレドニゾロン80 mg を各サイクル Day 1～Day 5に経口投与した（ドキソルビシンは CHOP 療法のみ投与）。ベンダムスチンは90 mg/m^{2}を各サイクル Day 1及び Day 2に点滴静注した。投与サイクル数は，導入療法期間では，CHOP 療法及びベンダムスチンは6サイクル，CVP 療法は8サイクル，本剤及びリツキシマブは8サイクル（CHOP 療法又は CVP 療法併用時）又は6サイクル（ベンダムスチン併用時）とした。導入療法終了時に PR 以上の奏効が得られた場合は，本剤1000 mg 又はリツキシマブ375 mg/m^{2}を維持療法として2カ月ごとに2年間，最大12回投与した。

併用する化学療法は，FL 患者では実施医療機関ごとに事前に選択し（治験依頼者の承認に基づき他のレジメンに変更可能），非 FL 患者では患者ごとに選択した。

主要評価項目は，FL 患者の PFS（主治医評価）とした。副次的評価項目は，iNHL 患者の PFS（主治医評価），iNHL 患者及び FL 患者の以下の評価項目；PFS（独立評価委員会［以下，IRC］評価），導入療法終了時の全奏効率（以下，ORR）（主治医評価，IRC 評価），導入療法終了時の CR 率（主治医評価，IRC 評価），OS，無イベント生存期間（以下，EFS）（主治医評価），無病生存期間（以下，DFS）（主治医評価），奏効期間（以下，DOR）（主治医評価），新たなリンパ腫治療開始までの期間（以下，TTNALT）とした。また，患者報告に基づくアウトカム（以下，PRO）として Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma （以下，FACT-Lym）及び Euro-Quality-of-Life-5D Questionnaire （以下，EQ-5D）を評価した。

なお，全体の第一種の過誤確率を両側5%以下に制御するため，主な副次的評価項目につい

て，1）iNHL 患者の PFS，2）FL 患者の導入療法終了時の CR 率（PET 所見を含まない評価），3）iNHL 患者の導入療法終了時の CR 率（PET 所見を含まない評価），4）FL 患者の OS，5）iNHL 患者の OS，6）FL 患者の導入療法終了時の ORR（PET 所見を含まない評価），7）iNHL 患者の導入療法終了時の ORR（PET 所見を含まない評価）の順序で階層的な仮説検定を実施し，上位のすべての検定結果が統計的に有意である限り，続く仮説検定を検証的な位置づけで評価した。その他の副次的評価項目は多重性の調整は行わなかった。

R–化学療法群と比較して，G–化学療法群で FL 患者の病勢進行，再発又は死亡リスクが26%減少（ハザード比：0.74，R–化学療法群の3年 PFS 割合が70.7%の場合，G–化学療法群の3年 PFS 割合が77.4%に改善することに相当）すると仮定すると，PFS の目標イベント数は，両側有意水準5%の Log-rank 検定で80%の検出力を担保するために370件と推定された。当該イベント数を想定される試験期間内に観察可能な被験者数として，FL の予定被験者数は1200例と設定された。また，非 FL 患者に対する有効性の傾向を検出することを目的として，約200例の非 FL 患者を登録することとした。

本試験では，FL 患者で PFS イベントが370件発生した時点で有効性の主要解析を実施することとしていたが，それ以外に有効性に関する中間解析を3回することとしていた。1回目の中間解析は，ランダム化された最初の FL 患者170例を対象に，治療終了時の CR 率の差に基づく無益性解析として実施し，2回目の中間解析は，必要とされる PFS イベントの約30%（370件中111件）が発生した時点で PFS に基づく無益性解析として実施し，3回目の中間解析は，必要とされる PFS イベントの約67%（370件中248件）が発生した時点で PFS に基づく早期有効性中止を目的とした中間解析として実施した。無益性解析として実施した1回目と2回目の中間解析では，IDMC から試験継続の勧告がなされ，早期有効性中止を目的とした3回目の中間解析では，IDMC から本試験の主要評価項目を達成したため，すべての解析を実施するよう勧告がなされたため，3回目の中間解析を主要解析として実施した。

本試験では，3段階の手順により2群にランダム化をすることとした。第1段階として，2群とも症例数がほぼ同数であることを確認し，第2段階として，化学療法レジメン（CHOP，CVP，ベンダムスチン），及び FL 患者の FLIPI に基づくリスクグループ（low risk，intermediate risk，high risk）又は非 FL 患者の国際予後指標に基づくリスクグループ（low/low–intermediate risk，intermediate–high/high risk）によって定義される各リスクグループの層ごとの治療群ごとの症例数が均等となることを確認し，第3段階では地域（西欧，東欧，中南米，北米，アジア，その他）について症例数が均等となることを確認し，1401例を G–化学療法群，R–化学療法群に1：1の割付比でランダム化し（G–化学療法群702例，R–化学療法群699例，以下同順），ランダム化されたすべての被験者とその内の FL 患者1202例（601例，601例）を，有効性の解析対象例とした。ランダム化されたすべての被験者の内，未投与例11例を除く治験薬の投与を1回以上受けた1390例（695例，695例）を安全性解析対象例とした。

有効性解析対象例となった FL 患者の人口統計学的特性は両群で大きな違いは認められなかったが，60～69歳の割合は G–化学療法群で高かった（34.3%，28.6%）。FL 患者のベースライン時の疾患特性は，両群で大きな違いは認められなかった。両群とも Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下，ECOG PS）は0～1が多く（97.5%，96.2%），Ann Arbor Stage は IV が多かった（56.7%，56.3%）。FLIPI は，両群とも Intermediate 又は High が多く（Intermediate：37.3%，37.1%，High：41.4%，42.1%），FLIPI2 も同様であった（Intermediate：51.1%，49.5%，High：40.1%，41.1%）。

(2) 海外第 III 相臨床試験（試験番号：GAO4753g 試験，資料番号：5.3.5.1-3，実施時期：2010年4月～実施中［主要解析時データカットオフ：2014年9月，1回目の追加解析時データカットオフ：2015年5月，2回目の追加解析時データカットオフ：2016年4月］）

リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者396例を対象として，PFS を用いて本剤とベ

ンダムスチンを併用した際の臨床的有用性をベンダムスチンと比較することを主目的とした第III相非盲検多施設共同ランダム化試験が海外14カ国（83施設）で実施された。

本試験のリツキシマブ治療抵抗性の定義は，直近のリツキシマブを含む治療に対して不応又は治療後6カ月以内に病勢の進行が認められることであり，1）リツキシマブ単剤療法，R–化学療法をそれぞれ1サイクル以上投与後又はリツキシマブ維持療法中（1回以上の全量［375 mg/m^2］投与後）に病勢進行が認められる，2）週1回のリツキシマブ単剤療法4回以上又はR–化学療法4サイクル以上実施後に臨床的奏効（PR以上）が得られない，3）週1回のリツキシマブ単剤療法4回以上又はR–化学療法4サイクル以上実施後，6カ月以内に再発が認められる，の3つのいずれかに該当することとした。なお，直近の前治療に限らず，過去の前治療で該当すればリツキシマブ治療抵抗性として取り扱うこととした。

用法・用量は，導入療法期間では4週間を1サイクルとし，G–B療法群では，本剤1000 mgを各サイクルのDay 1に，ベンダムスチン90 mg/m^{2}を各サイクルのDay 1及びDay 2に点滴静注した。なお，最初の10例はサイクル1のみDay 2及びDay 3に点滴静注した。また，本剤はサイクル1のみDay 8及びDay 15にも1000 mgを点滴静注した。Benda群では，4週間を1サイクルとして，ベンダムスチン120 mg/m^{2}を各サイクルDay 1及びDay 2に点滴静注した。投与サイクル数は，導入療法期間では，両群とも最大6サイクルまでとし，G–B療法群では，導入療法終了後，病勢の進行が認められない場合，維持療法として本剤1000 mgを2カ月ごと2年間，最大12回投与した。

主要評価項目は，PFS（IRC評価）とした。副次的評価項目は，PFS（主治医評価），治療開始後12カ月間の最良全奏効率（以下，BORR）（IRC評価，主治医評価），治療開始後12カ月間の最良CR率（IRC評価，主治医評価），導入療法終了時のORR及びCR率（IRC評価，主治医評価），OS，DFS（IRC評価），DOR（IRC評価），EFS（IRC評価）とした。また，PROとしてFACT-Lym及びEQ-5Dを評価した。

なお，全体の第一種の過誤確率を両側5%以下に制御するため，主な副次的評価項目について，1）PFS（主治医評価），2）治療開始後12カ月間のBORR（IRC評価），3）治療開始後12カ月間の最良CR率（IRC評価），4）OSの順序で階層的な仮説検定を実施し，上位のすべての検定結果が統計的に有意である限り，続く仮説検定を検証的な位置づけで評価した。その他の副次的評価項目は多重性の調整は行わなかった。

Benda群と比較して，G–B療法群で病勢進行，再発又は死亡リスクが30%減少（ハザード比：0.7，Benda群のPFS中央値が9.3カ月の場合，G–B療法群のPFS中央値が13.3カ月に改善することに相当）すると仮定すると，PFSの目標イベント数は，両側有意水準5%のLog-rank検定で80%の検出力を担保するために260件と推定された。当該イベント数を想定される試験期間内に観察可能な被験者数として，予定被験者数は410例と設定された。

本試験では，PFSイベントが260件発生した時点で有効性の主要解析を実施することとしていたが，それ以外に安全性に関する中間解析を1回，有効性に関する中間解析を2回実施することとしていた。有効性に関する1回目の中間解析は，必要とされるPFSイベントの34%（260件中100件）が発生した時点でPFSに基づく無益性解析として実施し，有効性に関する2回目の中間解析は，必要とされるPFSイベントの65%（260件中170件）が発生した時点でPFSに基づく無益性又は早期有効性中止を目的とした中間解析として実施した。

無益性解析として実施した有効性に関する1回目の中間解析では，IDMCから試験継続の勧告がなされ，PFSに基づく無益性又は早期有効性中止を目的とした有効性に関する2回目の中間解析では，IDMCから本試験の主要評価項目を達成したため，すべての解析を実施するよう勧告がなされたため，有効性に関する2回目の中間解析を主要解析として実施した。

なお，本試験の主要解析はiNHL患者集団を対象に実施されたが，最大の部分集団であるFL患者集団を対象とした人口統計学的特性や有効性の解析も実施した。FL患者集団を対象としたこれらの解析は，海外での本剤の承認申請を目的として，iNHL患者集団と比較可能な情報を提供するために実施された。

本試験では，3段階の手順により2群にランダム化をすることとした。第1段階として，2群とも症例数がほぼ同数であることを確認し，第2段階として，iNHL の組織型（FL，その他），リツキシマブ治療抵抗性のタイプ（リツキシマブ単剤療法，R–化学療法）及び前治療数（2以下，3以上）の症例数が均等となることを確認し，第3段階では地域（西欧，東欧，北中米及びカリブ海）の症例数が均等となることを確認し，396例を G–B 療法群，Benda 群に1：1の割付比でランダム化し（G–B 療法群194例，Benda 群202例，以下同順），ランダム化されたすべての被験者を有効性解析対象例とした。この内，未投与例4例を除く治験薬の投与を1回以上受けた392例（194例，198例）を安全性解析対象例とした。

本試験に登録された被験者は，両群とも FL 患者が多くを占めた（79.9%，82.2%）。
有効性解析対象例となった FL 患者の人口統計学的特性は両群で大きな違いは認められなかったが，70歳以上の割合は Benda 群で高かった（23.2%，33.1%）。FL 患者のベースライン時の疾患特性は，両群で大きな違いは認められなかったが，節外病変を有する患者の割合は，G–B 療法群で高く（52.9%，46.1%），Ann Arbor Stage III は Benda 群で多く（20.0%，27.3%），Ann Arbor Stage IV は G–B 療法群で多かった（58.1%，49.7%）。

2.5.4.2　無増悪生存期間（PFS）

2.5.4.2.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

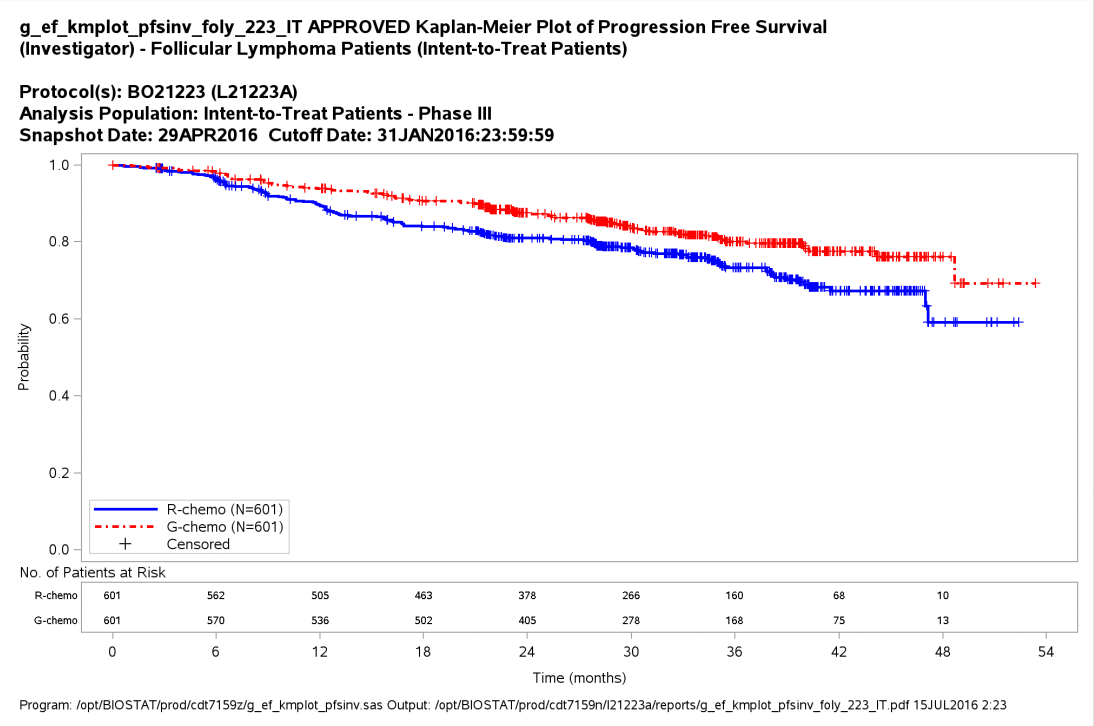
FL 患者の主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の PFS（主治医評価）の要約を表 2.5.4.2.1-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2.1-1に示す。
主要解析時点で観察された FL 患者の PFS イベント数は，主治医評価では，G–化学療法群101件（16.8%），R–化学療法群144件（24.0%），IRC 評価では，G–化学療法群93件（15.5%），R–化学療法群125件（20.8%）であり，R–化学療法群で多くの PFS イベントが観察された。主解析の結果，G–化学療法群は，R–化学療法群と比較して FL 患者の主治医評価に基づく病勢進行，再発，死亡のリスクを34%減少させ，層別 Log-rank 検定による P 値は事前に規定した有意水準0.012を下回り，統計学的有意に PFS（主治医評価）を改善することが示された（ハザード比：0.66［95%信頼区間（以下，CI）：0.51～0.85］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0012）。層別因子で調整しない場合や事前に規定した6種類の感度解析でも，これらを支持する結果が得られた（2.7.3.3.2.1.1）。IRC 評価でも同様に，病勢進行，再発，死亡のリスクを29%減少させることが示され，主治医評価を支持する結果が得られた（ハザード比：0.71［95%CI：0.54～0.93］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0138）（5.3.5.1-1-1 Table 28）。Kaplan-Meier 法で推定した FL 患者の PFS（主治医評価）の中央値は，両群とも未達（95%CI：推定不能［G–化学療法群］，47.1カ月～推定不能［R–化学療法群］）であった。

