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）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
Benda	bendamustine	ベンダムスチン単剤療法
BORR	best overall response rate	最良全奏効率
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, prednisolone 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，プレドニゾン／プレドニゾロン／メチルプレドニゾロン併用
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone, prednisolone or methylprednisolone	シクロホスファミド，ビンクリスチン，プレドニゾン／プレドニゾロン／メチルプレドニゾロン併用
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EQ-5D	Euro-Quality-of-Life-5D Questionnaire	—
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma	—
FACT-Lym TOI	FACT-Lym Trial Outcome Index	—
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 in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, prednisolone or methylprednisolone	オビヌツズマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン／プレドニゾロン／メチルプレドニゾロン併用
G–化学療法	—	オビヌツズマブと化学療法の併用療法
IDMC	independent data monitoring 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
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	—
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NALT	new anti-lymphoma treatment	新たなリンパ腫治療
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
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positoron emission tomography	陽電子放射断層撮影

略語	英名	和名
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告に基づくアウトカム
R–化学療法	—	リツキシマブと化学療法の併用療法
SD	stable disease	病勢安定
SDI	shorter duration of infusion	投与時間短縮投与
TTNALT	time to next anti-lymphoma treatment	新たなリンパ腫治療開始までの期間

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.3.1.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 6
2.7.3.1.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 8
2.7.3.1.1.3 JO29737 試験（GATS 試験） 9
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 11
2.7.3.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 15
2.7.3.2.3 JO29737 試験（GATS 試験） 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 17
2.7.3.3.1.1.1 人口統計学的特性 17
2.7.3.3.1.1.2 ベースライン時の疾患特性 24
2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与中止状況 35
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS） 43
2.7.3.3.2.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 43
2.7.3.3.2.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 47
2.7.3.3.2.2 全奏効率（ORR） 50
2.7.3.3.2.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 50
2.7.3.3.2.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 53
2.7.3.3.2.3 最良全奏効率（BORR） 53
2.7.3.3.2.3.1 GAO4753g（GADOLIN 試験） 53
2.7.3.3.2.4 全生存期間（OS） 54
2.7.3.3.2.4.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 54
2.7.3.3.2.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 55
2.7.3.3.2.5 無イベント生存期間（EFS） 57
2.7.3.3.2.5.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 57
2.7.3.3.2.5.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 57
2.7.3.3.2.6 無病生存期間（DFS） 58
2.7.3.3.2.6.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 58
2.7.3.3.2.6.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 58

2.7.3.3.2.7 奏効期間（DOR） 59
2.7.3.3.2.7.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 59
2.7.3.3.2.7.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 59
2.7.3.3.2.8 新たなリンパ腫治療開始までの期間（TTNALT） 60
2.7.3.3.2.8.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 60
2.7.3.3.2.9 患者報告に基づくアウトカム（PRO） 60
2.7.3.3.2.9.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 60
2.7.3.3.2.9.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 60
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 61
2.7.3.3.3.1 BO21223 試験の日本人患者における有効性の結果 61
2.7.3.3.3.2 GAO4753g 試験の FL 患者の有効性の結果 64
2.7.3.3.3.3 その他の部分集団解析結果 70
2.7.3.3.3.3.1 BO21223 試験の部分集団解析結果 70
2.7.3.3.3.3.2 GAO4753g 試験の部分集団解析結果 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 82
2.7.3.6 付録 82
2.7.3.7 参考文献 82

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

今回承認申請する効能・効果［CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫（以下，FL）］に対するガザイバ点滴静注1000 mg（以下，本剤）の有効性は，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下，Roche 社）及び中外製薬株式会社が実施した BO21223試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び Roche 社が実施した GAO4753g/GO01297試験（海外第 III 相臨床試験，以下，GAO4753g 試験）の成績を元に評価した。また，中外製薬株式会社が実施した本剤の投与時間短縮投与（以下，SDI）を検討した JO29737試験（第 II 相臨床試験）を有効性評価の参考とした。JO29737試験の概要及び結果の要約は2.7.3.1.1.3及び2.7.3.2.3に示した。これらの臨床試験の一覧を表2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

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>
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>
国内	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 <参考>

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，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，G–CHOP 療法：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療法，PFS：無増悪生存期間，NHL：非ホジキンリンパ腫，PK：薬物動態

a) 主要解析時点の登録例数

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療の進行期 CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下，iNHL）患者1401例を対象としてリツキシマブと化学療法（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ン／プレドニゾロン／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ン／プレドニゾロン／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，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，本剤と化学療法の併用療法（以下，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無増悪生存期間（以下，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。導入療法終了時に部分奏効（以下，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），導入療法終了時の完全奏効（以下，CR）率（主治医評価，IRC 評価），全生存期間（以下，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（陽電子放射断層撮影［以下，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（以下，PD），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 患者の 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回実施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，独立データモニタリング委員会（以下，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 患者の濾胞性リンパ腫国際予後指標（以下，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（以下，IPI）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），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（各群601例）を，有効性解析対象例とした。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（各群695例）を安全性解析対象例とした。

2.7.3.1.1.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

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 PD と評価される，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，本剤とベンダムスチンの併用（以下，G–B）療法後に本剤維持療法を実施した 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。ベンダムスチン単剤療法を実施した Benda 群では，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サイクルまでとした。G–B 療法群では，6サイクル終了後，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カ月ごとに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 PD，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），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（G–B 療法群194例，Benda 群198例）を安全性解析対象例とした。

2.7.3.1.1.3 JO29737試験（GATS 試験）

未治療の CD20陽性非ホジキンリンパ腫患者36例を対象として CHOP 療法の併用下で本剤の SDI の忍容性を確認する多施設共同第 II 相臨床試験が国内8施設で実施された。

用法・用量は，3週間を1サイクルとして，本剤1000 mg，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，プレドニゾロン100 mg を各サイクル Day 1～5に経口投与した。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。本剤は8サイクル，CHOP 療法は6サイクルまでとした。また，本剤の SDI の忍容性を検討するため，1）通常の投与速度による本剤の投与が連続3回以上実施され，Grade 3以上の注入に伴う反応が発現せず，2）SDI 実施前の末梢血中のリンパ球数が5000/μL 未満である場合，以降の本剤の投与は SDI として90分間で投与可能とした。

副次的評価項目として，投与終了時の ORR（主治医評価）及び BORR（主治医評価）を評価した。

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

有効性評価に用いた BO21223試験及び GAO4753g 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1.2-1に示し，主な相違点を以下に記載する。

表 2.7.3.1.2-1　BO21223試験及び GAO4753g 試験の主な試験デザイン

		BO21223試験		GAO4753g 試験	
フェーズ		第 III 相		第 III 相	
対象患者		未治療の CD20陽性進行期 iNHL		リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL	
デザイン		非盲検ランダム化2群比較試験		非盲検ランダム化2群比較試験	
用法・用量	投与群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–B 療法群	Benda 群
	本剤	導入療法期間：1000 mg/3週（CHOP 療法又は CVP 療法併用時），1000 mg/4週（ベンダムスチン併用時），サイクル1のみ Day 8, 15も投与（点滴静注） 維持療法期間：1000 mg/2カ月（点滴静注）	—	導入療法期間：1000 mg/4週，サイクル1のみ Day 8, 15も投与（点滴静注） 維持療法期間：1000 mg/2カ月（点滴静注）	—
	リツキシマブ	—	導入療法期間：375 mg/m^2/3週（CHOP 療法又は CVP 療法併用時），375 mg/m^2/4週（ベンダムスチン併用時）（点滴静注） 維持療法期間：375 mg/m^2/2カ月（点滴静注）	—	—
	シクロホスファミド	750 mg/m^2/3週（点滴静注）（導入療法期間のみ）	750 mg/m^2/3週（点滴静注）（導入療法期間のみ）	—	—
	ドキソルビシン	50 mg/m^2/3週（点滴静注）（導入療法期間のみ）	50 mg/m^2/3週（点滴静注）（導入療法期間のみ）	—	—
	ビンクリスチン	1.4 mg/m^2/3週（静脈注射）（導入療法期間のみ）	1.4 mg/m^2/3週（静脈注射）（導入療法期間のみ）	—	—
	プレドニゾン／プレドニゾロン／メチルプレドニゾロン	プレドニゾン／プレドニゾロン：100 mg/3週（Day 1～5），メチルプレドニゾロン：80 mg/3週（Day 1～5）（経口投与）（導入療法期間のみ）	プレドニゾン／プレドニゾロン：100 mg/3週（Day 1～5），メチルプレドニゾロン：80 mg/3週（Day 1～5）（経口投与）（導入療法期間のみ）	—	—
	ベンダムスチン	90 mg/m^2/4週（Day 1及び Day 2）（点滴静注）（導入療法期間のみ）	90 mg/m^2/4週（Day 1及び Day 2）（点滴静注）（導入療法期間のみ）	90 mg/m^2/4週（Day 1及び Day 2）（点滴静注）（導入療法期間のみ）	120 mg/m^2/4週（Day 1及び Day 2）（点滴静注）（導入療法期間のみ）
本剤の投与期間		導入療法期間：サイクル8（CHOP 療法又は CVP 療法併用時），サイクル6（ベンダムスチン併用時），PD 又は忍容できない有害事象まで投与。 維持療法期間：最大2年間（12回），PD 又は忍容できない有害事象まで投与。		導入療法期間：サイクル6，PD 又は忍容できない有害事象まで投与。 維持療法期間：最大2年間（12回），PD 又は忍容できない有害事象まで投与。	
予定被験者数		1400例（FL：1200例，非 FL：200例）		410例	
有効性の主要評価項目		FL 患者の PFS（主治医評価）		PFS（IRC 評価）	
有効性の主要評価項目の定義		PFS：ランダム化から改変版悪性リンパ腫効果判定規準に基づき主治医により評価される最初の PD 又は再発まで，又は原因を問わない死亡までの期間		PFS：ランダム化から改変版悪性リンパ腫効果判定規準に基づき IRC により評価される最初の PD 又は再発まで，又は原因を問わない死亡までの期間	
有効性の主要評価項目の主要解析集団		FL 患者の ITT 集団		ITT 集団	
有効性の副次的評価項目		iNHL 患者の PFS（主治医評価），iNHL 患者及び FL 患者の PFS（IRC 評価），導入療法終了時の ORR 及び CR 率（主治医評価，IRC 評価），OS，EFS（主治医評価），DFS（主治医評価），DOR（主治医評価），TTNALT		PFS（主治医評価），治療開始後12カ月間の BORR 及び最良 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）	
腫瘍評価方法		改変版「悪性リンパ腫効果判定規準（改訂版）（Cheson et al,2007）[1)]」		改変版「悪性リンパ腫効果判定規準（改訂版）（Cheson et al,2007）[1)]」	
腫瘍評価頻度		導入療法期間中は3カ月ごと，導入療法の最終投与から1年後までは4カ月ごと，導入療法の最終投与から5年後までは6カ月ごと，その後は12カ月ごと		導入療法期間中及び追跡調査期間中は3カ月ごと，追跡調査期間終了後2年間までは6カ月ごと	

(1) 対象患者

BO21223試験では，未治療の CD20陽性進行期 iNHL を対象とし，GAO4753g 試験ではリツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL を対象とした。

(2) 併用療法

BO21223試験では，CHOP 療法，CVP 療法，ベンダムスチンのいずれかとの併用で検討し，GAO4753g 試験ではベンダムスチンとの併用で検討した。

(3) 本剤の用法・用量

BO21223試験は，併用する化学療法により，用法・用量が異なり，CHOP 療法又は CVP 療法併用時は，1000 mg を3週間ごとに8サイクル投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも1000 mg を投与した。ベンダムスチン併用時は1000 mg を4週間ごとに6サイクル投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも1000 mg を投与した。また，導入療法終了時に PR 以上の奏効が得られた場合は，維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。GAO4753g 試験では，1000 mg を4週間ごとに6サイクル投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも1000 mg を投与した。また，導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は，維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。

(4) 主要評価項目

BO21223試験では，FL 患者の intent-to-treat（以下，ITT）集団の PFS（主治医評価）とし，GAO4753g 試験では ITT 集団の PFS（IRC 評価）とした。

(5) 腫瘍評価方法

いずれの試験も「悪性リンパ腫効果判定規準（改訂版）[1)]」を各試験用に一部改変した規準を用いて腫瘍評価を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

BO21223試験では，ランダム化された1401例（G–化学療法群702例，R–化学療法群699例）を ITT 集団として，有効性解析対象例とした。また，FL 患者集団1202例（各群601例）も有効性解析対象例とした。

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の有効性の結果の要約（主治医評価及び IRC 評価）を表 2.7.3.2.1-1及び表 2.7.3.2.1-2に示す。

主要評価項目である FL 患者の PFS（主治医評価）は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であったが，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，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で PD，再発，死亡のリスクを34%減少させ，臨床的に意義のある統計学的有意な PFS の改善が認められた（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）。FL 患者の PFS（IRC 評価）でも，PFS（主治医評価）と同様の傾向が認められ，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で PD，再発，死亡のリスクを29%減少させた（ハザード比：0.71［95%CI：0.54～0.93］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0138）。

BO21223試験では，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することとした。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。

iNHL 患者の PFS（主治医評価）の中央値は，主要解析時点で両群とも未達であったが，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，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で臨床的に意義のある統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比：0.68［95%CI：0.54～0.85］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0009）。iNHL 患者の PFS（IRC 評価）も，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で臨床的に意義のある統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比：0.73［95%CI：0.57～0.93］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0109）。

FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が19.5%（95%CI：16.38～22.86%），R–化学療法群が23.8%（95%CI：20.44～27.41%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.0671）。また，FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が28.5%（95%CI：24.88～32.24%），R–化学療法群が26.5%（95%CI：22.97～30.18%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.4950）。このように FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率は，主治医評価，IRC 評価のいずれでも，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で統計学的に有意に良好な結果は得られなかった。そのため，以降の重要な副次的評価項目は検証的な位置づけでは評価しなかった。

iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が18.9%（95%CI：16.11～22.04%），R–化学療法群が23.2%（95%CI：20.10～26.49%）であった。iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が26.9%（95%CI：23.67～30.37%），R–化学療法群が25.9%（95%CI：22.68～29.31%）であった。

FL 患者の OS は主要解析時点に認められた OS イベント数が少なく，両群とも中央値に未達であったが，G–化学療法群では，R–化学療法群と比較して死亡のリスクが25%減少した（ハザード比：0.75 ［95% CI：0.49～1.17］）。

iNHL 患者の OS も，主要解析時点に認められた OS イベント数が少なく，両群とも中央値に未達であったが，G–化学療法群では，R–化学療法群と比較して死亡のリスクが21%減少した（ハザード比：0.79 ［95% CI：0.55～1.15］）。

FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が88.5%（95%CI：85.70～90.96%），R–化学療法群が86.9%（95%CI：83.89～89.45%）であった。FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が91.2%（95%CI：88.62～93.32%），R–化学療法群が88.0%（95%CI：85.15～90.51%）であった。

iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が87.6%（95%CI：84.94～89.95%），R–化学療法群が86.1%（95%CI：83.34～88.60%）であった。iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が89.7%（95%CI：87.26～91.89%），R–化学療法群が86.7%（95%CI：83.95～89.13%）であった。

なお，有効性と安全性の情報更新を目的とした追加解析（データカットオフ日：2016年9月10日）が行われた。その結果は，5.3.5.1-1-2に示した。

表 2.7.3.2.1-1　有効性の結果の要約（B021223試験，主治医評価）

項目		FL 患者		iNHL 患者	
		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601	G–化学療法群 N = 702	R–化学療法群 N = 699
PFS	イベント数	101 (16.8%)	144 (24.0%)	122 (17.4%)	171 (24.5%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (47.1, 推定不能)	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)		0.68 (0.54, 0.85)	
	P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0012		P = 0.0009	
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])	615 (87.6% [84.94, 89.95])	602 (86.1% [83.34, 88.60])
	Δ, 95% CI	1.66% (-2.14, 5.46)		1.48% (-2.13, 5.09)	
	CR 例 (% [95%CI])	117 (19.5% [16.38, 22.86])	143 (23.8% [20.44, 27.41])	133 (18.9% [16.11, 22.04])	162 (23.2% [20.10, 26.49])
	Δ, 95% CI	-4.33% (-9.06, 0.41)		-4.23% (-8.57, 0.11)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.0671		—	
OS	イベント数	35 (5.8%)	46 (7.7%)	50 (7.1%)	63 (9.0%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)	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)		0.79 (0.55, 1.15)	
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	321	330
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	255 (85.9% [81.37, 89.61])	243 (81.5% [76.66, 85.78])	275 (85.7% [81.35, 89.31])	271 (82.1% [77.55, 86.10])
	Δ, 95% CI	4.31% (-1.79, 10.42)		3.55% (-2.25, 9.35)	
	CR 例 (% [95%CI])	185 (62.3% [56.51, 67.82])	169 (56.7% [50.87, 62.41])	197 (61.4% [55.80, 66.73])	189 (57.3% [51.74, 62.68])
	Δ, 95% CI	5.58% (-2.48, 13.64)		4.10% (-3.61, 11.81)	
EFS	イベント数	112 (18.6%)	159 (26.5%)	138 (19.7%)	189 (27.0%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (47.1, 推定不能)	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)		0.69 (0.55, 0.86)	
DFS	主要解析時点の CR 例	298	281	343	320
	イベント数	27 (9.1%)	33 (11.7%)	30 (8.7%)	41 (12.8%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)	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)		0.73 (0.45, 1.19)	
DOR	主要解析時点の奏効例	571	567	659	656
	イベント数	88 (15.4%)	124 (21.9%)	103 (15.6%)	145 (22.1%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (44.5, 推定不能)	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)		0.67 (0.52, 0.86)	
TTNALT	イベント数	80 (13.3%)	111 (18.5%)	103 (14.7%)	138 (19.7%)
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (推定不能)	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)		0.72 (0.55, 0.92)	

［5.3.5.1-1-1 Table 27, t_ef_tte_strunstr_pfsinv_223_IT, t_ef_rspstr_invet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_invet_223_IT, t_ef_tte_strunstr_os_foly_223_IT, t_ef_tte_strunstr_os_223_IT, t_ef_rspstr_invetp_foly_223_PIT, t_ef_rspstr_invetp_223_PIT, t_ef_tte_strunstr_efsi_foly_223_IT, t_ef_tte_strunstr_efsi_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_foly_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_foly_223_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_223_IT, t_ef_tte_strunstr_ttnalt_foly_223_IT, t_ef_tte_strunstr_ttnalt_223_IT を改変］