表 2.5.4.2.1-1　PFS（主治医評価）の要約（BO21223試験，FL 患者）

	G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601
イベント数	101 (16.8%)	144 (24.0%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (47.1, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.66 (0.51, 0.85)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0012	

［5.3.5.1-1-1 Table 27を改変］

図 2.5.4.2.1-1　PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（BO21223試験，FL 患者）



［5.3.5.1-1-1 Figure 6を再掲］

FL 患者の PFS（主治医評価）について，ベースラインの人口統計学的特性，予後因子，層別因子が治療効果に与える影響を評価するために，事前に規定した部分集団について部分集団解析を行った。少数例の部分集団を除き，部分集団のハザード比の点推定値は1を下回り，全体的に FL 患者の PFS（主治医評価）と一貫した結果が得られた。また，FL 患者の PFS（IRC 評価），iNHL 患者の PFS（主治医評価）及び PFS（IRC 評価）の部分集団解析でも同様の傾向が認められた（2.7.3.3.3.3.1 (1)）。

2.5.4.2.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

FL 患者の PFS（IRC 評価）の主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の要約を表 2.5.4.2.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2.2-1に示す。

主要解析時点で観察された FL 患者の IRC 評価に基づく PFS イベント数は，G–B 療法群が54件（34.8%），Benda 群が90件（54.2%）であり，Benda 群で多くの PFS イベントが観察された。

主解析の結果，G–B 療法群は，Benda 群と比較して IRC 評価に基づく病勢進行，再発，死亡のリスクを52%減少させた（ハザード比：0.48［95%CI：0.34～0.68］）。また，層別因子で調整しない場合や主治医評価に基づく解析，あらかじめ規定した9種類の感度解析の結果でも主解析と同様の結果が得られ，主解析の頑健性が確認された（2.7.3.3.3.2(1)）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群では未達（95%CI：22.5カ月～推定不能），Benda 群では13.8カ月（95%CI：11.4～16.2カ月）であった。

なお，主要評価項目である iNHL 患者の ITT 集団の PFS（IRC 評価）の主解析の結果，G–B 療法群は，Benda 群と比較して病勢進行，再発，死亡のリスクを45%減少させ，層別 Log-rank 検定による P 値は事前に規定した有意水準0.015を下回り，統計学的有意に PFS（IRC 評価）を改善することが示された（ハザード比：0.55［95%CI：0.40～0.74］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0001）。また，層別因子で調整しない場合や主治医評価に基づく解析，あらかじめ規定した9種類の感度解析の結果でも主解析と同様の結果が得られ，主解析の頑健性が確認された

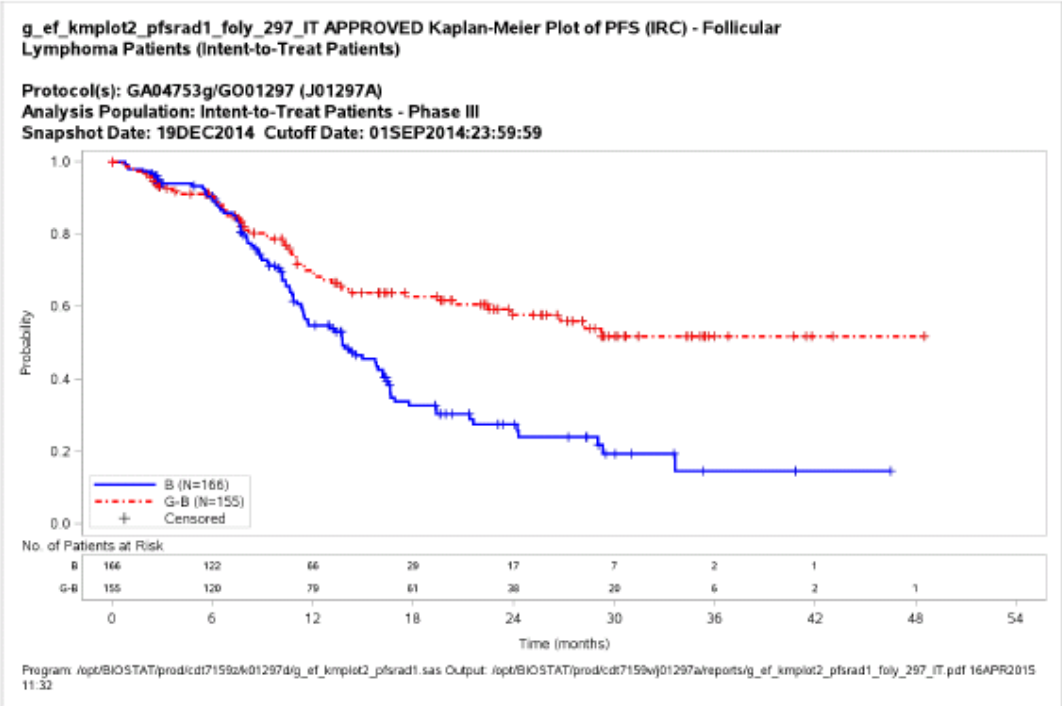
（2.7.3.3.2.1.2）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値は，G–B 療法群では未達（95%CI：22.5カ月～推定不能），Benda 群では14.9カ月（95%CI：12.8～16.6カ月）であった。

表 2.5.4.2.2-1　PFS（IRC 評価）の要約（GA04753g 試験，FL 患者）

	G–B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166
イベント数	54 (34.8%)	90 (54.2%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (22.5, 推定不能)	13.8 (11.4, 16.2)
ハザード比 (95% CI)	0.48 (0.34, 0.68)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P <0.0001	

［5.3.5.1-3-1 Table 38を改変］

図 2.5.4.2.2-1　PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験，FL 患者）



［5.3.5.1-3-1 Figure 9を再掲］

FL 患者に対する G–B 療法の臨床的ベネフィットの一貫性を確認するため，層別因子（リツキシマブ治療抵抗性のタイプ，前治療数，地域），年齢，ベースライン時の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（性別，巨大腫瘤病変の有無，リツキシマブ及びその他の化学療法の双方に対して治療抵抗性，ECOG PS，リツキシマブ治療抵抗性のタイプ），予後因子（FLIPI）について部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果，少数例の部分集団を除き，ハザード比の点推定値が1を下回り，有効性評価対象例の PFS（IRC 評価）と一貫した結果が得られた（2.7.3.3.3.2）。

2.5.4.3　全生存期間（OS）

2.5.4.3.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の FL 患者の OS の要約を表2.5.4.3.1-1に示した。

主要解析時点で，G–化学療法群35件（5.8%），R–化学療法群46件（7.7%）の合計81件の OS

イベントが認められた。イベント数が少ないため，両群とも OS の中央値は未達（95%CI：推定不能）であった（ハザード比：0.75［95%CI：0.49～1.17］）。

表 2.5.4.3.1-1　OS の要約（BO21223試験，FL 患者）

	G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601
イベント数	35 (5.8%)	46 (7.7%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.75 (0.49, 1.17)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_os_foly_223_IT を改変］

2.5.4.3.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の FL 患者の OS の要約を表 2.5.4.3.2-1に示す。

主要解析時点で，G–B 療法群25件（16.1%），Benda 群36件（21.7%）の合計61件の OS イベントが認められた。イベント数が少ないため，両群とも OS の中央値は未達（95%CI：推定不能［G–B 療法群］，39.8カ月～推定不能［Benda 群］）であったが，G–B 療法群では，Benda 群と比較して死亡のリスクが29%減少した（ハザード比：0.71［95%CI：0.43～1.19］）。

学会発表のための情報更新を目的とした2回目の追加解析を実施した（データカットオフ日：2016年4月1日）。2回目の追加解析時点の FL 患者の OS の要約を表 2.5.4.3.2-2に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.2-1に示す。

2回目の追加解析時点で G–B 療法群39件（23.8%），Benda 群64件（37.4%）の合計103件の OS イベントが認められた。2回目の追加解析時の観察期間中央値は G–B 療法群32.6カ月，Benda 群29.3カ月であり，OS の中央値は，G–B 療法群は未達（95%CI：推定不能），Benda 群は53.9カ月（95%CI：40.9カ月～推定不能）であり，G–B 療法群では，Benda 群と比較して死亡のリスクが42%減少した（ハザード比：0.58［95%CI：0.39～0.86］）。

表 2.5.4.3.2-1　OS の要約（GAO4753g 試験，FL 患者，主要解析時点）

	G–B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166
イベント数	25 (16.1%)	36 (21.7%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (39.8, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.71 (0.43, 1.19)	

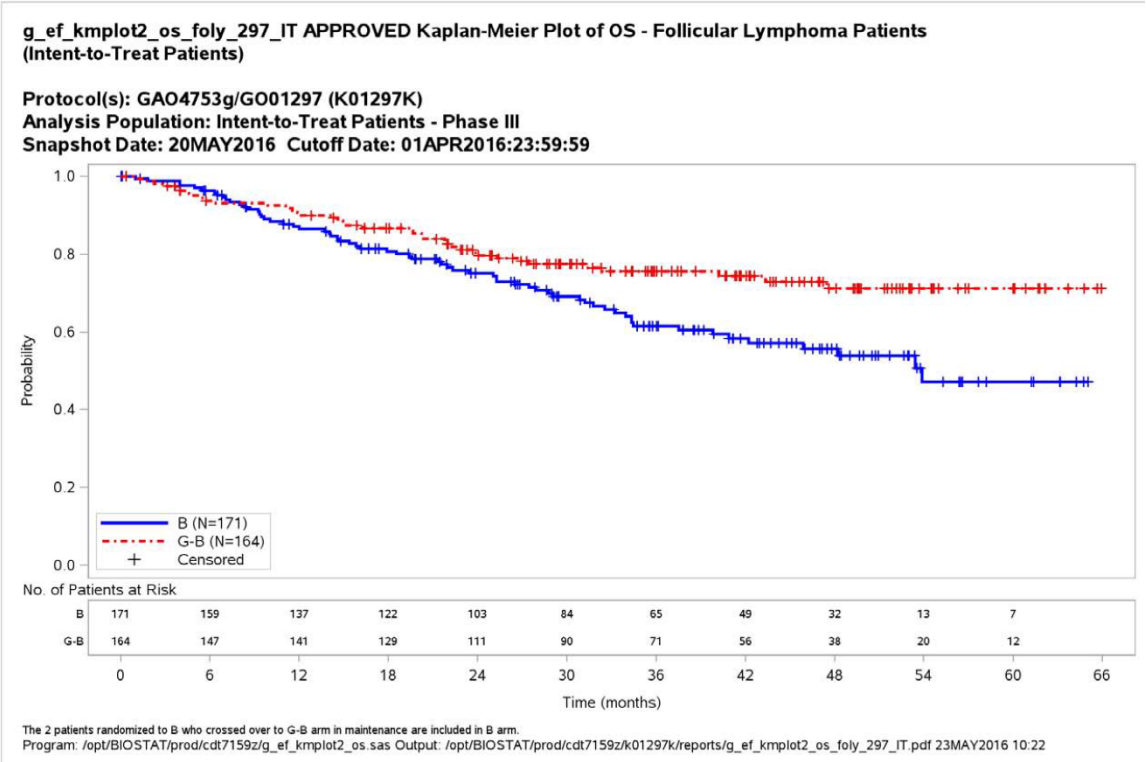
［5.3.5.1-3-1 Table 42を改変］

表 2.5.4.3.2-2　OS の要約（GAO4753g 試験，FL 患者，2回目の追加解析時点）

	G–B 療法群 N = 164	Benda 群 N = 171
イベント数	39 (23.8%)	64 (37.4%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	53.9 (40.9, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	

［5.3.5.1-3-3 Table 2を改変］

図 2.5.4.3.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GAO4753g 試験，FL 患者，2回目の追加解析時点）



［5.3.5.1-3-3 g_ef_kmplot2_os_foly_297_IT を再掲］

2.5.4.4　その他の有効性の成績

2.5.4.4.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の FL 患者の PFS 及び OS 以外の有効性の成績（主治医評価及び IRC 評価）の要約を表 2.5.4.4.1-1及び表 2.5.4.4.1-2に示した。

導入療法終了時の ORR 及び CR 率は，導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）を除き，いずれも R–化学療法群と比較して，G–化学療法群が高かった。

EFS，TTNALT，DFS 及び DOR は，いずれも主要解析時点で両群とも中央値に未達であった。

なお，iNHL 患者の PFS 及び OS 以外の有効性の成績でも，同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2）。

表 2.5.4.4.1-1　PFS 及び OS 以外の有効性の成績（主治医評価）の要約（BO21223試験，FL 患者）

項目		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601
導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR	奏効例（CR/PR 例）　(% [95%CI])	532 (88.5% [85.70, 90.96])	522 (86.9% [83.89, 89.45])
	Δ, 95% CI	1.66% (-2.14, 5.46)	
	CR 例(% [95%CI])	117 (19.5% [16.38, 22.86])	143 (23.8% [20.44, 27.41])
	Δ, 95% CI	-4.33% (-9.06, 0.41)	
導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR	PET 実施例	297	298
	奏効例（CR/PR 例）　(% [95%CI])	255 (85.9% [81.37, 89.61])	243 (81.5% [76.66, 85.78])
	Δ, 95% CI	4.31% (-1.79, 10.42)	
	CR 例 (% [95%CI])	185 (62.3% [56.51, 67.82])	169 (56.7% [50.87, 62.41])
	Δ, 95% CI	5.58% (-2.48, 13.64)	
EFS	イベント数	112 (18.6%)	159 (26.5%)
	中央値（月）　(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (47.1, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.65 (0.51, 0.83)	
DFS	主要解析時点の CR 例	298	281
	イベント数	27 (9.1%)	33 (11.7%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.81 (0.48, 1.35)	
DOR	主要解析時点の奏効例	571	567
	イベント数	88 (15.4%)	124 (21.9%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (44.5, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.66 (0.50, 0.87)	
TTNALT	イベント数	80 (13.3%)	111 (18.5%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.68 (0.51, 0.91)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_rspstr_invet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_invetp_foly_223_PIT, t_ef_tte_strunstr_efsi_foly_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_foly_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_foly_223_IT, t_ef_tte_strunstr_ttnalt_foly_223_IT を改変］

表 2.5.4.4.1-2　PFS 及び OS 以外の有効性の成績（IRC 評価）の要約（BO21223試験，FL 患者）

項目		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601
導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR	奏効例（CR/PR 例）　(% [95%CI])	548 (91.2% [88.62, 93.32])	529 (88.0% [85.15, 90.51])
	Δ, 95% CI	3.16% (-0.37, 6.69)	
	CR 例 (% [95%CI])	171 (28.5% [24.88, 32.24])	159 (26.5% [22.97, 30.18])
	Δ, 95% CI	2.00% (-3.14, 7.13)	
導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR	PET 実施例	297	298
	奏効例（CR/PR 例）　(% [95%CI])	263 (88.6% [84.37, 91.94])	254 (85.2% [80.69, 89.06])
	Δ, 95% CI	3.32% (-2.28, 8.91)	
	CR 例 (% [95%CI])	212 (71.4% [65.88, 76.45])	178 (59.7% [53.92, 65.35])
	Δ, 95% CI	11.65% (3.89, 19.41)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_rspstr_ircet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_ircetp_foly_223_PIT を改変］

2.5.4.4.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の FL 患者の PFS 及び OS 以外の有効性の成績（IRC 評価）の要約を表 2.5.4.4.2-1に示した。