表 2.7.3.2.1-2　有効性の結果の要約（B021223試験，IRC 評価）

項目		FL 患者		iNHL 患者	
		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601	G–化学療法群 N = 702	R–化学療法群 N = 699
PFS	イベント数	93 (15.5%)	125 (20.8%)	113 (16.1%)	151 (21.6%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (48.7, 推定不能)	51.2 (47.1, 推定不能)	未達 (推定不能)	51.2 (47.1, 推定不能)
	ハザード比 (95% CI)	0.71 (0.54, 0.93)		0.73 (0.57, 0.93)	
	P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0138		P = 0.0109	
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])	630 (89.7% [87.26, 91.89])	606 (86.7% [83.95, 89.13])
	Δ, 95% CI	3.16% (-0.37, 6.69)		3.05% (-0.40, 6.50)	
	CR 例 (% [95%CI])	171 (28.5% [24.88, 32.24])	159 (26.5% [22.97, 30.18])	189 (26.9% [23.67, 30.37])	181 (25.9% [22.68, 29.31])
	Δ, 95% CI	2.00% (-3.14, 7.13)		1.03% (-3.66, 5.72)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.4950		—	
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	321	330
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	263 (88.6% [84.37, 91.94])	254 (85.2% [80.69, 89.06])	280 (87.2% [83.07, 90.68])	275 (83.3% [78.87, 87.19])
	Δ, 95% CI	3.32% (-2.28, 8.91)		3.89% (-1.70, 9.49)	
	CR 例 (% [95%CI])	212 (71.4% [65.88, 76.45])	178 (59.7% [53.92, 65.35])	223 (69.5% [64.11, 74.46])	196 (59.4% [53.88, 64.74])
	Δ, 95% CI	11.65% (3.89, 19.41)		10.08% (2.60, 17.55)	

［5.3.5.1-1-1 Table 28, t_ef_tte_strunstr_pfsrad1_223_IT, t_ef_rspstr_ircet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_ircet_223_IT, t_ef_rspstr_ircetp_foly_223_PIT, t_ef_rspstr_ircetp_223_PIT を改変］

2.7.3.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

GAO4753g 試験では，ランダム化された iNHL 患者396例（G–B 療法群194例，Benda 群202例）が ITT 集団として，有効性解析対象とされた。

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の有効性の結果の要約（IRC 評価及び主治医評価）を表 2.7.3.2.2-1に示す。

主要評価項目である PFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群が未達（95%CI：22.5カ月～推定不能），Benda 群が14.9カ月（95%CI：12.8～16.6カ月）であり，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，PFS の統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比：0.55［95%CI：0.40～0.74］,層別 Log-rank 検定：P＝0.0001）。

GAO4753g 試験では，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することとした。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。

PFS（主治医評価）の中央値は，G–B 療法群は29.2カ月（95%CI：20.2カ月～推定不能），Benda 群が14.0カ月（95%CI：11.7～16.0カ月）であり，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，PFS の統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比：0.52［95%CI：0.39～0.70］，層別 Log-rank 検定：P＜0.0001）。

治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価）は，G–B 療法群が78.6%（95%CI：72.17～84.22%），Benda 群が76.6%（95%CI：70.11～82.37%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.7430）。層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定による P 値は0.05を上回り，Benda 群と比較して G–B 療法群で統計学的に有意に良好な結果は得られなかった。そのため，以降の重要な副次的評価項目は検証的な位置づけでは評価しなかった。

治療開始後12カ月間の最良 CR 率（IRC 評価）は，G–B 療法群が16.7%（95%CI：11.69～22.71%），Benda 群が17.3%（95%CI：12.26～23.27%）であった。

OS の中央値は，G–B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が未達（95%CI：39.8カ月～推定不能）とカットオフ時点で両群とも中央値未達であった（ハザード比：0.82［95%CI：0.52～1.30］）。

なお，2015年5月1日に有効性と安全性の情報更新を目的としたデータカットオフが行われた。その結果は，5.3.5.1-3-2に示した。

また，学会発表のための情報更新を目的とした2回目の追加解析が行われた（データカットオフ日：2016年4月1日）。2回目の追加解析時の観察期間中央値は G–B 療法群34.0カ月（範囲：0.4～65.9カ月），Benda 群30.0カ月（範囲：0～65.1カ月）であり，G–B 療法群52件（25.5%），Benda 群73件（34.9%）の合計125件の OS イベントが認められた。OS の中央値は，G–B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が未達（95%CI：48.2カ月～推定不能）とカットオフ時点で両群とも中央値未達であったが，G–B 療法群は，Benda 群と比較して死亡のリスクを33%減少させた（ハザード比：0.67［95%CI：0.47～0.96］）。2回目の追加解析時のその他の結果は5.3.5.1-3-3に示した。

表 2.7.3.2.2-1　有効性の結果の概要（GA04753g 試験，主要解析時点）

項目		IRC 評価		主治医評価	
		G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
PFS	イベント数	71 (36.6%)	104 (51.5%)	77 (39.7%)	115 (56.9%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (22.5, 推定不能)	14.9 (12.8, 16.6)	29.2 (20.2, 推定不能)	14.0 (11.7, 16.0)
	ハザード比 (95% CI)	0.55 (0.40, 0.74)		0.52 (0.39, 0.70)	
	P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0001		P < 0.0001	
治療開始後 12 カ月間の BORR	治療開始後の病変評価実施例	192	197	192	197
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	151 (78.6% [72.17, 84.22])	151 (76.6% [70.11, 82.37])	159 (82.8% [76.72, 87.86])	162 (82.2% [76.17, 87.30])
	Δ, 95% CI	2.00% (-6.56, 10.55)		0.58% (-7.25, 8.41)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.7430		—	
	CR 例 (% [95%CI])	32 (16.7% [11.69, 22.71])	34 (17.3% [12.26, 23.27])	43 (22.4% [16.71, 28.96])	42 (21.3% [15.82, 27.71])
	Δ, 95% CI	-0.59% (-8.33, 7.15)		1.08% (-7.42, 9.57)	
OS	イベント数	—	—	34 (17.5%)	41 (20.3%)
	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)	—		0.82 (0.52, 1.30)	
導入療法終了時の ORR	導入療法終了時検査実施例	188	189	188	189
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	130 (69.1% [62.02, 75.67])	119 (63.0% [55.65, 69.86])	144 (76.6% [69.88, 82.45])	128 (67.7% [60.56, 74.33])
	Δ, 95% CI	6.19% (-3.64, 16.02)		8.87% (-0.42, 18.16)	
	CR 例 (% [95%CI])	21 (11.2% [7.05, 16.57])	23 (12.2% [7.87, 17.70])	31 (16.5% [11.49, 22.58])	30 (15.9% [10.97, 21.88])
	Δ, 95% CI	-1.00% (-7.76, 5.76)		0.62% (-7.10, 8.34)	
EFS	イベント数	83 (42.8%)	121 (59.9%)	—	—
	中央値（月）(95% CI)	26.8 (14.1, 推定不能)	13.7 (11.4, 16.2)	—	—
	ハザード比 (95% CI)	0.57 (0.43, 0.76)		—	
DFS	主要解析時点の CR 例	42	35	—	—
	イベント数	2 (4.8%)	16 (45.7%)	—	—
	中央値 (95% CI)	未達 (推定不能)	13.2 (8.2, 推定不能)	—	—
	ハザード比 (95% CI)	0.09 (0.02, 0.40)		—	
DOR	主要解析時点の奏効例	154	154	—	—
	イベント数	48 (31.2%)	85 (55.2%)	—	—
	中央値 (95% CI)	未達 (25.4, 推定不能)	13.2 (11.0, 14.1)	—	—
	ハザード比 (95% CI)	0.42 (0.29, 0.61)		—	

［5.3.5.1-3-1 Table 23, Table 25, Table 27, Table 29, Table 28, t_ef_rspcrstr_borinv_297_IT, Table 35, Table 30, t_ef_rspcrstr_eoirirc_297_IT, Table 31, t_ef_rspcrstr_eoirinv_297_IT, Table 34, Table 33, Table 32を改変］

2.7.3.2.3　JO29737試験（GATS 試験）

登録例36例の内，本剤が1回以上投与された安全性解析対象集団35例を有効性の解析対象集団とした。

有効性の解析対象集団35例の PET 所見を用いない効果判定に基づく投与終了時の総合効果は，CR が21例，PR が4例，病勢安定（以下，SD）が2例，PD が6例，欠測又は評価不能が2例であった。奏効例は25例，ORR は71.4%であった（5.3.3.2-2 表11.4.1.2-1）。また，PET 実施例13例の PET 所見を用いた効果判定に基づく投与終了時の総合効果は，CR が11例，PR が1例，SD が0例，PD が1例であった。奏効例は12例，ORR は92.3%であった（5.3.3.2-2 表11.4.1.2-2）。

有効性の解析対象集団35例の PET 所見を用いない効果判定に基づく最良総合効果は，CR が22例，PR が7例，SD が3例，PD が1例，欠測又は評価不能が2例であった。奏効例は29例，BORR は82.9%であった（5.3.3.2-2 表11.4.1.3-1）。また，PET 実施例13例の PET 所見を用いた効果判定に基づく最良総合効果は，CR が11例，PR が1例，SD が0例，PD が1例であった。奏効例は12例，BORR は92.3%であった（5.3.3.2-2 表11.4.1.3-2）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

2.7.3.3.1.1.1　人口統計学的特性

(1) BO21223試験

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の BO21223試験の FL 患者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1.1-1に，日本人 FL 患者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1.1-2に示す。

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（G–化学療法群34.3%，R–化学療法群28.6%，以下同順）。iNHL 患者の人口統計学的特性も両群で大きな違いは認められなかったが，60歳以上の割合は G–化学療法群で高かった（53.0%，47.8%）（5.3.5.1-1-1 t_dm_c_223_IT）。

日本人 FL 患者では60～69歳の割合に加えて女性の割合が G–化学療法群で高く，男性の割合は R–化学療法群で高かった（60～69歳：46.2%，36.2%，女性：66.2%，58.6%，男性：33.8%，41.4%）が，日本人 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ず，試験全体の FL 患者の人口統計学的特性と大きな違いは認められなかった。

日本人 iNHL 患者の人口統計学的特性も両群で大きな違いは認められず，試験全体の iNHL 患者の人口統計学的特性と大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-2 t_dm_c_JP_223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）の人口統計学的特性は主要解析時から大きな変更はなかった。

表 2.7.3.3.1.1.1-1 人口統計学的特性（BO21223試験，FL 患者）

t_dm_c_foly_223_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)	Total (N=1202)
Age (yr) at Baseline			
Mean	57.7	58.2	57.9
SD	12.2	11.5	11.9
Median	58.0	60.0	59.0
Min - Max	23 - 85	26 - 88	23 - 88
n	601	601	1202
Age Group I (yr) at Baseline			
< 40	44 (7.3%)	35 (5.8%)	79 (6.6%)
40 - 59	279 (46.4%)	263 (43.8%)	542 (45.1%)
60 - 69	172 (28.6%)	206 (34.3%)	378 (31.4%)
>= 70	106 (17.6%)	97 (16.1%)	203 (16.9%)
n	601	601	1202
Age Group II (yr) at Baseline			
< 60	323 (53.7%)	298 (49.6%)	621 (51.7%)
>= 60	278 (46.3%)	303 (50.4%)	581 (48.3%)
n	601	601	1202
Age Group III (yr) at Baseline			
< 65	414 (68.9%)	412 (68.6%)	826 (68.7%)
>= 65	187 (31.1%)	189 (31.4%)	376 (31.3%)
n	601	601	1202
Sex			
Male	280 (46.6%)	283 (47.1%)	563 (46.8%)
Female	321 (53.4%)	318 (52.9%)	639 (53.2%)
n	601	601	1202
Ethnicity			
Hispanic or Latino	18 (3.0%)	36 (6.0%)	54 (4.5%)
Not Hispanic or Latino	538 (89.5%)	529 (88.0%)	1067 (88.8%)
Not Reported	30 (5.0%)	23 (3.8%)	53 (4.4%)
Unknown	15 (2.5%)	13 (2.2%)	28 (2.3%)
n	601	601	1202
Race			
American Indian or Alaska Native	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Asian	98 (16.3%)	100 (16.6%)	198 (16.5%)
Black or African American	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
White	481 (80.0%)	487 (81.0%)	968 (80.5%)
Other	17 (2.8%)	10 (1.7%)	27 (2.2%)
Multiple	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
n	601	601	1202

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_dm_c_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:47

t_dm_c_foly_223_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)	Total (N=1202)
Height (cm) at Baseline			
Mean	168.43	168.26	168.34
SD	10.08	10.03	10.05
Median	169.00	168.00	168.00
Min - Max	101.0 - 196.0	142.7 - 196.5	101.0 - 196.5
n	600	600	1200
Weight (kg) at Baseline			
Mean	75.16	76.34	75.75
SD	17.04	17.94	17.50
Median	74.00	75.00	74.25
Min - Max	32.4 - 158.0	35.3 - 155.0	32.4 - 158.0
n	599	601	1200
Baseline Body Surface Area (m2)			
Mean	1.84	1.86	1.85
SD	0.23	0.24	0.23
Median	1.84	1.83	1.84
Min - Max	1.1 - 2.8	1.2 - 2.6	1.1 - 2.8
n	599	600	1199
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
Mean	26.44	26.81	26.63
SD	5.90	5.27	5.60
Median	25.29	26.27	25.69
Min - Max	16.1 - 97.1	15.7 - 64.5	15.7 - 97.1
n	599	600	1199

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_dm_c_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:47 Page 2 of 2

［5.3.5.1-1-1 Table 18を再掲 ］

表 2.7.3.3.1.1.1-2 人口統計学的特性（BO21223試験，日本人 FL 患者）

t_dm_c_foly_JP_223_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)	Total (N=123)
Age (yr) at Baseline			
Mean	60.3	60.7	60.5
SD	10.6	7.9	9.2
Median	61.5	61.0	61.0
Min - Max	39 - 85	42 - 77	39 - 85
n	58	65	123
Age Group I (yr) at Baseline			
< 40	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)
40 - 59	25 (43.1%)	25 (38.5%)	50 (40.7%)
60 - 69	21 (36.2%)	30 (46.2%)	51 (41.5%)
>= 70	11 (19.0%)	10 (15.4%)	21 (17.1%)
n	58	65	123
Age Group II (yr) at Baseline			
< 60	26 (44.8%)	25 (38.5%)	51 (41.5%)
>= 60	32 (55.2%)	40 (61.5%)	72 (58.5%)
n	58	65	123
Age Group III (yr) at Baseline			
< 65	37 (63.8%)	49 (75.4%)	86 (69.9%)
>= 65	21 (36.2%)	16 (24.6%)	37 (30.1%)
n	58	65	123
Sex			
Male	24 (41.4%)	22 (33.8%)	46 (37.4%)
Female	34 (58.6%)	43 (66.2%)	77 (62.6%)
n	58	65	123
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	58 (100.0%)	65 (100.0%)	123 (100.0%)
n	58	65	123
Race			
Asian	58 (100.0%)	65 (100.0%)	123 (100.0%)
n	58	65	123
Height (cm) at Baseline			
Mean	161.79	159.86	160.77
SD	8.79	7.91	8.36
Median	161.00	160.00	160.20
Min - Max	141.8 - 183.6	142.7 - 175.6	141.8 - 183.6
n	58	65	123

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_dm_c_foly_JP_223_IT.out
20SEP2016 11:20

t_dm_c_foly_JP_223_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)	Total (N=123)
Weight (kg) at Baseline			
Mean	58.73	59.41	59.09
SD	10.07	11.23	10.66
Median	59.45	59.20	59.40
Min - Max	32.4 - 81.5	35.3 - 91.4	32.4 - 91.4
n	58	65	123
Baseline Body Surface Area (m2)			
Mean	1.62	1.61	1.61
SD	0.17	0.17	0.17
Median	1.62	1.59	1.61
Min - Max	1.1 - 2.0	1.2 - 2.1	1.1 - 2.1
n	58	65	123
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
Mean	22.33	23.17	22.77
SD	2.83	3.54	3.24
Median	22.27	22.52	22.28
Min - Max	16.1 - 33.7	15.7 - 30.4	15.7 - 33.7
n	58	65	123

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_dm_c_foly_JP_223_IT.out
20SEP2016 11:20　Page 2 of 2

［5.3.5.1-2 t_dm_c_foly_JP_223_IT を再掲］

(2) GAO4753g 試験

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の GAO4753g 試験の iNHL 患者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1.1-3に，FL 患者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1.1-4に示す。

iNHL 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（G–B 療法群24.7%，Benda 群30.7%，以下同順）。

また，FL 患者の人口統計学的特性も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%）。

なお，主要解析後に新たに17例がランダム化されたが，情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び情報更新のための2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）の iNHL 患者の人口統計学的特性は主要解析時から大きな変更はなかった（5.3.5.1-3-2 t_dm_c_297_IT，5.3.5.1-3-3 4.1.1）。

表 2.7.3.3.1.1.1-3 人口統計学的特性（GAO4753g 試験，主要解析時点，iNHL 患者）

t_dm_c_297_IT APPROVED Demographic Data (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GOO1297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=202)	G-B (N=194)	Total (N=396)
Age (yr) at Baseline			
Mean	61.9	61.9	61.9
SD	11.4	11.3	11.4
Median	63.0	63.0	63.0
Min - Max	21 - 87	34 - 87	21 - 87
n	202	194	396
Age Group I (yr) at Baseline			
< 40	6 (3.0%)	8 (4.1%)	14 (3.5%)
40 - 59	74 (36.6%)	70 (36.1%)	144 (36.4%)
60 - 69	60 (29.7%)	68 (35.1%)	128 (32.3%)
>= 70	62 (30.7%)	48 (24.7%)	110 (27.8%)
n	202	194	396
Age Group II (yr) at Baseline			
< 60	80 (39.6%)	78 (40.2%)	158 (39.9%)
>= 60	122 (60.4%)	116 (59.8%)	238 (60.1%)
n	202	194	396
Age Group III (yr) at Baseline			
< 65	111 (55.0%)	109 (56.2%)	220 (55.6%)
>= 65	91 (45.0%)	85 (43.8%)	176 (44.4%)
n	202	194	396
Sex			
Male	118 (58.4%)	110 (56.7%)	228 (57.6%)
Female	84 (41.6%)	84 (43.3%)	168 (42.4%)
n	202	194	396
Ethnicity			
Hispanic or Latino	5 (2.5%)	6 (3.1%)	11 (2.8%)
Not Hispanic or Latino	167 (82.7%)	175 (90.2%)	342 (86.4%)
Not Reported	30 (14.9%)	13 (6.7%)	43 (10.9%)
n	202	194	396
Race			
American Indian or Alaska Native	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Asian	3 (1.5%)	6 (3.1%)	9 (2.3%)
Black or African American	3 (1.5%)	4 (2.1%)	7 (1.8%)
White	174 (86.1%)	174 (89.7%)	348 (87.9%)
Multiple	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Unknown	19 (9.4%)	9 (4.6%)	28 (7.1%)
n	202	194	396
Height (cm) at Baseline			
Mean	169.97	169.68	169.83
SD	9.88	9.34	9.60
Median	170.00	170.00	170.00
Min - Max	149.0 - 197.0	150.0 - 198.0	149.0 - 198.0
n	197	191	388
Weight (kg) at Baseline			
Mean	81.14	80.03	80.59
SD	19.89	17.37	18.67
Median	80.00	80.05	80.00
Min - Max	38.2 - 155.9	46.0 - 128.8	38.2 - 155.9
n	194	190	384
Baseline Body Surface Area (m2)			
Mean	1.92	1.91	1.91
SD	0.26	0.23	0.24
Median	1.92	1.91	1.91
Min - Max	1.3 - 2.6	1.4 - 2.4	1.3 - 2.6
n	194	190	384