治療開始後12カ月間の BORR 及び導入療法終了時の ORR は G–B 療法群が高かったが，治療開始後12カ月間の最良 CR 率及び導入療法終了時の CR 率は Benda 群が高かった。

EFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群28.3カ月（95%CI：13.6カ月～推定不能），Benda 群11.8カ月（95%CI：10.8～14.9カ月）であり，G–B 療法群で16.5カ月の延長が認められた（ハザード比：0.52［95%CI：0.38～0.71］）。

DFS の中央値は，G–B 療法群が中央値未達（95%CI：推定不能），Benda 群が13.0カ月（95%CI：6.9カ月～推定不能）であり，G–B 療法群が長かった（ハザード比：0.10［95%CI：0.02～0.44］）。

DOR の中央値は，G–B 療法群が未達（95%CI：25.4カ月～推定不能），Benda 群が11.9カ月（95%CI：8.8～13.6カ月）であり，G–B 療法群が良好であった（ハザード比：0.36［95%CI：0.24～0.54］）。

以上のように，PFS 及び OS 以外のその他の有効性の成績も全般的に Benda 群と比較して G–B 療法群で良好な成績が得られており，PFS の成績を支持する結果が得られた。

表 2.5.4.4.2-1　PFS 及び OS 以外の有効性の成績（IRC 評価）の要約（GA04753g 試験，FL 患者）

項目		G–B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166
治療開始後12カ月間の BORR	治療開始後の病変評価実施例	153	161
	全奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	122 (79.7% [72.49, 85.80])	124 (77.0% [69.74,83.27])
	Δ, 95% CI	2.72% (-6.74, 12.18)	
	CR 例(% [95%CI])	24 (15.7% [10.32, 22.43])	31 (19.3% [13.47, 26.20])
	Δ, 95% CI	-3.57% (-12.31, 5.17)	
導入療法終了時の ORR	導入療法終了時検査実施例	149	155
	全奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	105 (70.5% [62.45, 77.65])	97 (62.6% [54.46, 70.21])
	Δ, 95% CI	7.89% (-3.05, 18.83)	
	CR 例(% [95%CI])	14 (9.4% [5.23, 15.26])	21 (13.5% [8.59, 19.96])
	Δ, 95% CI	-4.15% (-11.65, 3.35)	
EFS	イベント数	64 (41.3%)	105 (63.3%)
	中央値（月） (95% CI)	28.3 (13.6, 推定不能)	11.8 (10.8, 14.9)
	ハザード比 (95% CI)	0.52 (0.38, 0.71)	
DFS	主要解析時点の CR 例	32	31
	イベント数	2 (6.3%)	15 (48.4%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	13.0 (6.9, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.10 (0.02, 0.44)	
DOR	主要解析時点の奏効例	122	127
	イベント数	36 (29.5%)	74 (58.3%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (25.4, 推定不能)	11.9 (8.8, 13.6)
	ハザード比 (95% CI)	0.36 (0.24, 0.54)	

［5.3.5.1-3-1 t_ef_rspstr_borirc_foly_297_IT, t_ef_rspcrstrlb_borirc_foly_297_IT, Table 41, t_ef_rspcrstr_eoirirc_foly_297_IT, t_ef_tte_strunstr_efsr1_foly_297_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsr1_crirc_foly_297_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdrr1_rspirc_foly_297_IT を改変］

2.5.4.5　日本人患者の有効性

BO21223試験では，治験薬の投与を1回以上受けた日本人 FL 患者123例（G–化学療法群65例，R–化学療法群58例）を有効性解析対象例とした。

BO21223試験の日本人 FL 患者の有効性（主治医評価）の要約を表 2.5.4.5-1に，PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.5-1に示す。

BO21223試験の主要解析時点で観察された日本人 FL 患者の PFS イベント数は，G–化学療法群6件（9.2%），R–化学療法群12件（20.7%）であり，R–化学療法群で多くのイベントが観察された。主解析の結果，G–化学療法群は R–化学療法群と比較して，病勢進行，再発，死亡のリスクを58%減少させた（ハザード比：0.42［95%CI：0.15～1.15］）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS（主治医評価）中央値は，G–化学療法群が未達（95%CI：推定不能），R–化学療法群が未達（95%CI：38.3カ月～推定不能）であった。

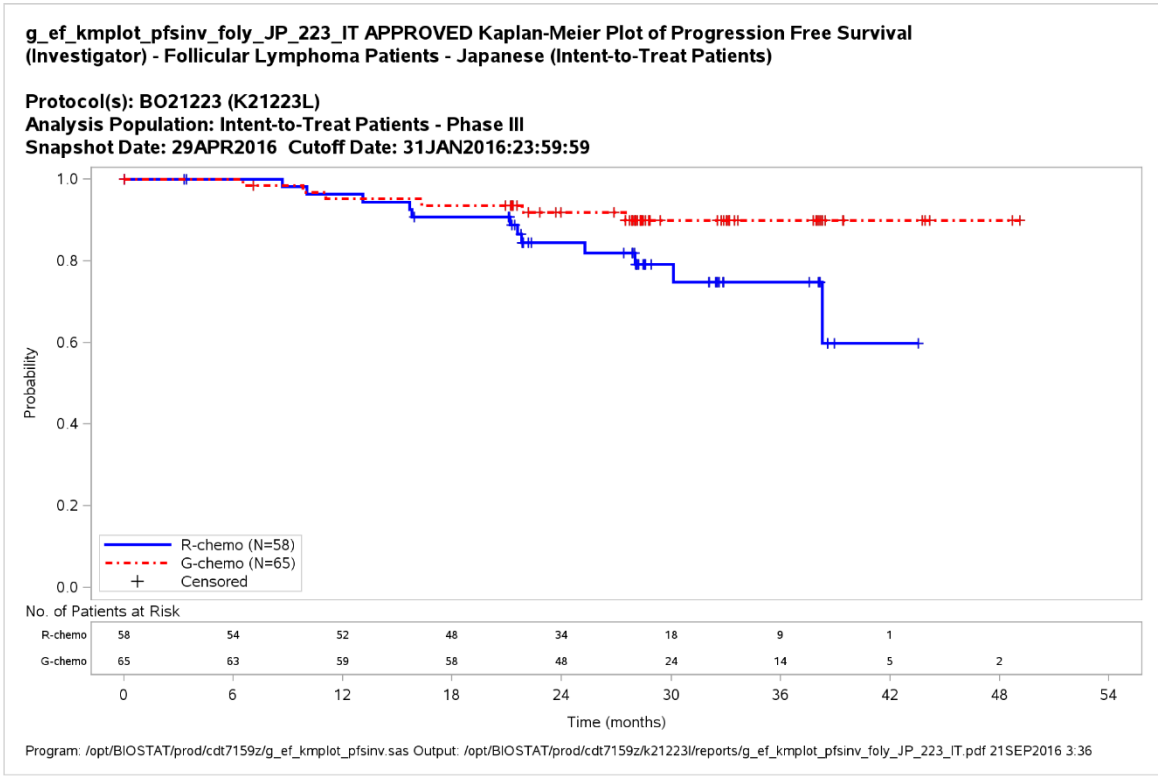
PFS 以外の有効性評価項目についても，イベント数は少ないものの，試験全体の FL 患者とほぼ同様の傾向が認められた。

表 2.5.4.5-1　有効性（主治医評価）の要約（B021223試験，日本人 FL 患者）

項目		G–化学療法群 N = 65	R–化学療法群 N = 58
PFS	イベント数	6 (9.2%)	12 (20.7%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (38.3, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.42 (0.15, 1.15)	
OS	イベント数	2 (3.1%)	1 (1.7%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	1.41 (0.13, 15.51)	
導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR	奏効例（CR/PR 例） (% [95%CI])	60 (92.3% [82.95, 97.46])	53 (91.4% [81.02, 97.14])
	Δ, 95% CI	0.93% (-9.72, 11.57)	
	CR 例(% [95%CI])	23 (35.4% [23.92, 48.23])	20 (34.5% [22.49, 48.12])
	Δ, 95% CI	0.90% (-16.97, 18.78)	
導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR	PET 実施例	17	15
	奏効例（CR/PR 例） (% [95%CI])	17 (100.0% [80.49, 100.00])	13 (86.7% [59.54, 98.34])
	Δ, 95% CI	13.33% (-7.81, 34.47)	
	CR 例 (% [95%CI])	14 (82.4% [56.57, 96.20])	9 (60.0% [32.29, 83.66])
	Δ, 95% CI	22.35% (-12.72, 57.43)	
EFS	イベント数	6 (9.2%)	15 (25.9%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (38.3, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.34(0.13, 0.90)	
DFS	主要解析時点の CR 例	46	33
	イベント数	2 (4.3%)	3 (9.1%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	1.26 (0.14, 11.10)	
DOR	主要解析時点の奏効例	62	55
	イベント数	5 (8.1%)	11 (20.0%)
	中央値（月） (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (35.7, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.39 (0.13, 1.14)	
TTNALT	イベント数	5 (7.7%)	12 (20.7%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	46.1 (推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.34 (0.12, 0.98)	

［5.3.5.1-2 t_ef_tte_strunstr_pfsinv_foly_JP_223_IT, t_ef_tte_strunstr_os_foly_JP_223_IT, t_ef_rspstr_invet_foly_JP_223_IT, t_ef_rspstr_invetp_petyn_foly_JP_223_IT, t_ef_tte_strunstr_efsi_foly_JP_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_foly_JP_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_foly_JP_223_IT, t_ef_tte_strunstr_ttnalt_foly_JP_223_IT を改変］

図 2.5.4.5-1　PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（BO21223試験，日本人 FL 患者）



［5.3.5.1-2 g_ef_kmplot_pfsinv_foly_JP_223_IT を再掲］

2.5.4.6　有効性のまとめ

未治療 FL 患者に対する本剤の有効性として，BO21223試験では，G–化学療法後の奏効例に対して本剤維持療法を行う治療法が，R–化学療法後の奏効例に対してリツキシマブ維持療法を行う治療法と比較し，未治療 FL 患者の病勢進行，再発，死亡のリスクを34%減少させ，統計学的有意に PFS（主治医評価）を改善することが示された（ハザード比：0.66［95%CI：0.51～0.85］，層別 Log-rank 検定：P＝0.0012）。更に複数の部分集団間での一貫性も示され，その他の有効性評価項目の結果からもこの結果は支持された。なお，主要解析時点では FL 患者の OS の中央値は両群とも未達であった（ハザード比：0.75［95%CI：0.49～1.17］）。

一方，日本人 FL 患者に対しても，G–化学療法後の奏効例に対して本剤維持療法を行う治療法が，R–化学療法後の奏効例に対してリツキシマブ維持療法を行う治療法と比較し，病勢進行，再発，死亡のリスクを58%減少させることが示され，日本人 FL 患者と日本人を含む試験全体の FL 患者で一貫した結果が得られた（ハザード比：0.42［95%CI：0.15～1.15］）。

以上のことから，G–化学療法後の奏効例に対する本剤維持療法を行う治療法は日本人の未治療 FL 患者に対しても有効性が期待でき，日本人の未治療の CD20陽性 FL 患者の治療成績の向上に寄与するものと考えられる。

再発・治療抵抗性 FL 患者に対する本剤の有効性として，GAO4753g 試験では，G–B 療法後に本剤維持療法を行う治療法が，ベンダムスチン単剤療法と比較し，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の病勢進行，再発，死亡のリスクを52%減少させた（ハザード比：0.48［95%CI：0.34～0.68］）。この成績は，感度解析や複数の副次的評価項目の結果からも支持され，更に部分集団間での一貫性も示された。また，最新の2回目の追加解析時点（観察期間中央値：G–B 療法群32.6カ月，Benda 群29.3カ月）の OS の中央値は G–B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が53.9カ月（95%CI：40.9カ月～推定不能）であり，G–B 療法後に本剤維持療法を行う治療法が，ベンダムスチン単剤療法と比較し，死亡のリスクを42%減少させることが示され

た（ハザード比：0.58［95%CI：0.39～0.86］）。このことから，G–B 療法及びその後の本剤維持療法が再発・治療抵抗性の FL 患者の予後を改善させることも期待できると考えられる。

GAO4753g 試験には日本人患者は参加していないものの，2.5.1.1.2に記述したように，現在の FL に対する治療は，国内外で大きな違いはなく，GAO4753g 試験の対照群のベンダムスチンの用法・用量は現在国内でも治療選択肢の一つであること[25)]，2.5.3.2に記述したように本剤の薬物動態に民族差の影響は認められないこと，ベンダムスチンの薬物動態に明らかな民族差を示唆する結果は得られていないこと[31)]，2.5.3.4に示すように本剤とベンダムスチンに薬物相互作用が認められないこと，並びに2.5.5.8に示すように，本剤の安全性は未治療 FL 患者投与時と再発・治療抵抗性 FL 患者投与時で大きく変わらないと考えられることの5点から，海外臨床試験成績を用いて日本人患者に対する有効性を評価することは可能と判断した。ベンダムスチンと本剤の併用は日本人の再発・治療抵抗性の FL 患者に対しても有効性が期待でき，更なる治療成績の向上に寄与するものと考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

CD20陽性の B 細胞性 FL 患者に対する本剤の安全性の主な評価は Roche 社及び申請者が実施した BO21223試験（国際共同第 III 相臨床試験，データカットオフ日：2016年1月31日），Roche 社が実施した GAO4753g 試験（海外第 III 相臨床試験，データカットオフ日：2014年9月1日）の主要解析時点での成績に基づいて行った。なお，主要解析以降にデータカットオフした報告書が，BO21223試験（データカットオフ日：2016年9月10日），GAO4753g 試験（データカットオフ日：2015年5月1日及び2016年4月1日）で作成された。また，BO21223試験では，delayed-entry AEs による安全性の結論への影響を評価した2016年1月31日カットオフデータに対する Assessment report 及び2016年9月10日カットオフデータに対する Assessment report が作成された。いずれの試験においても新たに得られた安全性に関わる情報は，主要解析時の安全性の評価を変えるものではなかった。本概要では主要解析時の成績を記載し，追加の解析結果については，BO21223試験は2.7.6.1.3に，GAO4753g 試験は2.7.6.1.4に，主要解析時の結果と併せて記載した。

未治療の FL 患者に本剤を投与した際の安全性は，BO21223試験の他，BO21000試験（海外第 Ib 相臨床試験）の未治療患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。これら2試験の安全性のプロファイルは類似しており，結果の一貫性が認められた。

再発・治療抵抗性の FL 患者に本剤を投与した際の安全性は，GAO4753g 試験の他，BO20999試験（海外第 I/II 相臨床試験）の第 II 相試験部分の内 iNHL 患者を対象としたパートの成績及び BO21000試験の再発・治療抵抗性患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。これら3試験の安全性のプロファイルは類似しており，結果の一貫性が認められた。

本剤を日本人に投与した際の安全性は，BO21223試験の日本人集団，JO29737試験（国内第 II 相臨床試験）及び JO21900試験（国内第 I 相臨床試験）の成績に基づいて評価し，BO21005試験（国際共同第 III 相臨床試験）の日本人集団の成績を参考資料とした。

本剤の SDI を実施した際の安全性は，BO21223試験，JO29737試験及び GAO4915g 試験（海外第 II 相臨床試験）の成績に基づいて評価した。

主たる安全性評価試験である BO21223試験及び GAO4753g 試験の安全性解析対象集団（iNHL 患者）の安全性の結果と本申請の効能・効果に示している本剤の治療対象集団（FL 患者）の安全性の結果を2.7.4で示した。iNHL 患者と FL 患者において，安全性のプロファイルには大きな違いはなかった。また，BO21223試験及び GAO4753g 試験の導入療法期間，維持療法期間及び Follow up 期間のそれぞれの期間ごとの安全性の評価結果を2.7.4.2.1.6に示した。特定の期間のみに認められる新たな徴候はなく，試験全期間の結果を用いた本剤の安全性評価が可能と考えた。以上より，本項では，BO21223試験及び GAO4753g 試験の FL 患者で全試験期間に認められた安全性結果を中心に記載した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