	B (N=202)	G-B (N=194)	Total (N=396)
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
Mean	27.89	27.66	27.78
SD	5.65	5.09	5.38
Median	27.30	26.66	27.07
Min - Max	17.0 - 50.3	19.4 - 42.3	17.0 - 50.3
n	194	190	384
Geographic Region			
Eastern Europe	26 (12.9%)	26 (13.4%)	52 (13.1%)
North America	85 (42.1%)	79 (40.7%)	164 (41.4%)
Western Europe	91 (45.0%)	89 (45.9%)	180 (45.5%)
n	202	194	396

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_dm_c_297_IT.out_PDRD
16MAR2015 16:26

［5.3.5.1-3-1 Table 12を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.1-4 人口統計学的特性（GAO4753g 試験，主要解析時点，FL 患者）

t_dm_c_foly_297_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=166)	G-B (N=155)	Total (N=321)
Age (yr) at Baseline			
Mean	62.5	61.8	62.1
SD	11.0	11.2	11.1
Median	63.5	63.0	63.0
Min - Max	35 - 87	34 - 87	34 - 87
n	166	155	321
Age Group I (yr) at Baseline			
< 40	4 (2.4%)	7 (4.5%)	11 (3.4%)
40 - 59	57 (34.3%)	52 (33.5%)	109 (34.0%)
60 - 69	50 (30.1%)	60 (38.7%)	110 (34.3%)
>= 70	55 (33.1%)	36 (23.2%)	91 (28.3%)
n	166	155	321
Age Group II (yr) at Baseline			
< 60	61 (36.7%)	59 (38.1%)	120 (37.4%)
>= 60	105 (63.3%)	96 (61.9%)	201 (62.6%)
n	166	155	321
Age Group III (yr) at Baseline			
< 65	89 (53.6%)	86 (55.5%)	175 (54.5%)
>= 65	77 (46.4%)	69 (44.5%)	146 (45.5%)
n	166	155	321
Sex			
Male	95 (57.2%)	85 (54.8%)	180 (56.1%)
Female	71 (42.8%)	70 (45.2%)	141 (43.9%)
n	166	155	321
Ethnicity			
Hispanic or Latino	5 (3.0%)	5 (3.2%)	10 (3.1%)
Not Hispanic or Latino	134 (80.7%)	137 (88.4%)	271 (84.4%)
Not Reported	27 (16.3%)	13 (8.4%)	40 (12.5%)
n	166	155	321

t_dm_c_foly_297_IT APPROVED Demographic Data - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=166)	G-B (N=155)	Total (N=321)
Race			
American Indian or Alaska Native	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Asian	2 (1.2%)	4 (2.6%)	6 (1.9%)
Black or African American	3 (1.8%)	2 (1.3%)	5 (1.6%)
White	143 (86.1%)	139 (89.7%)	282 (87.9%)
Multiple	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Unknown	15 (9.0%)	9 (5.8%)	24 (7.5%)
n	166	155	321
Height (cm) at Baseline			
Mean	169.46	169.58	169.51
SD	9.58	9.16	9.36
Median	170.00	170.00	170.00
Min - Max	149.0 - 193.5	150.0 - 188.0	149.0 - 193.5
n	162	153	315
Weight (kg) at Baseline			
Mean	81.82	80.19	81.02
SD	20.08	17.28	18.75
Median	79.50	80.10	80.00
Min - Max	38.2 - 155.9	46.0 - 126.0	38.2 - 155.9
n	159	153	312
Baseline Body Surface Area (m2)			
Mean	1.92	1.91	1.91
SD	0.25	0.22	0.24
Median	1.92	1.91	1.91
Min - Max	1.3 - 2.6	1.4 - 2.4	1.3 - 2.6
n	159	153	312
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
Mean	28.30	27.77	28.04
SD	5.75	5.10	5.44
Median	27.23	26.92	27.18
Min - Max	17.0 - 50.3	19.4 - 42.3	17.0 - 50.3
n	159	153	312
Geographic Region			
Eastern Europe	15 (9.0%)	18 (11.6%)	33 (10.3%)
North America	73 (44.0%)	65 (41.9%)	138 (43.0%)
Western Europe	78 (47.0%)	72 (46.5%)	150 (46.7%)
n	166	155	321

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_c.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_dm_c_foly_297_IT.out_PDRD 16MAR2015 16:25
［5.3.5.1-3-1 Table 16を再掲］

2.7.3.3.1.1.2　ベースライン時の疾患特性

(1) BO21223試験

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の BO21223試験の FL 患者のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1.2-1に，FL 患者のベースライン時の B 症状の要約を表 2.7.3.3.1.1.2-2に，日本人 FL 患者のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1.2-3に，日本人 FL 患者のベースライン時の B 症状の要約を表 2.7.3.3.1.1.2-4に示す。

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（G–化学療法群97.5%，R–化学療法群96.2%，以下同順），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%）。また，半数以上が節外病変を有していた（65.2%，65.9%）。7 cm 以上の巨大腫瘤病変を有していたのは両群とも半数以下であった（42.5%，45.2%）。測定可能病変の数は6が最も多かった（40.7%，43.8%）。

ベースライン時に B 症状が認められた FL 患者は両群とも半数以下であった（33.4%，34.3%）。

iNHL 患者のベースライン時の疾患特性も両群で大きな違いは認められず，FL 患者のベースライン時の疾患特性と同じ傾向が認められた（5.3.5.1-1-1 t_dm_bdc_223_IT，t_dm_bsym_223_IT）。

日本人 FL 患者では7 cm 以上の巨大腫瘤病変を有していた割合及びベースライン時に B 症状が認められた割合は G–化学療法群で多かった（7 cm 以上の巨大腫瘤病変：56.9%，48.3%，B 症状：27.7%，15.5%）が，日本人 FL 患者のベースライン時の疾患特性も，両群で大きな違いは認められず，試験全体の FL 患者のベースライン時の疾患特性と大きな違いは認められなかった。日本人 iNHL 患者では7 cm 以上の巨大腫瘤病変を有していた割合は G–化学療法群で多かった（54.4%，45.9%）が，日本人 iNHL 患者のベースライン時の疾患特性も，両群で大きな違いは認められず，試験全体の iNHL 患者のベースライン時の疾患特性と大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-2 t_dm_bdc_JP_223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）のベースライン時の疾患特性は主要解析時から大きな変更はなかった。

表 2.7.3.3.1.1.2-1 ベースライン時の疾患特性（BO21223試験，FL 患者）

t_dm_bdc_foly_223_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)	Total (N=1202)
ECOG at Baseline			
0-1	576 (96.2%)	585 (97.5%)	1161 (96.8%)
2	23 (3.8%)	15 (2.5%)	38 (3.2%)
n	599	600	1199
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
I	8 (1.3%)	10 (1.7%)	18 (1.5%)
II	44 (7.4%)	41 (6.9%)	85 (7.1%)
III	209 (35.0%)	208 (34.8%)	417 (34.9%)
IV	336 (56.3%)	339 (56.7%)	675 (56.5%)
n	597	598	1195
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 1			
Low (0,1)	125 (20.8%)	128 (21.3%)	253 (21.0%)
Intermediate (2)	223 (37.1%)	224 (37.3%)	447 (37.2%)
High (>=3)	253 (42.1%)	249 (41.4%)	502 (41.8%)
n	601	601	1202
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 2			
Low (0)	55 (9.4%)	51 (8.8%)	106 (9.1%)
Intermediate (1-2)	290 (49.5%)	296 (51.1%)	586 (50.3%)
High (>=3)	241 (41.1%)	232 (40.1%)	473 (40.6%)
n	586	579	1165
Bone Marrow Involvement at Baseline			
Positive	295 (49.3%)	318 (53.7%)	613 (51.5%)
Negative	291 (48.7%)	266 (44.9%)	557 (46.8%)
Indeterminate	12 (2.0%)	8 (1.4%)	20 (1.7%)
n	598	592	1190
Extranodal Involvement			
Yes	396 (65.9%)	392 (65.2%)	788 (65.6%)
No	205 (34.1%)	209 (34.8%)	414 (34.4%)
n	601	601	1202
Time from Initial Diagnosis to Randomization (months)			
Mean	7.28	6.25	6.77
SD	16.48	13.78	15.20
Median	1.41	1.48	1.45
Min - Max	0.0 - 168.1	0.1 - 121.6	0.0 - 168.1
n	601	598	1199