安全性解析対象集団は，いずれの試験においても治験薬を少なくとも1回は投与された被験者とした。BO21223試験の未治療 FL 患者の安全性解析対象集団は，G–化学療法群595例，R–化学療法群597例であった。GAO4753g 試験の再発・治療抵抗性 FL 患者の安全性解析対象集団は，G–B 療法群155例，Benda 群163例であった。

2.5.5.1.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者は，導入療法期間中には G–化学療法群595例，R–化学療法群597例に本剤あるいはリツキシマブと化学療法を併用投与した。維持療法期間中には G–化学療法群540例，R–化学療法群526例に本剤あるいはリツキシマブを単独投与した。

導入療法期間中に，本剤あるいはリツキシマブの予定累積投与量を90%以上投与された被験者の割合はいずれの群も99%以上であり，投与期間の中央値はいずれの群でも25.14週であっ

た。また，化学療法（ベンダムスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン，プレドニゾン及びビンクリスチン）の予定累積投与量の90%以上を投与された被験者割合及び投与期間（中央値）は，G–化学療法群で80.7%～94.1%，19.9週～24.3週であり，R–化学療法群で83.4%～95.8%，19.1週～24.3週であった。両群の曝露状況は同様であった。

維持療法期間中に，本剤あるいはリツキシマブの予定累積投与量を90%以上投与された被験者の割合は，いずれの群も99%以上であり，大部分の患者は予定されていた12回の投与を完了した。

2.5.5.1.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

再発・治療抵抗性 FL 患者は，導入療法期間中には G–B 療法群155例に本剤とベンダムスチンの併用投与を，あるいは Benda 群163例にベンダムスチンの単剤投与をした後，維持療法期間中に G–B 療法群114例に本剤を単剤投与した。

導入療法期間中に，本剤あるいはベンダムスチンの予定累積投与量の90%以上を投与された被験者の割合は，G–B 療法群では本剤91.6%，ベンダムスチン83.1%であり，Benda 群ではベンダムスチン77.3%であった。導入療法の投与期間の中央値は，G–B 療法群で本剤169.0日，ベンダムスチン170.0日であり，Benda 群でベンダムスチン170.0日であった。両群の曝露状況は同様であった。

維持療法期間中に，本剤の予定累積投与量の90%以上を投与された被験者の割合は96.5%であり，投与サイクルの中央値は6回であった。

2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別発現例数を表 2.5.5.2.1-1に示す。

未治療 FL 患者の有害事象は G–化学療法群592/595例（99.5%），R–化学療法群587/597例（98.3%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群564/595例（94.8%），R–化学療法群547/597例（91.6%）に認められた。いずれかの群で発現率30%以上の高い発現を認めた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応351/595例（59.0%）及び292/597例（48.9%），好中球減少症289/595例（48.6%）及び260/597例（43.6%），悪心279/595例（46.9%）及び278/597例（46.6%），疲労214/595例（36.0%）及び218/597例（36.5%），便秘210/595例（35.3%）及び188/597例（31.5%）であった。この内，G–化学療法群で R–化学療法群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応及び好中球減少症であった。

Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群444/595例（74.6%），R–化学療法群405/597（67.8%）に認められ，R–化学療法群に比べて G–化学療法群で多く認められた。いずれかの群で発現率5%以上の発現を認めた Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，好中球減少症261/595例（43.9%）及び226/597例（37.9%），白血球減少症51/595例（8.6%）及び50/597例（8.4%），発熱性好中球減少症41/595例（6.9%）及び29/597例（4.9%），注入に伴う反応40/595例（6.7%）及び22/597例（3.7%），血小板減少症36/595例（6.1%）及び16/597例（2.7%）であった。この内，G–化学療法群で R–化学療法群より5%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症であった。

表 2.5.5.2.1-1　発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別発現例数(%)
（BO21223試験，未治療 FL 患者）

aegrdp10_foly_223_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): BO21223 (K21223L)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016　Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	G-chemo (N=595)		R-chemo (N=597)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
注入に伴う反応	351 (59.0%)	40 (6.7%)	292 (48.9%)	22 (3.7%)
好中球減少症	289 (48.6%)	261 (43.9%)	260 (43.6%)	226 (37.9%)
悪心	279 (46.9%)	7 (1.2%)	278 (46.6%)	11 (1.8%)
疲労	214 (36.0%)	4 (0.7%)	218 (36.5%)	5 (0.8%)
便秘	210 (35.3%)	3 (0.5%)	188 (31.5%)	2 (0.3%)
発熱	164 (27.6%)	10 (1.7%)	127 (21.3%)	7 (1.2%)
下痢	160 (26.9%)	9 (1.5%)	131 (21.9%)	10 (1.7%)
咳嗽	152 (25.5%)	2 (0.3%)	144 (24.1%)	1 (0.2%)
嘔吐	139 (23.4%)	6 (1.0%)	122 (20.4%)	9 (1.5%)
頭痛	122 (20.5%)	1 (0.2%)	101 (16.9%)	2 (0.3%)
上気道感染	112 (18.8%)	5 (0.8%)	107 (17.9%)	4 (0.7%)
鼻咽頭炎	102 (17.1%)	0	109 (18.3%)	0
悪寒	99 (16.6%)	3 (0.5%)	56 (9.4%)	4 (0.7%)
発疹	93 (15.6%)	4 (0.7%)	108 (18.1%)	9 (1.5%)
関節痛	88 (14.8%)	0	79 (13.2%)	4 (0.7%)
呼吸困難	87 (14.6%)	17 (2.9%)	73 (12.2%)	9 (1.5%)
不眠症	86 (14.5%)	3 (0.5%)	71 (11.9%)	1 (0.2%)
脱毛症	80 (13.4%)	0	68 (11.4%)	1 (0.2%)
背部痛	79 (13.3%)	3 (0.5%)	96 (16.1%)	4 (0.7%)
そう痒症	75 (12.6%)	1 (0.2%)	83 (13.9%)	1 (0.2%)
食欲減退	69 (11.6%)	1 (0.2%)	74 (12.4%)	2 (0.3%)
白血球減少症	69 (11.6%)	51 (8.6%)	71 (11.9%)	50 (8.4%)
血小板減少症	68 (11.4%)	36 (6.1%)	45 (7.5%)	16 (2.7%)
口腔咽頭痛	65 (10.9%)	1 (0.2%)	60 (10.1%)	0
尿路感染	64 (10.8%)	11 (1.8%)	54 (9.0%)	8 (1.3%)
腹痛	61 (10.3%)	7 (1.2%)	64 (10.7%)	6 (1.0%)
貧血	53 (8.9%)	24 (4.0%)	60 (10.1%)	13 (2.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」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。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aegrdp10_foly_223_SE.out
03OCT2016 6:36　Page 1 of 1
[5.3.5.1-2 aegrdp10_foly_223_SE を再掲]

2.5.5.2.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別発現例数を表 2.5.5.2.2-1に示す。リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の有害事象は G–B 療法群154/155例（99.4%），Benda 群159/163例（97.5%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群148/155例（95.5%），Benda 群149/163例（91.4%）に認められた。いずれかの群で発現率30%以上の高い発現を認めた有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，注入に伴う反応103/155例（66.5%）及び99/163例（60.7%），悪心82/155例（52.9%）及び102/163例（62.6%），疲労62/155例（40.0%）及び58/163例（35.6%），好中球減少症53/155例（34.2%）及び41/163例（25.2%）であった。この内，G–B 療法群で，Benda 群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応，悪心，好中球減少症であった。

Grade 3以上の有害事象は G–B 療法群に132/194例（68.0%），Benda 群に123/198例（62.1%）認められ，Benda 群に比べて G–B 療法群で多く認められた。いずれかの群で5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，好中球減少症50/155例（32.3%）及び38/163例（23.3%），血小板減少症17/155例（11.0%）及び25/163例（15.3%），注入に伴う

反応14/155例（9.0%）及び6/163例（3.7%），貧血10/155例（6.5%）及び16/163例（9.8%）であった。この内，G–B 療法群で，Benda 群より5%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症及び注入に伴う反応であった。

表 2.5.5.2.2-1　発現率10%以上の因果関係を問わない有害事象の重症度別発現例数(%)
（GA04753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

aegrdp10_foly_297_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	G-B (N=155)		B (N=163)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
注入に伴う反応	103 (66.5%)	14 (9.0%)	99 (60.7%)	6 (3.7%)
悪心	82 (52.9%)	2 (1.3%)	102 (62.6%)	5 (3.1%)
疲労	62 (40.0%)	3 (1.9%)	58 (35.6%)	4 (2.5%)
好中球減少症	53 (34.2%)	50 (32.3%)	41 (25.2%)	38 (23.3%)
咳嗽	42 (27.1%)	-	31 (19.0%)	-
下痢	41 (26.5%)	1 (0.6%)	47 (28.8%)	3 (1.8%)
発熱	40 (25.8%)	1 (0.6%)	31 (19.0%)	-
嘔吐	33 (21.3%)	3 (1.9%)	47 (28.8%)	1 (0.6%)
便秘	30 (19.4%)	-	34 (20.9%)	-
食欲減退	25 (16.1%)	2 (1.3%)	30 (18.4%)	2 (1.2%)
血小板減少症	24 (15.5%)	17 (11.0%)	37 (22.7%)	25 (15.3%)
無力症	22 (14.2%)	-	21 (12.9%)	1 (0.6%)
頭痛	20 (12.9%)	1 (0.6%)	32 (19.6%)	2 (1.2%)
悪寒	20 (12.9%)	1 (0.6%)	16 (9.8%)	-
上気道感染	20 (12.9%)	1 (0.6%)	12 (7.4%)	1 (0.6%)
低血圧	20 (12.9%)	3 (1.9%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
そう痒症	19 (12.3%)	1 (0.6%)	11 (6.7%)	-
副鼻腔炎	19 (12.3%)	1 (0.6%)	9 (5.5%)	-
不眠症	18 (11.6%)	-	17 (10.4%)	-
呼吸困難	17 (11.0%)	1 (0.6%)	19 (11.7%)	1 (0.6%)
発疹	16 (10.3%)	-	17 (10.4%)	-
貧血	15 (9.7%)	10 (6.5%)	22 (13.5%)	16 (9.8%)
体重減少	6 (3.9%)	-	17 (10.4%)	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」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。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aegrdp10_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:07　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aegrdp10_foly_297_SE を再掲]

2.5.5.3　死亡

2.5.5.3.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

データカットオフ（2016年1月31日）時点の未治療 FL 患者の死亡例は G–化学療法群が35/595 例（5.9%），R–化学療法群が46/597 例（7.7%）であった。死亡例の一覧を表2.7.4.7.2.1.1-1に示した。

その内，病勢進行による死亡は，G–化学療法群が12/595例（2.0%），R–化学療法群が22/597例（3.7%）であった。有害事象による死亡は，G–化学療法群が23/595例（3.9%），R–化学療法群が20/597例（3.4%）であり，両群で同程度であった。

いずれかの群で1%以上に認められた死亡に至った有害事象の器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症」で G–化学療法群10/595例（1.7%），R–化学療法群2/597例（0.3%）に認められ，「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）」で G–化学療法群6/595例（1.0%），R–化学療法群5/597例（0.8%）であった。また，いずれかの群で2

例以上に認められた死亡に至った有害事象は，心原性ショック G–化学療法群2/595例（0.3%），R–化学療法群0/597例（0.0%），肺炎 G–化学療法群4/595例（0.7%），R–化学療法群1/597例（0.2%）であった。

2.5.5.3.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

データカットオフ時（2014年9月1日）のリツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の死亡は，G–B 療法群25/155例（16.1%），Benda 群36/163例（22.1%）であった。リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者の死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.2-1に示した。

最も多かった死亡理由は，両群とも病勢進行であり，内訳は G–B 療法群17/155例（11.0%），Benda 群26/163例（16.0%）であった。両群とも病勢の進行以外の死亡理由はすべて有害事象であり，内訳は，G–B 療法群8/155例（5.2%），Benda 群10/163例（6.1%）であり，両群で同程度であった。

いずれかの群で1%以上に認められた死亡に至った有害事象の器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症」で G–B 療法群3/155例（1.9%），Benda 群5/163例（3.1%）に認められ，「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）」で G–B 療法群2/155例（1.3%），Benda 群3/163例（1.8%）であった。また，いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至った有害事象は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のみであり，G–B 療法群0/155例（0.0%），Benda 群2/163例（1.2%）であった。

2.5.5.4　その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者の重篤な有害事象は，G–化学療法群の274/595例（46.1%），R–化学療法群の238/597例（39.9%）に認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，G–化学療法群の152/595例（25.5%），R–化学療法群の122/597例（20.4%）に認められた。

いずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，肺炎29/595例（4.9%）及び25/597例（4.2%），発熱性好中球減少症29/595例（4.9%）及び19/597例（3.2%），注入に伴う反応27/595例（4.5%）及び11/597例（1.8%），好中球減少症22/595例（3.7%）及び25/597例（4.2%），発熱18/595例（3.0%）及び17/597例（2.8%）であった。G–化学療法群で R–化学療法群より2%以上高く認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応のみであった。

2.5.5.4.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，重篤な有害事象は，G–B 療法群54/155例（34.8%），Benda 群52/163例（31.9%）に認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，G–B 療法群28/155例（18.1%），Benda 群29/163例（17.8%）に認められた。

いずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，発熱性好中球減少症6/155例（3.9%）及び4/163例（2.5%），好中球減少症6/155例（3.9%）及び0/163例（0.0%），注入に伴う反応5/155例（3.2%）及び2/163例（1.2%），敗血症4/155例（2.6%）及び5/163例（3.1%），肺炎3/155例（1.9%）及び7/163例（4.3%）であった。

Benda 群と比べ，G–B 療法群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は，好中球減少症，注入に伴う反応であった。

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.5.1　試験治療の中止に至った有害事象

2.5.5.5.1.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，いずれかの抗体（本剤あるいはリツキシマブ）の投与中止に至った有害

事象は，G–化学療法群72/595例（12.1%），R–化学療法群62/597例（10.4%）であり，いずれかの抗体の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群50/595例（8.4%），R–化学療法群44/597例（7.4%）であった。両群間で違いはなかった。いずれかの群で0.5%（3例）以上に認められたいずれかの抗体の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，好中球減少症12/595例（2.0%）及び11/597例（1.8%），肺炎8/595例（1.3%）及び3/597例（0.5%），注入に伴う反応4/595例（0.7%）及び0/597例（0.0%），下気道感染4/595例（0.7%）及び3/597例（0.5%），気管支炎3/595例（0.5%）及び0/597例（0.0%），下痢3/595例（0.5%）及び0/597例（0.0%）であった。両群間に違いは認められなかった。

未治療 FL 患者で，いずれかの治験薬（本剤，リツキシマブあるいはいずれかの化学療法）の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群97/595例（16.3%），R–化学療法群85/597例（14.2%）であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群75/595例（12.6%），R–化学療法群65/597例（10.9%）であった。両群間で違いはなかった。いずれかの群で0.5%（3例）以上に認められた，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，好中球減少症13/595例（2.2%）及び12/597例（2.0%），肺炎9/595例（1.5%）及び3/597例（0.5%），末梢性感覚ニューロパチー6/595例（1.0%）及び8/597例（1.3%），錯感覚5/595例（0.8%）及び2/597例（0.3%），末梢性ニューロパチー4/595例（0.7%）及び3/597例（0.5%），下気道感染4/595例（0.7%）及び3/597例（0.5%），注入に伴う反応4/595例（0.7%）及び1/597例（0.2%），上気道感染3/595例（0.5%）及び1/597例（0.2%），気管支炎3/595例（0.5%）及び0/597例（0.0%），発熱性好中球減少症3/595例（0.5%）及び1/597例（0.2%），下痢3/595例（0.5%）及び0/597例（0.0%），多発ニューロパチー2/595例（0.3%）及び4/597例（0.7%），肺感染1/595例（0.2%）及び3/597例（0.5%）であった。両群間に違いは認められなかった。

2.5.5.5.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，本剤の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群で18/155例（11.6%）に認められた。本剤の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群で14/155例（9.0%）に認められた。1.9%（3例）以上に認められた本剤の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群で血小板減少症3/155例（1.9%），好中球減少症3/155例（1.9%），注入に伴う反応3/155例（1.9%）であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群では25/155例（16.1%），Benda 群では27/163例（16.6%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係の否定できない有害事象は，G–B 療法群では21/155例（13.5%），Benda 群では21/163例（12.9%）に認められた。

いずれかの群で1.9%（3例）以上に認められた，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，血小板減少症6/155例（3.9%）及び12/163例（7.4%），好中球減少症6/155例（3.9%）及び4/163例（2.5%），注入に伴う反応3/155例（1.9%）及び2/163例（1.2%）であった。両群間に違いは認められなかった。

2.5.5.5.2 治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象

2.5.5.5.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，いずれかの抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群389/595例（65.4%），R–化学療法群329/597例（55.1%）に認められ，いずれかの抗体の休薬に至った因果関係の否定できない有害事象は，G–化学療法群343/595例（57.6%），R–化学療法群290/597例（48.6%）に認められた。いずれかの抗体の休薬に至った有害事象の発現率は R–化学療法群に比べて G–化学療法群で高い傾向を示した。いずれかの群で10%以上に認められた，いずれ

かの抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応224/595例（37.6%）及び182/597例（30.5%），好中球減少症160/595例（26.9%）及び103/597例（17.3%），悪寒64/595例（10.8%）及び25/597例（4.2%）であった。

未治療 FL 患者で，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–化学療法群419/595例（70.4%），R–化学療法群365/597例（61.1%）に認められた。いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の発現率は R–化学療法群に比べて G–化学療法群で高い傾向を示した。いずれかの群で10%以上に認められた，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応229/595例（38.5%）及び185/597例（31.0%），好中球減少症170/595例（28.6%）及び114/597例（19.1%），悪寒65/595例（10.9%）及び25/597例（4.2%）であった。

2.5.5.5.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，本剤の休薬に至った有害事象は，G–B 療法群89/155例（57.4%）に認められ，本剤の休薬に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群80/155例（51.6%）に認められた。10%以上に認められた，本剤の休薬に至った有害事象は，好中球減少症36/155例（23.2%），注入に伴う反応36/155例（23.2%），血小板減少症19/155例（12.3%）であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群91/155例（58.7%），Benda 群67/163例（41.1%）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群82/155例（52.9%），Benda 群62/163例（38.0%）に認められた。いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の発現率は Benda 群に比べて G–B 療法群で高い傾向を示した。いずれかの群で10%以上に認められた，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，好中球減少症36/155例（23.2%）及び28/163例（17.2%），注入に伴う反応40/163例（25.8%）及び9/155例（5.5%），血小板減少症20/155例（12.9%）及び29/163例（17.8%）であった。

2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤に起因する特徴的な有害事象として知られている IRR，腫瘍崩壊症候群（TLS），血小板減少症，好中球減少症，感染症，B 型肝炎ウイルスの再活性化，消化管穿孔，心臓障害及び二次性悪性腫瘍について評価した。

2.5.5.6.1 IRR

BO21223試験，GAO4753g 試験では，投与中又は投与終了後24時間以内に発現した有害事象の内，治験薬（本剤に限らない）との因果関係が否定できないものを IRR の症状と定義し，集計した。

2.5.5.6.1.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，IRR は G–化学療法群に406/595例（68.2%），R–化学療法群に349/597例（58.5%）認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，注入に伴う反応351/595例（59.0%）及び291/597例（48.7%），悪心144/595例（24.2%）及び115/597例（19.3%），悪寒89/595例（15.0%）及び41/597例（6.9%），発熱81/595例（13.6%）及び33/597例（5.5%），嘔吐62/595例（10.4%）及び45/597例（7.5%），頭痛50/595例（8.4%）及び25/597例（4.2%），呼吸困難45/595例（7.6%）及び28/597例（4.7%），疲労40/595例（6.7%）及び41/597例（6.9%），潮紅32/595例（5.4%）及び22/597例（3.7%），便秘31/595例（5.2%）及び19/597例（3.2%），そう痒症23/595例（3.9%）及び

35/597例（5.9%），発疹23/595例（3.9%）及び33/597例（5.5%），咽喉刺激感21/595例（3.5%）及び30/597例（5.0%）であった。

G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の IRR が110/595例（18.5%）及び115/597例（19.3%），Grade 2の IRR が222/595例（37.3%）及び194/597例（32.5%）に認められた。Grade 3以上の IRR が74/595例（12.4%）及び40/597例（6.7%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の IRR は認められなかった。重篤な IRR は，G–化学療法群に33/595例（5.5%），R–化学療法群に14/597例（2.3%）であった。IRR を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で7/406例（1.7%），R–化学療法群で1/349例（0.3%）であり，両群ともに少なかった。

サイクル別の IRR の発現状況では，両群ともサイクル1で最も多く発現し，G–化学療法群では356/595例（59.8%），R–化学療法群は260/597例（43.6%）に認められた。サイクル2以降は，両群とも IRR の発現頻度は低下した。

また，サイクル別の Grade 3以上の IRR の発現状況は，両群ともサイクル1で最も多く発現し，G–化学療法群では112/595例（18.8%），R–化学療法群は45/597例（7.5%）に認められた。サイクル2以降は，両群とも Grade 3以上の IRR の発現頻度は低下した。

2.5.5.6.1.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，IRR は G–B 療法群で108/155例（69.7%），Benda 群で108/163例（66.3%）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群でそれぞれ，注入に伴う反応103/155例（66.5%）及び99/163例（60.7%），悪心56/155例（36.1%）及び74/163例（45.4%），疲労34/155例（21.9%）及び17/163例（10.4%），発熱18/155例（11.6%）及び9/163例（5.5%），嘔吐17/155例（11.0%）及び21/163例（12.9%），低血圧17/155例（11.0%）及び1/163例（0.6%），悪寒14/155例（9.0%）及び9/163例（5.5%），下痢12/155例（7.7%）及び10/163例（6.1%），頭痛11/155例（7.1%）及び11/163例（6.7%），呼吸困難9/155例（5.8%）及び3/163例（1.8%），無力症8/155例（5.2%）及び7/163例（4.3%）であった。

G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の IRR が42/155例（27.1%）及び48/163例（29.4%），Grade 2の IRR が49/155例（31.6%）及び50/163例（30.7%）に認められた。Grade 3以上の IRR が17/155例（11.0%）及び10/163例（6.1%）に認められたが，Grade 5の IRR は認められなかった。重篤な IRR は，G–B 療法群に7/155例（4.5%），Benda 群に2/163例（1.2%）であった。IRR を発現し，有害事象の発現によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–B 療法群で3/108例（2.8%），Benda 群で2/108例（1.9%）と少なかった。

サイクル別の IRR の発現状況では，両群ともサイクル1で最も多く発現し，G–B 療法群では88/155例（56.8%），Benda 群では76/163例（46.6%）に認められた。サイクル2以降は，両群とも IRR の発現頻度は低下した。

また，サイクル別の Grade 3以上の IRR の発現状況は，G–B 療法群ではサイクル1で最も多く発現し，15/155例（9.7%）認められ，Benda 群ではサイクル2で最も多く発現し，5/163例（3.2%）認められた。最高の発現率を示したサイクル以降は，両群とも Grade 3以上の IRR の発現頻度は低下した。

2.5.5.6.2　腫瘍崩壊症候群（TLS）

BO21223試験，GAO4753g 試験では，SOC「代謝および栄養障害」の PT「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象と定義した。

2.5.5.6.2.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，TLS は G–化学療法群に6/595例（1.0%），R–化学療法群に3/597例（0.5%）

に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 3の TLS が5/595例（0.8%）及び3/597例（0.5%），Grade 4の TLS が1/595例（0.2%）及び0/597例（0.0%）に認められた。Grade 1，Grade 2及び Grade 5の TLS は認められなかった。全例，導入療法期間のサイクル1で発現し，重篤な TLS は，G–化学療法群に3/595例（0.5%），R–化学療法群に1/597例（0.2%）であった。すべての TLS は適切な処置により7日以内に回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。

2.5.5.6.2.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，TLS は，G–B 療法群に1/155例（0.6%），Benda 群2/163例（1.2%）に認められた。3例とも導入療法期間のサイクル1で発現し，Benda 群の2例は重篤な有害事象と判断された。G–B 療法群の1例と Benda 群の1例は Grade 3の TLS であったが，適切な処置により数日間で回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。Benda 群の他の1例は，TLS 発現後病勢進行が認められ，その後死亡した。死亡理由は TLS と中枢神経へのリンパ腫転移と考えられたが，TLS とベンダムスチンとの因果関係は否定された。

2.5.5.6.3　血小板減少症

BO21223試験，GAO4753g 試験では，血小板減少症は，MedDRA 標準検索式「造血障害による血小板減少症（Haematopoietic Thrombocytopenia）」（狭域）に従って定義し，臨床検査値は考慮していない。急性血小板減少症は，同様の MedDRA 標準検索式を用い，治験薬投与後24時間以内に発現した事象と定義した。

また，血小板減少症に関連する主なリスクと考えられる出血事象は，MedDRA 標準検索式「出血性脳血管障害」，「出血用語（臨床検査用語）」及び「出血用語（臨床検査用語を除く）」（いずれも狭域）を用いて集計した。なお，血小板減少症と出血性事象との明確な関連性は確立されていない。

2.5.5.6.3.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，血小板減少症は，G–化学療法群で68/595例（11.4%），R–化学療法群で45/597例（7.5%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の血小板減少症が15/595例（2.5%）及び16/597例（2.7%），Grade 2の血小板減少症が17/595例（2.9%）及び13/597例（2.2%）に認められた。Grade 3以上の血小板減少症が36/595例（6.1%）及び16/597例（2.7%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の血小板減少症は認められなかった。重篤な血小板減少症は，G–化学療法群に4/595例（0.7%），R–化学療法群に1/597例（0.2%）であった。血小板減少症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で2/68例（2.9%），R–化学療法群で1/45例（2.2%）であり，両群ともに少なかった。

未治療 FL 患者で，急性血小板減少症は，G–化学療法群でのみ7/595例（1.2%）に認められた。G–化学療法群で認められた急性血小板減少症は，Grade 2の血小板減少症が2/595例（0.3%），Grade 3以上の血小板減少症が5/595例（0.8%）に認められたが，いずれの群でも Grade 1及び Grade 5の血小板減少症は認められなかった。重篤な急性血小板減少症は，G–化学療法群に2/595例（0.3%）であった。急性血小板減少症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は認められなかった。

未治療 FL 患者で，出血事象は G–化学療法群で57/595例（9.6%），R–化学療法群で62/597例（10.4%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の出血事象が44/595例（7.4%）及び43/597例（7.2%），Grade 2の出血事象が8/595例（1.3%）及び12/597例（2.0%）に認められた。Grade 3以上の出血事象が5/595例（0.8%）及び7/597例（1.2%）に認められた。Grade 5の出血事象は2/595例（0.3%）及び2/597例（0.3%）に認められた。死亡に至っ

た事象は，G–化学療法群の2例は胃出血及び上部消化管出血であり，いずれの事象も治験薬との因果関係はありと判断された。R–化学療法群の2例は，脳血腫及び脳血管発作による死亡であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な出血事象は，G–化学療法群に6/595例（1.0%），R–化学療法群に5/597例（0.8%）であった。出血事象を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で0/57例（0.0%），R–化学療法群で1/62例（1.6%）であり，両群ともに少なかった。

2.5.5.6.3.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，血小板減少症は，G–B 療法群の24/155例（15.5%），Benda 群の37/163例（22.7%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の血小板減少症が3/155例（1.9%）及び2/163例（1.2%），Grade 2の血小板減少症が4/155例（2.6%）及び10/163例（6.1%）に認められた。Grade 3以上の血小板減少症が17/155例（11.0%）及び25/163例（15.3%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の血小板減少症は認められなかった。重篤な事象は G–B 療法群のみに，3/155例（1.9%）認められた。血小板減少症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–B 療法群の6/24例（25.0%），Benda 群の12/37例（32.4%）であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，急性血小板減少症は，G–B 療法群の1/155例（0.6%）のみに認められた。本事象は Grade 3であり，重篤な有害事象と判断され，本剤の休薬に至ったが，治療を要さずに回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，出血事象は，G–B 療法群の17/155例（11.0%），Benda 群の18/163例（11.0%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の出血事象が9/155例（5.8%）及び11/163例（6.7%），Grade 2の出血事象が2/155例（1.3%）及び3/163例（1.8%）に認められた。Grade 3以上の出血事象が6/155例（3.9%）及び4/163例（2.5%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の出血事象は認められなかった。重篤な出血事象は，G–B 療法群で3/155例（1.9%），Benda 群で2/163例（1.2%）に認められた。出血事象を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は Benda 群の1/18例（5.6%）のみであった。

2.5.5.6.4　好中球減少症

BO21223試験，GAO4753g 試験では，好中球減少症は Roche 社標準有害事象用語分類「好中球減少症」（5.3.5.1-1 l_aegt_223_ALL）に従って定義し，検査値ではなく報告された有害事象によって評価した。また，遷延性好中球減少症は，いずれかの抗体の最終投与直前の来院時の好中球数が1.0 × 10^9/L より低く，いずれかの抗体の最終投与後24日～41日の期間に回復が認められないもの，遅発性好中球減少症は，いずれかの抗体の直前の来院時の好中球数が正常範囲である1.0 × 10^9/L 以上で，いずれかの抗体の最終投与後24日～200日の期間に好中球数が1.0 × 10^9/L より低下したものと定義した。

2.5.5.6.4.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，好中球減少症は，G–化学療法群で301/595例（50.6%），R–化学療法群で269/597例（45.1%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の好中球減少症が9/595例（1.5%）及び9/597例（1.5%），Grade 2の好中球減少症が19/595例（3.2%）及び24/597例（4.0%）に認められた。Grade 3以上の好中球減少症が273/595例（45.9%）及び236/597例（39.5%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の好中球減少症は認められなかった。重篤な好中球減少症は，G–化学療法群に50/595例（8.4%），R–化学療法群に44/597例（7.4%）であった。好中球減少症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で15/301例（5.0%），R–化学療法群で14/269例（5.2%）であっ

た。

未治療 FL 患者で，遷延性好中球減少症は，G–化学療法群で5/533例（0.9%），R–化学療法群で3/537例（0.6%）に認められた。いずれかの抗体の最終投与から好中球減少症が継続して認められた日数の中央値（最小値–最大値）は，G–化学療法群で33.0日（28日–41日），R–化学療法群で34.0日（28日–35日）であった。遅発性好中球減少症は，G–化学療法群で21/533例（3.9%），R–化学療法群で22/537例（4.1%）に認められた。最終投与から発症までの日数の中央値（最小値–最大値）は，G–化学療法群で47.0日（27日–179日），R–化学療法群で49.5日（28日–140日）であった。