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_dm_bdc_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:37

t_dm_bdc_foly_223_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)	Total (N=1202)
Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) Category			
<6	474 (78.9%)	490 (81.9%)	964 (80.4%)
6-12	32 (5.3%)	35 (5.9%)	67 (5.6%)
>12	95 (15.8%)	73 (12.2%)	168 (14.0%)
n	601	598	1199
Bulky Disease at Baseline (7cm threshold)			
Yes	271 (45.2%)	255 (42.5%)	526 (43.8%)
No	329 (54.8%)	345 (57.5%)	674 (56.2%)
n	600	600	1200
Number of Indicator Lesions at Baseline			
1	37 (6.2%)	34 (5.7%)	71 (5.9%)
2	58 (9.7%)	47 (7.8%)	105 (8.8%)
3	67 (11.2%)	68 (11.3%)	135 (11.3%)
4	87 (14.5%)	109 (18.2%)	196 (16.3%)
5	88 (14.7%)	98 (16.3%)	186 (15.5%)
6	263 (43.8%)	244 (40.7%)	507 (42.3%)
n	600	600	1200
Liver Assessment Palpable at Baseline			
Yes	55 (9.4%)	50 (8.4%)	105 (8.9%)
No	528 (90.6%)	543 (91.6%)	1071 (91.1%)
n	583	593	1176
Liv. Dist. BCE/Medio-Clavicular Line (cm) at Baseline			
0-3	149 (93.1%)	145 (92.9%)	294 (93.0%)
>3-6	4 (2.5%)	10 (6.4%)	14 (4.4%)
>6	7 (4.4%)	1 (0.6%)	8 (2.5%)
n	160	156	316
Spleen Assessment Palpable at Baseline			
Yes	90 (15.4%)	78 (13.2%)	168 (14.3%)
No	493 (84.6%)	515 (86.8%)	1008 (85.7%)
n	583	593	1176

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_dm_bdc_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:37 Page 2 of 2

［5.3.5.1-1-1 Table 19を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.2-2 ベースライン時の B 症状の要約（BO21223試験，FL 患者）

t_dm_bsym_foly_223_IT APPROVED Baseline B-symptoms Status - Follicular Lymphoma Patients
(Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)	Total (N=1202)
>=1 B-symptom present			
Yes	206 (34.3%)	201 (33.4%)	407 (33.9%)
No	394 (65.7%)	400 (66.6%)	794 (66.1%)
n	600	601	1201
Fever			
Yes	17 (2.8%)	25 (4.2%)	42 (3.5%)
No	583 (97.2%)	576 (95.8%)	1159 (96.5%)
n	600	601	1201
Night Sweats			
Yes	155 (25.8%)	144 (24.0%)	299 (24.9%)
No	445 (74.2%)	457 (76.0%)	902 (75.1%)
n	600	601	1201
Weight Loss			
Yes	100 (16.7%)	102 (17.0%)	202 (16.8%)
No	500 (83.3%)	499 (83.0%)	999 (83.2%)
n	600	601	1201

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_bsym.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_dm_bsym_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:35 Page 1 of 1

［5.3.5.1-1-1 Table 20を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.2-3　ベースライン時の疾患特性（BO21223試験，日本人 FL 患者）

t_dm_bdc_foly_JP_223_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma
Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)	Total (N=123)
ECOG at Baseline			
0-1	57 (98.3%)	63 (96.9%)	120 (97.6%)
2	1 (1.7%)	2 (3.1%)	3 (2.4%)
n	58	65	123
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
II	4 (6.9%)	4 (6.2%)	8 (6.5%)
III	19 (32.8%)	23 (35.4%)	42 (34.1%)
IV	35 (60.3%)	38 (58.5%)	73 (59.3%)
n	58	65	123
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 1			
Low (0,1)	10 (17.2%)	15 (23.1%)	25 (20.3%)
Intermediate (2)	23 (39.7%)	17 (26.2%)	40 (32.5%)
High (>=3)	25 (43.1%)	33 (50.8%)	58 (47.2%)
n	58	65	123
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 2			
Low (0)	4 (7.0%)	3 (4.6%)	7 (5.7%)
Intermediate (1-2)	28 (49.1%)	28 (43.1%)	56 (45.9%)
High (>=3)	25 (43.9%)	34 (52.3%)	59 (48.4%)
n	57	65	122
Bone Marrow Involvement at Baseline			
Positive	27 (47.4%)	34 (52.3%)	61 (50.0%)
Negative	30 (52.6%)	31 (47.7%)	61 (50.0%)
n	57	65	122
Extranodal Involvement			
Yes	37 (63.8%)	40 (61.5%)	77 (62.6%)
No	21 (36.2%)	25 (38.5%)	46 (37.4%)
n	58	65	123
Time from Initial Diagnosis to Randomization (months)			
Mean	5.99	3.08	4.45
SD	13.45	5.65	10.17
Median	1.18	1.31	1.22
Min - Max	0.2 - 80.4	0.3 - 37.9	0.2 - 80.4
n	58	65	123
Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) Category			
<6	46 (79.3%)	58 (89.2%)	104 (84.6%)
6-12	5 (8.6%)	3 (4.6%)	8 (6.5%)
>12	7 (12.1%)	4 (6.2%)	11 (8.9%)
n	58	65	123

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_dm_bdc_foly_JP_223_IT.out
20SEP2016 10:27

t_dm_bdc_foly_JP_223_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)	Total (N=123)
Bulky Disease at Baseline (7cm threshold)			
Yes	28 (48.3%)	37 (56.9%)	65 (52.8%)
No	30 (51.7%)	28 (43.1%)	58 (47.2%)
n	58	65	123
Number of Indicator Lesions at Baseline			
1	5 (8.6%)	3 (4.6%)	8 (6.5%)
2	5 (8.6%)	4 (6.2%)	9 (7.3%)
3	6 (10.3%)	4 (6.2%)	10 (8.1%)
4	8 (13.8%)	10 (15.4%)	18 (14.6%)
5	7 (12.1%)	13 (20.0%)	20 (16.3%)
6	27 (46.6%)	31 (47.7%)	58 (47.2%)
n	58	65	123
Liver Assessment Palpable at Baseline			
Yes	1 (1.7%)	4 (6.2%)	5 (4.1%)
No	57 (98.3%)	61 (93.8%)	118 (95.9%)
n	58	65	123
Liv. Dist. BCE/Medio-Clavicular Line (cm) at Baseline			
0-3	1 (50.0%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)
>3-6	1 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)
n	2	3	5
Spleen Assessment Palpable at Baseline			
Yes	6 (10.3%)	7 (10.8%)	13 (10.6%)
No	52 (89.7%)	58 (89.2%)	110 (89.4%)
n	58	65	123

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_dm_bdc_foly_JP_223_IT.out
20SEP2016 10:27 Page 2 of 2

［5.3.5.1-2 t_dm_bdc_foly_JP_223_IT を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.2-4　ベースライン時の B 症状の要約（BO21223試験，日本人 FL 患者）

t_dm_bsym_foly_JP_223_IT APPROVED Baseline B-symptoms Status - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)	Total (N=123)
>=1 B-symptom present			
Yes	9 (15.5%)	18 (27.7%)	27 (22.0%)
No	49 (84.5%)	47 (72.3%)	96 (78.0%)
n	58	65	123
Fever			
Yes	1 (1.7%)	3 (4.6%)	4 (3.3%)
No	57 (98.3%)	62 (95.4%)	119 (96.7%)
n	58	65	123
Night Sweats			
Yes	7 (12.1%)	13 (20.0%)	20 (16.3%)
No	51 (87.9%)	52 (80.0%)	103 (83.7%)
n	58	65	123
Weight Loss			
Yes	1 (1.7%)	4 (6.2%)	5 (4.1%)
No	57 (98.3%)	61 (93.8%)	118 (95.9%)
n	58	65	123

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_bsym.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_dm_bsym_foly_JP_223_IT.out
20SEP2016 10:20　Page 1 of 1

［5.3.5.1-2 t_dm_bsym_foly_JP_223_IT を再掲］

(2)　GAO4753g 試験

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の GAO4753g 試験の iNHL 患者のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1.2-5に，FL 患者のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1.2-6に示す。

iNHL 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（G–B 療法群55.2%，Benda 群48.8%，以下同順），非 FL 患者の IPI 分類の high-intermediate の割合も G–B 療法群で高く（23.7%，16.7%），Ann Arbor Stage III は Benda 群で多く（19.6%，26.4%），Ann Arbor Stage IV は G–B 療法群で多かった（60.3%，52.7%）。

両群とも多くを占めたのは FL 患者であった（79.9%，82.2%）。その他の組織型は節外性辺縁帯リンパ腫（以下，MZL）（6.7%，6.4%），節性 MZL（5.7%，2.5%），脾性 MZL（1.5%，0.5%），小リンパ球性リンパ腫（6.2%，7.9%）であった。Benda 群にワルデンシュトレームマクログロブリン血症が1例含まれていた。