2.5.5.6.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，好中球減少症は，G–B 療法群で57/155例（36.8%），Benda 群で45/163例（27.6%）に認められた。Grade 1の好中球減少症は認められず，Grade 2の好中球減少症は，G–B 療法群で3/155例（1.9%）及び Benda 群で3/163例（1.8%）に認められ，Grade 3以上の好中球減少症は，G–B 療法群で54/155例（34.8%），Benda 群で42/163例（25.8%）に認められた。Grade 5の好中球減少症は，G–B 療法群で1/155例（0.6%），Benda 群で1/163例（0.6%）に認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係はありと判断された。重篤な事象は，G–B 療法群で13/155例（8.4%），Benda 群で5/163例（3.1%）に発現し，G–B 療法群で多く認められた。好中球減少症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群で6/57例（10.5%），Benda 群で4/45例（8.9%）であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，遷延性好中球減少症は，G–B 療法群に3/155例（1.9%）で認められ，遅発性好中球減少症は G–B 療法群に11/155例（7.1%）で認められた。遅発性好中球減少症を発現した G–B 療法群の1例は，敗血症により死亡に至ったが，疾患進行によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6.5 感染症

BO21223試験，GAO4753g 試験では，感染症は，SOC「感染症および寄生虫症」に属するすべての PT と定義した。なお，進行性多巣性白質脳症（PML）は潜伏感染している JC ウイルスが再活性化することで発症する致死性の疾患であり，SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる。

2.5.5.6.5.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，感染症は，G–化学療法群で460/595例（77.3%），R–化学療法群で418/597例（70.0%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の感染症が81/595例（13.6%）及び90/597例（15.1%），Grade 2の感染症が260/595例（43.7%）及び235/597例（39.4%）に認められ，Grade 3以上の感染症が119/595例（20.0%）及び93/597例（16.6%）に認められた。Grade 5の感染症は，G–化学療法群で10/595例（1.7%），R–化学療法群で2/597例（0.3%）に認められた。重篤な感染症は，G–化学療法群に108/595例（18.2%），R–化学療法群に86/597例（14.4%）であった。感染症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で28/460例（6.1%），R–化学療法群で19/418例（4.5%）であった。また，PML は，いずれの群でも認められなかった。

2.5.5.6.5.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，感染症は，G–B 療法群に98/155例（63.2%），Benda 群に90/163例（55.2%）認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の感染症が25/155例（16.1%）及び16/163例（9.8%），Grade 2の感染症が52/155例（33.5%）及び45/163例（27.6%）に認められ，Grade 3以上の感染症が21/155例（13.5%）及び29/163例（17.8%）に認

められた。Grade 5の感染症は，G–B 療法群で3/155例（1.9%），Benda 群で5/163例（3.1%）に認められた。重篤な感染症は，G–B 療法群の19/155例（12.3%），Benda 群の26/163例（16.0%）に認められた。感染症を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群の3/98例（3.1%），Benda 群の6/90例（6.7%）であった。また，PML は，いずれの群でも認められなかった。

2.5.5.6.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化

B 型肝炎ウイルスの再活性化は，BO21223試験では，治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が 100 IU/mL を超えた場合，治験責任医師が治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象及び緊急報告を要する非重篤な有害事象と判断した場合のいずれかが満たされた場合と定義し，GAO4753g 試験では，治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が100 IU/mL を超えた場合と定義した。

2.5.5.6.6.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，B 型肝炎ウイルスの再活性化の定義に合致した患者は，G–化学療法群で3/29例（10.3%），R–化学療法群で3/53例（13.2%）であった。いずれも有害事象として報告され，G–化学療法群の3例の有害事象はいずれも Grade 1であり，R–化学療法群の有害事象は，Grade 1，Grade 2，Grade 3が各1例であった。

2.5.5.6.6.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，B 型肝炎ウイルスの再活性化の定義に合致した患者は，G–B 療法群1例，Benda 群2例の計3例であった。有害事象として報告されたのは Benda 群の1例のみであった。Benda 群の1例に報告された B 型肝炎ウイルスの再活性化は重篤な事象と判断され，治験薬との因果関係はありと判断されたが，適切な治療を受けた後に回復した。

2.5.5.6.7 消化管穿孔

BO21223試験，GAO4753g 試験では，消化管穿孔は，MedDRA 標準検索式（SMQ）「消化管穿孔」（狭域）に従って定義した。

2.5.5.6.7.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，消化管穿孔は，G–化学療法群で4/595例（0.7%），R–化学療法群で3/597例（0.5%）に認められた。G–化学療法群の4例は，Grade 2が1/595例（0.2%），Grade 3が2/595例（0.3%），Grade 4が1/595例（0.2%）であった。R–化学療法群の3例はいずれも Grade 2であった。重篤な事象は G–化学療法群のみ，3/595例（0.5%）に認められた。消化管穿孔を発現した G–化学療法群の2/4例（50.0%）は本剤の投与を休薬したが，R–化学療法群はいずれの治験薬の休薬若しくは用量変更をしなかった。G–化学療法群3/4例（75.0%）及び R–化学療法群3/3例（100.0%）は有害事象に対する適切な処置を受けた。消化管穿孔を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は認められなかった。

2.5.5.6.7.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，消化管穿孔は，G–B 療法群のみに1/155例（0.6%）認められた。この1例の重症度は Grade 3で，重篤な事象であった。抗体投与を休薬し，治療をすることで回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。

2.5.5.6.8 心臓障害

BO21223試験，GAO4753g 試験では，心臓障害は，SOC「心臓障害」に属するすべての PT

と定義した。

2.5.5.6.8.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，心臓障害は，G–化学療法群の78/595例（13.1%），R–化学療法群の58/597例（9.7%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の心臓障害が33/595例（5.5%）及び27/597例（4.5%），Grade 2の心臓障害が23/595例（3.9%）及び14/597例（2.3%）に認められ，Grade 3以上の心臓障害が22/595例（3.7%）及び17/597例（2.8%）に認められた。Grade 5の心臓障害は，G–化学療法群で2/595例（0.3%），R–化学療法群で2/597例（0.3%）に認められた。重篤な心臓障害は，G–化学療法群に26/595例（4.4%），R–化学療法群に12/597例（2.0%）であった。心臓障害を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で2/78例（2.6%），R–化学療法群で1/58例（1.7%）であった。

心臓障害として集計された事象の中には，IRR の徴候・症状も含まれており，IRR の徴候・症状を除いた事象は，G–化学療法群の57/595例（9.6%），R–化学療法群の49/597例（8.2%）であった。

2.5.5.6.8.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，心臓障害は，G–B 療法群で19/155例（12.3%），Benda 群で8/163例（4.9%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の心臓障害が6/155例（3.9%）及び4/163例（2.5%），Grade 2の心臓障害が5/155例（3.2%）及び2/163例（1.2%）に認められた。Grade 3以上の心臓障害が8/155例（5.2%）及び2/163例（1.2%）に認められたが，Grade 5の心臓障害は認められなかった。重篤な心臓障害は，G–B 療法群に6/155例（3.9%），Benda 群に2/163例（1.2%）であった。心臓障害を発現し，有害事象の発現によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–B 療法群のみで1/19例（5.3%）であった。

2.5.5.6.9 二次性悪性腫瘍

BO21223試験，GAO4753g 試験では，二次性悪性腫瘍は，治療開始後6カ月以降に発現した SOC「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）」に属するすべての PT と定義した。

2.5.5.6.9.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者で，二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群の62/595例（10.4%），R–化学療法群の42/597例（7.0%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の二次性悪性腫瘍が17/595例（2.9%）及び12/597例（2.0%），Grade 2の二次性悪性腫瘍が15/595例（2.5%）及び13/597例（2.2%）に認められ，Grade 3以上の二次性悪性腫瘍が30/595例（5.0%）及び17/597例（2.8%）に認められた。Grade 5の二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群6/595例（1.0%），R–化学療法群5/597例（0.8%）に認められた。重篤な二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群に34/595例（5.7%），R–化学療法群に18/597例（3.0%）であった。二次性悪性腫瘍を発現し，有害事象によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–化学療法群で13/62例（21.0%），R–化学療法群で7/42例（16.7%）であった。

2.5.5.6.9.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者で，二次性悪性腫瘍は，G–B 療法群の10/155例（6.5%），Benda 群の9/163例（5.5%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の二次性悪性腫瘍が4/155例（2.6%）及び0/163例（0.0%），Grade 2の二次性悪性腫瘍が3/155例（1.9%）及び2/163例（1.2%），Grade 3以上の二次性悪性腫瘍が3/155例（1.9%）及び7/163例

（4.3%）に認められた。Grade 5の二次性悪性腫瘍は1/155例（0.6%）及び2/163例（1.2%）であった。重篤な二次性悪性腫瘍は，G–B 療法群に4/155例（2.6%），Benda 群に7/163例（4.3%）であった。二次性悪性腫瘍を発現し，有害事象の発現によっていずれかの治験薬の中止に至った患者は，G–B 療法群のみで2/10例（20.0%）であった。

2.5.5.7 日本人患者の安全性

本剤を日本人に投与した際の安全性は，BO21223試験の日本人患者，JO29737試験（国内第 II 相臨床試験）及び JO21900試験（国内第 I 相臨床試験）の成績に基づいて評価し，BO21005試験（国際共同第 III 相臨床試験）の日本人患者の成績は参考資料とした。4つの試験で認められた有害事象の傾向は一貫していた（2.7.4.2.1.8）。

BO21223試験の FL 患者の安全性解析対象集団及びその中の日本人患者の安全性関連情報の概要を表 2.5.5.7-1に示す。安全性情報の概要は日本人患者と全患者で類似していた。

表 2.5.5.7-1　安全性関連情報の概要（BO21223試験，FL 患者）

集団	全集団		日本人集団	
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 595)	R–化学療法群 (n = 597)	G–化学療法群 (n = 65)	R–化学療法群 (n = 58)
有害事象	592 (99.5%)	587 (98.3%)	65 (100.0%)	58 (100.0%)
因果関係が否定できない有害事象	564 (94.8%)	547 (91.6%)	65 (100.0%)	58 (100.0%)
死亡	35 (5.9%)	46 (7.7%)	2 (3.1%)	1 (1.7%)
死亡に至った有害事象	24 (4.0%)	20 (3.4%)	1 (1.5%)	0
Grade 3以上の有害事象	444 (74.6%)	405 (67.8%)	63 (96.9%)	52 (89.7%)
重篤な有害事象	274 (46.1%)	238 (39.9%)	23 (35.4%)	13 (22.4%)
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	97 (16.3%)	85 (14.2%)	11 (16.9%)	11 (19.0%)

[5.3.5.1-1-1 Table 40，5.3.5.1-2 t_ae_osafe_emerge_foly_JP_223_SE を改変]

BO21223試験の FL 患者のいずれかの群で30%以上に認められた有害事象を表 2.5.5.7-2に示した。日本人以外集団と日本人集団で認められる有害事象は類似しており，日本人集団でのみ認められる特筆すべき有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.7-2　いずれかの群において30%以上発現が認められた有害事象（BO21223試験，FL 患者）

集団	日本人以外集団		日本人集団	
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 530)	R–化学療法群 (n = 539)	G–化学療法群 (n = 65)	R–化学療法群 (n =58)
好中球減少症	229 (43.2%)	214 (39.7%)	60 (92.3%)	46 (79.3%)
注入に伴う反応	306 (57.7%)	256 (47.5%)	45 (69.2%)	36 (62.1%)
便秘	165 (31.1%)	152 (28.2%)	45 (69.2%)	36 (62.1%)
脱毛症	42 (7.9%)	36 (6.7%)	38 (58.5%)	32 (55.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (3.4%)	12 (2.2%)	31 (47.7%)	30 (51.7%)
悪心	250 (47.2%)	242 (44.9%)	29 (44.6%)	36 (62.1%)
発熱	135 (25.5%)	104 (19.3%)	29 (44.6%)	23 (39.7%)
鼻咽頭炎	75 (14.2%)	85 (15.8%)	27 (41.5%)	24 (41.4%)
不眠症	64 (12.1%)	52 (9.6%)	22 (33.8%)	19 (32.8%)
口内炎	29 (5.5%)	28 (5.2%)	21 (32.3%)	18 (31.0%)
食欲減退	50 (9.4%)	51 (9.5%)	19 (29.2%)	23 (39.7%)
背部痛	64 (12.1%)	78 (14.5%)	15 (23.1%)	18 (31.0%)
疲労	205 (38.7%)	202 (37.5%)	9 (13.8%)	16 (27.6%)

[5.3.5.1-2 saerace_foly_223_SE を改変]

BO21223試験の FL 患者のいずれかの群で10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.5.5.7-3に示した。日本人以外集団と日本人集団で認められる Grade 3以上の有害事象は類似していた。

表 2.5.5.7-3　いずれかの群において10%以上発現が認められたの Grade 3以上の有害事象
（BO21223試験，FL 患者）

集団	日本人以外集団		日本人集団	
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 530)	R–化学療法群 (n = 539)	G–化学療法群 (n = 65)	R–化学療法群 (n = 58)
好中球減少症	202 (38.1%)	180 (33.4%)	59 (90.8%)	46 (79.3%)
白血球減少症	37 (7.0%)	43 (8.0%)	14 (21.5%)	7 (12.1%)
発熱性好中球減少症	28 (5.3%)	23 (4.3%)	13 (20.0%)	6 (10.3%)

[5.3.5.1-2 saerace_foly_223_SE を改変]

BO21223試験の未治療 FL 患者の G–化学療法群において，日本人以外の集団に比べて日本人集団で20%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症で，日本人集団及び日本人以外集団でそれぞれ59/65例（90.8%）及び202/530例（38.1%）であった。好中球減少症は，R–化学療法群においても日本人集団で46/58例（79.3%）であり，日本人以外集団180/539例（33.4%）に比べて高い傾向を示した。しかしながら，Roche 社標準有害事象用語分類「好中球減少症」による集計において，日本人集団のいずれの群でも死亡に至った好中球減少症は認められず，日本人集団の重篤な好中球減少症の発現率（G–化学療法群で4/65例（6.2%），R–化学療法群で2/58（3.4%））は，全集団の発現率（G–化学療法群で50/595例（8.4%），R–化学療法群で44/597例（7.4%））より低かった。また，日本人集団の好中球減少症を発現し，有害事象によりいずれかの治験薬の中止に至った有害事象の発現率（G–化学療法群で2/65例（3.3%），R–化学療法群で1/58（2.2%））は，発現率（G–化学療法群で15/301例（5.0%），R–化学療法群で14/269例（5.2%））より低かった。

以上の結果から，日本人と日本人以外の人種において，人種差を起因とする新たな懸念すべき安全性の徴候はないと考えられる。

2.5.5.8　未治療患者と再発・治療抵抗性患者の安全性

未治療患者に投与した際の安全性は，BO21223試験の他に BO21000試験（海外第 Ib 相臨床試験）の未治療患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。これらの2試験の安全性の傾向は一貫していた。

また，再発・治療抵抗性患者に投与した際の安全性は，GAO4753g 試験の他に，BO21000試験の再発・治療抵抗性患者を対象としたパートの成績及び BO20999試験（海外第 I/II 相臨床試験）の第 II 相試験部分の内 iNHL 患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。これらの3試験の安全性の傾向は一貫していた。

未治療患者を対象とした BO21223試験とリツキシマブ抵抗性患者を対象とした GAO4753g の安全性情報の概要を表 2.5.5.8-1に示し，いずれかの群で発現率30%以上の全 Grade と Grade 3以上の有害事象を表 2.5.5.8-2に示す。BO21223試験の G–化学療法群で化学療法としてベンダムスチンを併用した群（G–B 療法群，GAO5753g 試験の G–B 療法群と用法・用量は同じ）と GAO4753g 試験の G–B 療法群の安全性情報の傾向及び有害事象の傾向は類似していた。

未治療患者の安全性プロファイルと再発・治療抵抗性患者の安全性プロファイルにおいて，それぞれの安全性情報の傾向は類似しており，新たなシグナルは認められなかった。

表 2.5.5.8-1　安全性情報の概要（BO21223試験と GAO4753g 試験の比較）

試験	BO21223試験		GAO4753g 試験
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 595)	G–B 療法群 (n = 338)	G–B 療法群 (n = 155)
組織型	FL 患者	FL 患者	FL 患者
有害事象	592 (99.5%)	337 (99.7%)	154 (99.4%)
因果関係が否定できない有害事象	564 (94.8%)	317 (93.8%)	148 (95.5%)
死亡	35 (5.9%)	26 (7.7%)	25 (16.1%)
死亡に至った有害事象	24 (4.0%)	20 (5.9%)	8 (5.2%)
Grade 3以上の有害事象	444 (74.6%)	231 (68.3%)	102 (65.8%)
重篤な有害事象	274 (46.1%)	171 (50.6%)	54 (34.8%)
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	97 (16.3%)	52 (15.4%)	25 (16.1%)

[5.3.5.1-1-1 Table 40，Table 67，5.3.5.1-3-1 t_ae_osafe_emerge_foly_297_SE，t_ae_byterm_emerge_gr345_foly_297_SE を改変]

表 2.5.5.8-2　いずれかの群で発現率30%以上の全 Grade と Grade 3以上の有害事象（BO21223試験と GAO4753g の比較）

	BO21223試験				GAO4753g 試験	
	G–化学療法群 (n = 595)		G–B 療法群 (n = 338)		G–B 療法群 (n =155)	
	FL 患者		FL 患者		FL 患者	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
注入に伴う反応	351 (59.0%)	40 (6.7%)	197 (58.3%)	18 (5.3%)	103 (66.5%)	14 (9.0%)
好中球減少症	289 (48.6%)	261 (43.9%)	116 (34.3%)	99 (29.3%)	53 (34.2%)	50 (32.3%)
悪心	279 (46.9%)	7 (1.2%)	194 (57.4%)	6 (1.8%)	82 (52.9%)	2 (1.3%)
疲労	214 (36.0%)	4 (0.7%)	149 (44.1%)	1 (0.3%)	62 (40.0%)	3 (1.9%)
便秘	210 (35.3%)	3 (0.5%)	111 (32.8%)	-	30 (19.4%)	-

[5.3.5.1-2 aegrdp10_foly_223_SE，5.3.5.1-1-1 t_ae_byphase_emerge_foly_sben_223_SE，5.3.5.1-1-1 t_ae_byphase_emerge_gr345_foly_sben_223_SE，5.3.5.3-1 aegrdp10_foly_297_SE を改変]

2.5.5.9　投与時間短縮投与の安全性

本剤の RI は，初回投与4時間15分，2回目以降3時間15分かけて点滴静注をする投与法であり，SDI は，サイクル1の Day 1に4時間15分，サイクル1の Day 8，Day 15に3時間15分，サイクル2以降は，「IRR 発現の有無，末梢血中リンパ球数により定義される基準（SDI 実施基準）」に合致した患者に90分かけて点滴静注する投与法である。

本剤の SDI を実施した際の安全性は，BO21223試験，JO29737試験及び GAO4915g（海外第 II 相臨床試験）試験の成績に基づいて評価した。

GAO4915g 試験では，本剤の投与時間短縮を検討するために，最初の20例において，IRR 関連の重篤な有害事象が3例以上に認められなかった場合に，以降に登録されたすべての被験者において SDI 実施の可否検討を行うこととした。SDI 実施基準に合致した症例は，サイクル2の Day 1以降は本剤を120分若しくは90分で投与した。SDI で本剤投与を受けた患者を対象として，Grade 3又は4の IRR 関連の有害事象の発現率を検討することにより，本剤を SDI で投与するときの安全性及び忍容性を評価した。いずれの投与方法においても，IRR は最初の投与時に最も多く発現した。また，重篤な有害事象は認められなかった。GAO4915g 試験において，投

与時間の短縮による IRR の発現上昇や発現した IRR の重症化は認められなかった（2.7.4.2.1.10.1）。

JO29737試験では，SDI 移行例のサイクル2の Grade 3以上の IRR の発現割合を用いて，本剤の SDI 時の忍容性を検討した。SDI 移行例において，IRR 及び IRR に該当する有害事象の発現頻度，発現時期，重症度は RI 実施例と同様であり，SDI による安全性情報の新たなシグナルは認められなかった。また，事前分布に無情報事前分布を利用して推定した SDI 移行例におけるサイクル2中の Grade 3以上の infusion reaction 発現確率の真値が5%を超える確率を評価した。その結果，SDI 移行例におけるサイクル2中の Grade 3以上の infusion reaction 発現確率は5%を下回っており，本剤の SDI は十分に忍容可能と考えられた（2.7.4.2.1.10.2）。

JO29737試験の SDI 移行例において，IRR に関連すると考えられるサイトカイン及び CPR を評価した。サイトカインは，サイクル1 Day 1の投与中に最高値を示した後，投与2～5時間後にはベースライン値に回復した。また，CRP はサイクル1 Day 15に最高値を示した。サイクル2 Day 1の SDI 後のサイトカイン及び CRP ともに明確な変動を示さなかった。この JO29737試験の SDI 移行例のサイトカインの推移は，同じく日本人を対象として RI を実施した JO21900試験のサイトカインの推移及び外国人対象の RI を実施した BO20999試験及び BO21003試験のサイトカインの推移と同様であった。以上より，本剤のサイトカイン産生機序への作用は，投与時間の違いや民族の違いには影響されないと考えられた。

また，血清中オビヌツズマブ濃度及び薬物動態パラメータは，日本人対象の JO29737試験の SDI 移行例と外国人対象の GAO4915g 試験の SDI 移行例には明確な差異は認められず，本剤の SDI 時の薬物動態には民族差がないと考えられた。（2.7.2.3.1，2.7.2.3.2）

更に，JO29737試験と GAO4915g 試験（DLBCL 対象）の SDI 移行例において発現する有害事象やその割合など，安全性に関わる情報の徴候は類似していること，母集団薬物動態解析により，FL 患者と DLBCL 患者の薬物動態が類似していること（2.7.2.3.5.2）から，GAO4915g の SDI 対象患者と JO29737試験の SDI 対象患者の安全性情報を統合し評価することが可能と判断した。

そこで，GAO4915g と JO29737試験の SDI 対象患者を統合した集団と BO21223試験の RI 対象患者集団において安全性の比較を行った。いずれかの群で10%以上に認められた因果関係別有害事象を表 2.5.5.9-1に，いずれかの群で5%以上に認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象を表 2.5.5.9-2に示す。有害事象や Grade 3以上の有害事象の発現傾向の違いは認められなかった。また，IRR の発現率や発現した事象に傾向の違いは認められなかった。

以上の結果から，SDI 集団と RI 集団の安全性の傾向は類似しており，投与方法を起因とする新たな懸念すべき徴候は認められなかった。

表 2.5.5.9-1　いずれかの群で10%以上に認められた因果関係別有害事象（BO21223試験[RI 集団]，JO29737試験＋GAO4915g 試験[SDI 集団]）

aerelp10_ia2_ind_SE　Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation (BO21223, Induction phase)

Protocol: bo25324/GAO4915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total	682 (97.7%)	110 (100.0%)	645 (92.4%)	108 (98.2%)
注入に伴う反応	415 (59.5%)	60 (54.5%)	415 (59.5%)	59 (53.6%)
悪心	319 (45.7%)	61 (55.5%)	295 (42.3%)	49 (44.5%)
好中球減少症	287 (41.1%)	47 (42.7%)	274 (39.3%)	43 (39.1%)
疲労	232 (33.2%)	38 (34.5%)	186 (26.6%)	32 (29.1%)
便秘	224 (32.1%)	35 (31.8%)	131 (18.8%)	25 (22.7%)
発熱	181 (25.9%)	28 (25.5%)	138 (19.8%)	21 (19.1%)
嘔吐	141 (20.2%)	28 (25.5%)	117 (16.8%)	22 (20.0%)
下痢	139 (19.9%)	28 (25.5%)	73 (10.5%)	17 (15.5%)
悪寒	119 (17.0%)	30 (27.3%)	113 (16.2%)	30 (27.3%)
頭痛	117 (16.8%)	17 (15.5%)	68 (9.7%)	9 (8.2%)
咳嗽	102 (14.6%)	14 (12.7%)	29 (4.2%)	4 (3.6%)
発疹	100 (14.3%)	6 (5.5%)	64 (9.2%)	1 (0.9%)
呼吸困難	99 (14.2%)	27 (24.5%)	70 (10.0%)	14 (12.7%)
不眠症	85 (12.2%)	18 (16.4%)	37 (5.3%)	11 (10.0%)
脱毛症	84 (12.0%)	43 (39.1%)	82 (11.7%)	42 (38.2%)
血小板減少症	80 (11.5%)	6 (5.5%)	70 (10.0%)	6 (5.5%)
食欲減退	77 (11.0%)	26 (23.6%)	64 (9.2%)	22 (20.0%)
そう痒症	75 (10.7%)	6 (5.5%)	47 (6.7%)	3 (2.7%)
口腔咽頭痛	61 (8.7%)	11 (10.0%)	30 (4.3%)	5 (4.5%)
背部痛	60 (8.6%)	13 (11.8%)	14 (2.0%)	1 (0.9%)
貧血	59 (8.5%)	17 (15.5%)	47 (6.7%)	12 (10.9%)
味覚異常	58 (8.3%)	18 (16.4%)	54 (7.7%)	17 (15.5%)
腹痛	57 (8.2%)	11 (10.0%)	26 (3.7%)	4 (3.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	55 (7.9%)	22 (20.0%)	48 (6.9%)	22 (20.0%)
浮動性めまい	48 (6.9%)	14 (12.7%)	25 (3.6%)	8 (7.3%)
口内炎	47 (6.7%)	18 (16.4%)	42 (6.0%)	16 (14.5%)
末梢性ニューロパチー	46 (6.6%)	25 (22.7%)	43 (6.2%)	24 (21.8%)
低血圧	40 (5.7%)	12 (10.9%)	36 (5.2%)	8 (7.3%)
発熱性好中球減少症	34 (4.9%)	20 (18.2%)	29 (4.2%)	17 (15.5%)
低カリウム血症	34 (4.9%)	11 (10.0%)	12 (1.7%)	2 (1.8%)
体重減少	25 (3.6%)	12 (10.9%)	14 (2.0%)	9 (8.2%)
骨痛	23 (3.3%)	12 (10.9%)	1 (0.1%)	0
脱水	11 (1.6%)	13 (11.8%)	4 (0.6%)	9 (8.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」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。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelp10_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelp10_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:38　Page 1 of 1

*BO21223G-chemo 群は RI を行った集団であり，JO29737＋GAO4915g G-CHOP 群は SDI を行った集団である。
[5.3.5.3-1 aerelp10_ia2_ind_SE を再掲]

表 2.5.5.9-2　いずれかの群で5%以上に認められたGrade3以上の因果関係別有害事象（BO21223試験[RI集団]，JO29737試験＋GAO4915g試験[SDI集団]）

aerelp5g3_ia2_ind_SE　Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 5% by Relation (BO21223, Induction phase)
Protocol: bo25324/GAO4915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total	429 (61.5%)	81 (73.6%)	371 (53.2%)	72 (65.5%)
好中球減少症	260 (37.2%)	44 (40.0%)	249 (35.7%)	40 (36.4%)
白血球減少症	51 (7.3%)	6 (5.5%)	47 (6.7%)	6 (5.5%)
注入に伴う反応	46 (6.6%)	1 (0.9%)	46 (6.6%)	0
血小板減少症	45 (6.4%)	5 (4.5%)	41 (5.9%)	5 (4.5%)
発熱性好中球減少症	31 (4.4%)	20 (18.2%)	27 (3.9%)	17 (15.5%)
貧血	24 (3.4%)	7 (6.4%)	22 (3.2%)	4 (3.6%)
肺炎	7 (1.0%)	6 (5.5%)	3 (0.4%)	3 (2.7%)
低カリウム血症	3 (0.4%)	6 (5.5%)	1 (0.1%)	2 (1.8%)
好中球数減少	0	9 (8.2%)	0	9 (8.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」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。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelp5g3_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelp5g3_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:40　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aerelp5g3_ia2_ind_SE を再掲]

2.5.5.10 市販後経験

本剤は，未治療の CLL に対する治療薬として，2013年11月1日に米国で初めて製造販売承認を取得し，EU においては2014年7月23日に承認を取得した。現在有効な定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のデータロックポイント（DLP，[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，本剤は世界約86カ国で承認されている。

開発国際誕生日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（PBRER の DLP）までの臨床試験での本剤の推定累積使用被験者数は[redacted]例である。国際誕生日（2013年11月1日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の本剤の推定累積使用患者数は[redacted]例である。

市販後調査で認められた安全性プロファイルは，臨床試験で認められた安全性プロファイルと一致している。本剤の累積的なベネフィット・リスクプロファイルは依然として肯定的なものである（2.7.4.6）。

2.5.5.11 安全性成績のまとめ

CD20陽性の B 細胞性の未治療あるいは再発・治療抵抗性の FL 患者に対する本剤の安全性は，BO21223試験及び GAO4753g 試験の成績に基づいて主たる評価をした。

最も発現頻度が高かった有害事象及び因果関係の否定できない有害事象は注入に伴う反応で，最も発現頻度が高かった Grade 3以上の有害事象は好中球減少症で，最も発現頻度が高かった致死的な有害事象は疾患進行と感染症に関係する有害事象であった。特に注目すべき有害事象としては，IRR，TLS，血小板減少症，好中球減少症（遅発性及び遷延性好中球減少症を含む），感染症，B 型肝炎ウイルスの再活性化，消化管穿孔，心臓障害，二次性悪性腫瘍を評価した。これらのリスクは，適切な処置や，中止などを含む適切な対応を行うことでリスクを最小限に抑えることが可能であると考える。

また，本剤は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，臨床試験での推定累積使用被験者数は[redacted]例，市販

後の推定累積使用患者数は[redacted]例であり，これらの市販後安全性調査において認められた安全性プロファイルは，臨床試験において認められた安全性プロファイルと一致していた。

本剤を日本人に投与した際の安全性は，BO21223試験の日本人集団，国内第 II 相臨床試験 JO29737試験及び国内第 I 相臨床試験 JO21900試験の成績に基づいて評価し，国際共同第 III 相臨床試験 BO21005試験の日本人集団は参考とし，これら4試験の結果は一貫していた。BO21223試験の日本人集団は，全体集団に比べて，本剤群及びリツキシマブ群ともに好中球減少症の発現頻度が高かった。しかしながら，重症度は軽度であり，また，適切な対策を講じることによりコントロールな可能な事象であることから，日本人の安全性は臨床的に許容できる範囲と考える。

SDI 時の本剤の安全性は，BO21223試験，JO29737試験及び GAO4915g 試験の成績に基づいて評価した。SDI 時と RI 時の安全性の情報を比較した結果，投与方法を起因とする新たな懸念すべき徴候は認められなかった。よって，SDI の安全性は臨床的に許容できると考えた。