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%）。

なお，主要解析後に新たに17例がランダム化されたが，情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び情報更新のための2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）のベースライン時の疾患特性は，主要解析時から大きな変更はなかった（5.3.5.1-3-2 t_dm_bdc_297_IT，5.3.5.1-3-3 4.1.1）。

表 2.7.3.3.1.1.2-5 ベースライン時の疾患特性（GA04753g 試験，主要解析時点，iNHL 患者）

t_dm_bdc_297_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/G001297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=202)	G-B (N=194)	Total (N=396)
Diagnosis - iNHL Subtype			
Extranodal (MALT) marginal zone lymphoma	13 (6.4%)	13 (6.7%)	26 (6.6%)
Follicular non-Hodgkins lymphoma	166 (82.2%)	155 (79.9%)	321 (81.1%)
Nodal marginal zone lymphoma	5 (2.5%)	11 (5.7%)	16 (4.0%)
Small lymphocytic lymphoma	16 (7.9%)	12 (6.2%)	28 (7.1%)
Splenic marginal zone	1 (0.5%)	3 (1.5%)	4 (1.0%)
Other	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
n	202	194	396
iNHL Subtype			
Follicular	166 (82.2%)	155 (79.9%)	321 (81.1%)
Non-Follicular	36 (17.8%)	39 (20.1%)	75 (18.9%)
n	202	194	396
ECOG at Baseline			
0-1	190 (95.5%)	185 (95.4%)	375 (95.4%)
2	9 (4.5%)	9 (4.6%)	18 (4.6%)
n	199	194	393
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
I	12 (6.0%)	10 (5.2%)	22 (5.6%)
II	19 (9.5%)	16 (8.2%)	35 (8.9%)
III	53 (26.4%)	38 (19.6%)	91 (23.0%)
IV	106 (52.7%)	117 (60.3%)	223 (56.5%)
Unknown	11 (5.5%)	13 (6.7%)	24 (6.1%)
n	201	194	395
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 1			
Low (0,1)	34 (20.6%)	42 (27.1%)	76 (23.8%)
Intermediate (2)	58 (35.2%)	47 (30.3%)	105 (32.8%)
High (>=3)	67 (40.6%)	60 (38.7%)	127 (39.7%)
Unknown	6 (3.6%)	6 (3.9%)	12 (3.8%)
n	165	155	320
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 2			
Low (0)	10 (6.1%)	8 (5.2%)	18 (5.6%)
Intermediate (1-2)	82 (49.7%)	81 (52.3%)	163 (50.9%)
High (>=3)	67 (40.6%)	60 (38.7%)	127 (39.7%)
Unknown	6 (3.6%)	6 (3.9%)	12 (3.8%)
n	165	155	320
IPI Categories 1			
Low	9 (25.0%)	11 (28.9%)	20 (27.0%)
Low-Intermediate	6 (16.7%)	6 (15.8%)	12 (16.2%)
High-Intermediate	6 (16.7%)	9 (23.7%)	15 (20.3%)
High	1 (2.8%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
Unknown	14 (38.9%)	11 (28.9%)	25 (33.8%)
n	36	38	74
FLIPI for FL or IPI for non-FL at Baseline			
FL Low	34 (16.9%)	42 (21.8%)	76 (19.3%)
FL Intermediate	58 (28.9%)	47 (24.4%)	105 (26.6%)
FL High	67 (33.3%)	60 (31.1%)	127 (32.2%)
FL Unknown	6 (3.0%)	6 (3.1%)	12 (3.0%)
Non-FL Low	9 (4.5%)	11 (5.7%)	20 (5.1%)
Non-FL Low-Intermediate	6 (3.0%)	6 (3.1%)	12 (3.0%)
Non-FL High-Intermediate	6 (3.0%)	9 (4.7%)	15 (3.8%)
Non-FL High	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Non-FL Unknown	14 (7.0%)	11 (5.7%)	25 (6.3%)
n	201	193	394
Bone Marrow Involvement at Baseline			
Yes	69 (36.7%)	60 (32.1%)	129 (34.4%)
No	113 (60.1%)	115 (61.5%)	228 (60.8%)
Indeterminate by morphology but negative by immunohistochemistry (IHC)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
Sample insufficient for evaluation	0	7 (3.7%)	7 (1.9%)
Other	2 (1.1%)	4 (2.1%)	6 (1.6%)
n	188	187	375

Extranodal Involvement			
Yes	98 (48.8%)	107 (55.2%)	205 (51.9%)
No	90 (44.8%)	76 (39.2%)	166 (42.0%)
Unknown	13 (6.5%)	11 (5.7%)	24 (6.1%)
n	201	194	395
Time from Initial Diagnosis to Randomization (years)			
Mean	4.20	4.24	4.22
SD	3.96	4.22	4.09
Median	3.03	3.10	3.09
Min - Max	0.3 - 29.9	0.3 - 32.1	0.3 - 32.1
n	202	194	396
Time from Initial Diagnosis to Randomization (years)			
< 1	30 (14.9%)	27 (13.9%)	57 (14.4%)
1-5	112 (55.4%)	115 (59.3%)	227 (57.3%)
> 5	60 (29.7%)	52 (26.8%)	112 (28.3%)
n	202	194	396
Bulky Disease at Baseline (6cm threshold)			
Yes	70 (35.2%)	66 (34.0%)	136 (34.6%)
No	129 (64.8%)	128 (66.0%)	257 (65.4%)
n	199	194	393
Serum LDH at Baseline			
Normal	137 (68.8%)	128 (67.0%)	265 (67.9%)
Elevated	62 (31.2%)	63 (33.0%)	125 (32.1%)
n	199	191	390
CD20 Positivity (Local Result)			
Positive	192 (96.0%)	184 (94.8%)	376 (95.4%)
Negative	5 (2.5%)	4 (2.1%)	9 (2.3%)
Unknown	3 (1.5%)	6 (3.1%)	9 (2.3%)
n	200	194	394
B2 Microglobulin (mg/L)			
< 3.5	136 (74.3%)	145 (78.4%)	281 (76.4%)
>= 3.5	47 (25.7%)	40 (21.6%)	87 (23.6%)
n	183	185	368

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_dm_bdc_297_IT.out_PDRD
23APR2015 17:32

［5.3.5.1-3-1 Table 13を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.2-6 ベースライン時の疾患特性（GAO4753g 試験，主要解析時点，FL 患者）

t_dm_bdc_foly_297_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=166)	G-B (N=155)	Total (N=321)
Diagnosis - iNHL Subtype			
Follicular non-Hodgkins lymphoma	166 (100.0%)	155 (100.0%)	321 (100.0%)
n	166	155	321
ECOG at Baseline			
0-1	157 (95.7%)	147 (94.8%)	304 (95.3%)
2	7 (4.3%)	8 (5.2%)	15 (4.7%)
n	164	155	319
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
I	9 (5.5%)	9 (5.8%)	18 (5.6%)
II	19 (11.5%)	15 (9.7%)	34 (10.6%)
III	45 (27.3%)	31 (20.0%)	76 (23.8%)
IV	82 (49.7%)	90 (58.1%)	172 (53.8%)
Unknown	10 (6.1%)	10 (6.5%)	20 (6.3%)
n	165	155	320
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 1			
Low (0,1)	34 (20.6%)	42 (27.1%)	76 (23.8%)
Intermediate (2)	58 (35.2%)	47 (30.3%)	105 (32.8%)
High (>=3)	67 (40.6%)	60 (38.7%)	127 (39.7%)
Unknown	6 (3.6%)	6 (3.9%)	12 (3.8%)
n	165	155	320
FLIPI No. of Adverse Factors Categories 2			
Low (0)	10 (6.1%)	8 (5.2%)	18 (5.6%)
Intermediate (1-2)	82 (49.7%)	81 (52.3%)	163 (50.9%)
High (>=3)	67 (40.6%)	60 (38.7%)	127 (39.7%)
Unknown	6 (3.6%)	6 (3.9%)	12 (3.8%)
n	165	155	320
Bone Marrow Involvement at Baseline			
Yes	50 (32.3%)	42 (28.0%)	92 (30.2%)
No	100 (64.5%)	97 (64.7%)	197 (64.6%)
Indeterminate by morphology but negative by immunohistochemistry (IHC)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	5 (1.6%)
Sample insufficient for evaluation	0	7 (4.7%)	7 (2.3%)
Other	1 (0.6%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
n	155	150	305
Extranodal Involvement			
Yes	76 (46.1%)	82 (52.9%)	158 (49.4%)
No	77 (46.7%)	63 (40.6%)	140 (43.8%)
Unknown	12 (7.3%)	10 (6.5%)	22 (6.9%)
n	165	155	320
Time from Initial Diagnosis to Randomization (years)			
Mean	4.24	4.37	4.30
SD	4.19	4.41	4.29
Median	2.96	3.07	3.04
Min - Max	0.3 - 29.9	0.3 - 32.1	0.3 - 32.1
n	166	155	321

t_dm_bdc_foly_297_IT APPROVED Baseline Disease Characteristics - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	B (N=166)	G-B (N=155)	Total (N=321)
Time from Initial Diagnosis to Randomization (years)			
< 1	24 (14.5%)	17 (11.0%)	41 (12.8%)
1-5	95 (57.2%)	95 (61.3%)	190 (59.2%)
> 5	47 (28.3%)	43 (27.7%)	90 (28.0%)
n	166	155	321
Bulky Disease at Baseline (6cm threshold)			
Yes	58 (35.4%)	49 (31.6%)	107 (33.5%)
No	106 (64.6%)	106 (68.4%)	212 (66.5%)
n	164	155	319
Serum LDH at Baseline			
Normal	108 (65.9%)	101 (65.6%)	209 (65.7%)
Elevated	56 (34.1%)	53 (34.4%)	109 (34.3%)
n	164	154	318
CD20 Positivity (Local Result)			
Positive	158 (95.8%)	146 (94.2%)	304 (95.0%)
Negative	5 (3.0%)	4 (2.6%)	9 (2.8%)
Unknown	2 (1.2%)	5 (3.2%)	7 (2.2%)
n	165	155	320
B2 Microglobulin (mg/L)			
< 3.5	118 (77.1%)	121 (81.2%)	239 (79.1%)
>= 3.5	35 (22.9%)	28 (18.8%)	63 (20.9%)
n	153	149	302