以上，本剤投与により明らかに懸念される安全性の徴候は認められなかった。また，本剤の注目すべき有害事象等は適切な対応を行うことによりリスクを軽減することが可能と考えられた。したがって，本剤の安全性は，適切な対策を講じることによって，臨床的に許容可能な範囲に収められると考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　疾患又は症状

CD20陽性の B 細胞性 FL の疾患又は症状は，2.5.1.1.1項に記載した。

2.5.6.2　現行の治療

CD20陽性の B 細胞性 FL の現行の治療は，2.5.1.1.2項に記載した。

2.5.6.3　ベネフィット

本剤は，CD20陽性の B 細胞性 FL 患者に対する治療として，標準治療と比較して PFS を延長させる。

(1) 一次治療では本剤と化学療法を併用後，奏効例に対して本剤の維持療法を実施することにより，FL 患者に対する一次治療の標準治療であるリツキシマブと化学療法を併用後，奏効例に対してリツキシマブの維持療法を実施する治療法と比較し，PFS を延長させる。

(2) 二次治療以降では本剤とベンダムスチンを併用後，本剤の維持療法を実施することで再発・治療抵抗性の FL 患者に対する標準治療であるベンダムスチン単剤療法と比較し，PFS を延長させる。

未治療の CD20陽性 iNHL 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）では，G–化学療法後の奏効例に対して本剤維持療法を行う治療法が，R–化学療法後の奏効例に対してリツキシマブ維持療法を行う治療法と比較し，未治療 FL 患者の病勢進行，再発，死亡のリスクを34%減少させ，統計学的有意に PFS（主治医評価）を改善することが示された（ハザード比：0.66［95%CI：0.51～0.85］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0012）。また，事前に規定した部分集団の内，少数例の部分集団を除き，大部分の部分集団では，ハザード比の点推定値は1を下回り，PFS（主治医評価）の頑健性が確認され，層別因子で調整しない場合や，IRC 評価に基づく解析でも一貫した結果が示された。

また，FL 患者の OS の中央値は主要解析時点で両群とも未達であった（ハザード比：0.75［95%CI：0.49～1.17］）。

リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）では，G–B 療法後に本剤維持療法を行う治療法が，ベンダムスチン単剤療法と比較し，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者の病勢進行，再発，死亡のリスクを45%減少させ，統計学的有意に PFS（IRC 評価）を改善することが示された（ハザード比：0.55［95%CI：0.40～0.74］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0001）。同様に，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の病勢進行，再発，死亡のリスクを52%減少させ，臨床的に意義のある PFS（IRC 評価）の改善が示された（ハザード比：0.48［95%CI：0.34～0.68］）。また，iNHL 患者，FL 患者ともに，事前に規定した部分集団解析の大部分で，有効性評価対象例の PFS（IRC 評価）と一貫した結果が得られ，両群とも20例以上の部分集団では，ハザード比の点推定値が1を下回り，PFS（IRC 評価）の頑健性が確認され，層別因子で調整しない場合や，主治医評価に基づく解析でも一貫した結果が示された。

最新の2回目の追加解析時点（観察期間中央値：G–B 療法群32.6カ月，Benda 群29.3カ月）の FL 患者の OS の中央値は G–B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が53.9カ月（95%CI：40.9カ月～推定不能）であり，G–B 療法後に本剤維持療法を行う治療法が，ベンダムスチン単剤療法と比較し，死亡のリスクを42%減少させることが示された（ハザード比：0.58［95%CI：0.39～0.86］）。このことから，G–B 療法及びその後の本剤維持療法が再発・治療抵抗性の FL 患者の予後を改善させることも期待できると考えられる。

2.5.6.4　リスク

未治療 FL 患者及び再発・治療抵抗性の FL 患者で認められた有害事象は，これまで EU や米国においてリスクとして管理されてきた既知の事象であった。

臨床試験や市販後の経験などから，本剤の使用に伴う重要な特定されたリスクは，IRR，TLS，血小板減少症，好中球減少症（遅発性・遷延性を含む），感染症，B 型肝炎ウイルスの再活性化，PML，既存の心疾患の悪化，消化管穿孔とした。また，本剤の使用に伴う重要な潜在的なリスクは，免疫反応障害，免疫原性，二次性悪性腫瘍とした。

これらのリスクに対して，下記のように注意喚起を徹底し，安全対策を行うことでリスクを最小限に抑えることが可能であると考える。

2.5.6.4.1　重要な特定されたリスク

2.5.6.4.1.1　IRR

本剤の投与により最も高頻度に認められた有害事象及び因果関係の否定できない有害事象は IRR であり，その多くは本剤の初回投与時に発現した。初回の投与以降は発現率及び重症度ともに大幅に低下しており，ほとんどの場合その後の投与では認められず，重症度は軽度又は中等度であった。そして，初回投与時に注射速度を減じるか注射を一時的に中断することで管理可能であった。IRR の発生機序は明確に解明されていないが，モノクローナル抗体に一般的に認められる効果であり，本剤が標的とする B 細胞からのサイトカイン及び／又は他の化学伝達物質の放出が関係していると考えられる。したがって添付文書において，本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く認められる症状（悪心，下痢，頭痛，めまい，疲労，悪寒，発熱，血圧低下，血圧上昇，頻脈，気管支痙攣，咽頭・咽喉刺激感，喘鳴咽頭浮腫のような呼吸器症状や心房細動のような心臓症状を含む）を示し，本剤投与前の予防措置及び本剤投与によってこれらの症状が発現した際の投与速度調整，休薬及び投与中止を含む対応を記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.2　TLS

本剤投与を受けた患者で重度及び生命を脅かす TLS が報告された。本剤は CD20発現細胞の急速な崩壊を誘導することが知られており，また，TLS は急性の電解質失調（高カリウム血症，低カルシウム血症など），不整脈，急性腎不全，突然死などを引き起こし，重篤となりうる病

態である。したがって添付文書に，本剤投与初期に患者の状態を十分に観察すること及び異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと及び，特に TLS のリスクが考えられる患者（腫瘍量が多い患者や腎障害のある患者）には，本薬投与前から適切な予防処置を行うことを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.3　血小板減少症

本剤投与期間中に，重度及び生命を脅かす血小板減少症（投与終了から24時間以内に発現した急性の血小板減少症を含む）が認められ，特に初回サイクルで多く報告された。本剤が血小板減少を引き起こす機序は明確でなく，また，現時点で血小板減少症と出血事象との明確な関連性は認められていないが，出血事象が発現した場合，その影響は重大になる可能性がある。したがって添付文書に，初回サイクルに患者の状態を注意深く観察することや頻回な臨床検査を行うこと，また，重度な血小板減少症が認められた場合には本剤の休薬等を含めた適切な処置を行うこと及び回復するまで定期的に臨床検査を実施することを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.4　好中球減少症（遅発性又は遷延性を含む）

本剤投与期間中に，発熱性好中球減少症を含む重度及び生命を脅かす好中球減少症（遅発性又は遷延性を含む）が報告されている。好中球減少症は，本剤や併用する化学療法・放射線療法等の複数の異なる要因の影響によって引き起こされる可能性が考えられるが，特に重度の好中球減少症の場合は重篤な感染につながる恐れがある。したがって添付文書に，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること，異常が認められた場合には休薬等の適切な対応を行うこと及び本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮することを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.5　感染症

本剤投与期間中に致死的な感染症が報告されている。本剤を含む抗 CD20抗体は，その作用メカニズムにより B 細胞を枯渇させる。B 細胞枯渇は薬効を反映したものであるが，感染の発現及び重症度に影響を及ぼす恐れがある。また，投与終了後に B 細胞数低値を維持する遷延性の B 細胞枯渇が認められており，そのために投与終了後にも細菌，真菌及びウイルス（新規感染又は再活性化）感染の発現及び感染リスクが増大する恐れがある。したがって添付文書に，感染症の合併またはその既往歴のある患者に対して本剤の投与を考慮する際には十分に注意を払うこと，及び，異常が認められた場合には投与を中止して適切な処置を行うことを記載し注意を喚起する。

2.5.6.4.1.6　B 型肝炎ウイルスの再活性化

本剤の投与を受けた患者で B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤を含む抗 CD20抗体の投与を受ける患者では，HBV の再活性化が起こることがあり，劇症肝炎，肝不全，死亡に至る可能性がある。したがって添付文書に，本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認して本剤投与前に適切な処置を行うこと，本剤の治療期間中及び治療終了後に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること，及び，異常が認められた場合には直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うことを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.7　進行性多巣性白質脳症（PML）

本申請で評価した臨床試験で本剤の投与を受けた患者で PML は報告されなかったが，その他の本剤の臨床試験で本剤の投与を受けた患者で PML が報告されている。PML は，潜伏感染している JC ウイルスが再活性化することで発症する致死性の疾患である。その発現及び重症

度には本剤の B 細胞枯渇作用が影響を及ぼす可能性が考えられる。したがって添付文書に，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合には，直ちに休薬して MRI による画像診断及び脳脊髄液検査などによる鑑別評価を行うこと，及び PML と確認された場合には永久に投与中止とすることを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.8 既存の心疾患の悪化

本薬投与時に，既存の心疾患を有する患者において不整脈（心房細動，頻脈性不整脈等），狭心症，急性冠症候群，心筋梗塞及び心不全が報告されている。治験においては Grade 1又は Grade 2が多く，多くの患者はカットオフ時点で回復した。しかし，これらの事象は IRR の一部として起こる場合があり，死亡に至る可能性がある。したがって添付文書に，心疾患の既往を有する患者は，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うことを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.1.9 消化管穿孔

本剤投与を受けた患者で重篤な消化管の穿孔が報告された。消化管穿孔は腹膜炎を生じ，致死的な転帰をもたらす可能性がある。したがって添付文書に，消化管穿孔に対して観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うことを記載して注意を喚起する。

2.5.6.4.2 重要な潜在的リスク

2.5.6.4.2.1 免疫反応障害

本剤の投与中及び投与後において認められる B 細胞の枯渇作用は本剤の作用機序によるものであるが，この作用によって免疫反応に障害が生じるの可能性は否定できないため，重要な潜在的リスクとした。本薬投与後の生ワクチン又は弱毒ウイルスワクチンによる予防接種の安全性については検討していないが，生ワクチン及び弱毒化ワクチンの接種によるワクチンの原病に基づく症状が発現する可能性が考えられる。したがって，添付文書に生ワクチン又は弱毒性ワクチンの併用に注意をすることを記載する。

2.5.6.4.2.2 免疫原性

抗体製剤の投与による免疫反応により，抗オビヌツズマブ抗体（ADA）を発現し，過敏症等の有害事象に関与する可能性が否定できないため，重要な潜在的リスクとした。なお，本申請で評価した臨床試験においては，本剤投与後に ADA が発現した患者は，JO21900試験のフォローアップ期間中の1例のみであった。当該症例で認められた有害事象は他症例で認められた事象と同様でり，ADA 発現に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響，及び血清中オビヌツズマブ濃度に対する ADA 発現の影響のいずれも観察されなかった。

2.5.6.4.2.3 二次性悪性腫瘍

NHL 患者における二次性悪性腫瘍発現リスクは，他の癌腫に比べて高いことが知られている[35)]。また，本剤の初回投与後6カ月以降に二次性悪性腫瘍が認められた。本剤による影響は不明であるが，重要な潜在的リスクとした。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

本剤の有効成分であるオビヌツズマブはマウス抗体である B–Ly1をヒト化し，新規抗体改変技術（GlycoMab™）を用いて Fc 領域の糖鎖を改変して作成したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体であり，既存のタイプ I の抗 CD20抗体であるリツキシマブやオファツムマブと比較し，CDC 活性の低下及び直接的な細胞死誘導能の増強を特徴としている。また，糖

鎖の改変に伴い，ADCC 活性及び ADCP 活性も増強している。

未治療の CD20陽性の B 細胞性 FL 患者を対象として，既存の標準療法である R–化学療法及び奏効例に対するリツキシマブ維持療法と比較し，G–化学療法及び奏効例に対する本剤維持療法により，PFS を有意に延長した。また，リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 B 細胞性 FL 患者を対象として，既存の標準療法であるベンダムスチン単剤療法と比較し，本剤とベンダムスチンを併用後に本剤の維持療法を実施する治療法により臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。

本剤の重要な特定されたリスクとして，IRR，TLS，血小板減少症，好中球減少症（遅発性又は遷延性を含む），感染症，B 型肝炎ウイルスの再活性化，PML，既存の心疾患の悪化，消化管穿孔が挙げられた。いずれも注意喚起を徹底し，本剤の中止，休薬，投与速度調整や処置などを含めた適切な対応を行うことで，管理することが可能であると考える。

得られた本剤のベネフィットとリスクを考慮すると，本剤を用いた治療法は CD20陽性の B 細胞性 FL に対する既存の標準療法に置き換わる治療法になると考えられる。

2.5.7 参考文献

1) Anderson KC, Bates MP, Slaughenhoupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. Blood 1984;63:1424-33.
2) GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of population of fact sheet. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2012年）. Available from: http://ganjoho.jp/
4) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2015年）. Available from: http://ganjoho.jp/
5) 日本血液学会.造血器腫瘍診療ガイドライン（2013年版）第1.2版. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html
6) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
7) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int 2000 Sep;50(9):696-702.
8) 岡本昌隆，新津望，三浦偉久男，吉野正，中村直哉，大島孝一他. 2000例を越える連続登録例の中央診断に基づいた悪性リンパ腫の病型頻度—WHO 分類第4版もふまえて—. 日本リンパ網内系学会会誌 2009;49:86.
9) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth edition. Lyon, IARC; 2008.
10) Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002:241-62.
11) Gandhi MK, Marcus RE. Follicular lymphoma: time for a re-think? Blood Rev 2005 May;19(3):165-78.
12) Ujjani C, Cheson BD. The optimal management of follicular lymphoma: an evolving field. Drugs 2013 Sep;73(13):1395-403.
13) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31(11):1860-1.
14) Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
15) Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
16) NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas, Version 1, 2017. Available from:http://www.nccn.org
17) Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005 Feb 15;105(4):1417-23.
18) Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
19) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and

prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005 Dec 1;106(12):3725-32.

20) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.

21) Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014 May 8;123(19):2944-52.

22) シンバイオ製薬株式会社，エーザイ株式会社. トレアキシン®点滴静注用 添付文書. 2016年12月改訂（第7版）

23) Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

24) Salles G, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year Rituximab Maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. Blood 2013; 122 (21): 509.

25) 大間知謙，丸山大，錦織桃子，鈴木達也，伊豆津宏二.本邦において推奨される至適ベンダムスチン治療. 臨床血液 2014;55(3):311-20.

26) Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update.Leuk Lymphoma 2016;57(4):766-82.

27) Nabhan C, Zhou X, Day BM, Dawson K, Zelenetz AD, Friedberg JW, et al. Disease, treatment, and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States. Am J Hematol 2016 Aug;91(8):770-5.

28) Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. Ann Hematol 2016 Aug;95(8):1259-69.

29) Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008 Jan 10;26(2):204-10.

30) Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer 2010 Jan 1;116(1):106-14.

31) トレアキシン点滴静注用100 mg 審議結果報告書. 平成22年9月2日厚生労働省医薬食品局審査管理課発. Avairable from: http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000066/341209000_22200AMX00964000_A100_1.pdf

32) Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, Gregory SA, Monte M, Windsor KS, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2014 Oct;55(10):2335-40.

33) Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Nara E, Nakano K, Ueda K, et al. Infusion rate escalation study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan. ISRN Oncol 2013 Apr 3;2013:863909.

34) 横山雅大.リツキシマブの外来治療と rapid infusion. 医学のあゆみ 2013;246(9):687-92.

35) Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan HJ, Castillo A, Kwan L, et al.Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 Through 2008. Cancer 2016 Oct;122(19):3075-86.