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_dm_bdc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/jO1297a/reports/t_dm_bdc_foly_297_IT.out_PDRD
23APR2015 17:35
［5.3.5.1-3-1 Table 17を再掲］

2.7.3.3.1.2　患者の内訳・投与中止状況

(1) BO21223試験

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の BO21223試験の FL 患者の内訳と投与状況を図 2.7.3.3.1.2-1に，FL 患者の投与中止理由を表 2.7.3.3.1.2-1に，日本人 FL 患者の投与中止理由を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。

BO21223試験では，データカットオフ時点で FL 患者1202例がランダム化され，G–化学療法群601例，R–化学療法群601例の2群に割り付けられた。未投与例10例を除く1192例（G–化学療法群594例，R–化学療法群598例，以下同順）が試験治療を開始した。

データカットオフ時点で全例が導入療法期間を終了しており，導入療法期間中に試験治療を中止したのは84例（37例［6.2%］，47例［7.8%］）であった。最も多い中止理由は，両群とも有害事象で，両群で割合は同程度であった（19例［3.2%］，19例［3.2%］）。PD による中止は R–化学療法群で多かった（5例［0.8%］，14例［2.3%］）。

データカットオフ時点で1066例（539例［89.7%］，527例［87.7%］）が維持療法を開始しており，維持療法期間中に試験治療を中止したのは250例（118例［19.6%］，132例［22.0%］）であった。最も多い中止理由は両群で異なり，R–化学療法群で最も多い中止理由は，PD であり，G–化学療法群と比較して R–化学療法群で多かった（37例［6.2%］，64例［10.6%］）。G–化学療法群で最も多い中止理由は有害事象であり，両群で割合は同程度であった（51例［8.5%］，38例［6.3%］）。

iNHL 患者の投与中止状況でも同じ傾向が認められた（5.3.5.1-1-1 t_ds_c_t01wdtrt_223_IT）。

日本人 FL 患者もデータカットオフ時点で全例が導入療法期間を終了しており，導入療法期

間中に試験治療を中止したのは11例（4例［6.2%］，7例［12.1%］）であった。最も多い中止理由は，両群とも有害事象で，両群の割合は同程度であった（3例［4.6%］，4例［6.9%］）。PD による中止例は認められなかった。

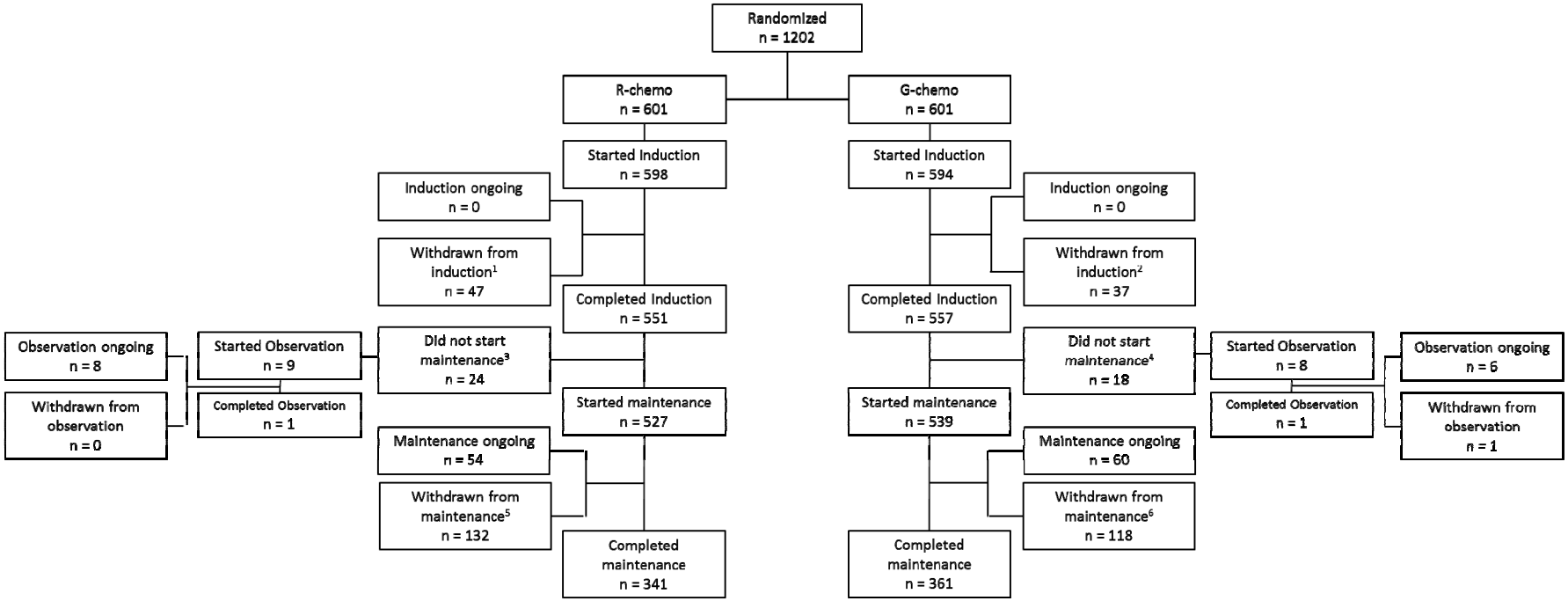
データカットオフ時点で111例（60例［92.3%］，51例［87.9%］）が維持療法を開始しており，維持療法期間中に試験治療を中止したのは17例（7例［10.8%］，10例［17.2%］）であった。最も多い中止理由は両群で異なり，R–化学療法群で最も多い中止理由は，PD であり，G–化学療法群と比較して R–化学療法群で多かった（2例［3.1%］，8例［13.8%］）。G–化学療法群で最も多い中止理由は，有害事象，主治医判断及び PD であり，有害事象及び主治医判断は G–化学療法群で多かった（有害事象：2例［3.1%］，0例，主治医判断：2例［3.1%］，1例［1.7%］）。

このように，中止理由及びその頻度は，日本人 FL 患者と試験全体の FL 患者で大きな違いは認められなかった。

また，日本人 iNHL 患者の投与中止状況でも同じ傾向が認められ，試験全体の iNHL 患者の投与中止状況と大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-2 t_ds_c_t01wdtrt_JP_223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）の中止理由及びその頻度は主要解析時から大きな違いは認められなかった。

図 2.7.3.3.1.2-1　患者の内訳と投与状況（B021223試験，FL 患者，主要解析時点）



1. Reasons for withdrawal from R-chemo induction treatment were as follows: AEs (n = 19); progressive disease (n = 14); physician decision (n = 5); withdrawal by subject (n = 3); protocol violation (n = 2); other (n = 2); death (n = 1); and non-compliance (n = 1).
2. Reasons for withdrawal from G-chemo induction treatment were as follows: AEs (n = 19); progressive disease (n = 5); withdrawal by subject (n = 5); death (n = 3); other (n = 2); protocol violation (n = 2); and physician decision (n = 1).
3. 24 patients did not start R-maintenance treatment due to: progressive disease between induction and maintenance (n = 10); started observation (i.e., stable disease) (n = 9); withdrawal by subject (n = 3); physician decision (n = 1); and other (n = 1).
4. 19* patients did not start G-maintenance treatment due to: progressive disease between induction and maintenance (n = 10; started observation (i.e., stable disease) (n = 8); and withdrawal by subject (n = 1). *Patient No.## 208328/53851 entered maintenance but did not complete induction.
5. Reasons for withdrawal from R-maintenance treatment were as follows: progressive disease (n = 64); AEs (n = 38); physician decision (n = 11); withdrawal by subject (n = 10); death (n = 4); other (n = 3); protocol violation (n = 1); and lost to follow-up (n = 1).
6. Reasons for withdrawal from G-maintenance treatment were as follows: AEs (n = 51); progressive disease (n = 37); physician decision (n = 15); withdrawal by subject (n = 5); other (n = 4); death (n = 3); non-compliance (n = 2); and lost to follow-up (n = 1).
［5.3.5.1-1-1 Figure 4を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-1 投与中止理由（BO21223試験, FL 患者）

t_ds_c_t01wdtrt_foly_223_IT APPROVED Patient Disposition - Patients Withdrawn from Trial Treatment - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

Status	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)
Induction started	598 (99.5%)	594 (98.8%)
Ongoing	0	0
Completed	551 (91.7%)	557 (92.7%)
Withdrawn from induction	47 (7.8%)	37 (6.2%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	19 (3.2%)	19 (3.2%)
DEATH	1 (0.2%)	3 (0.5%)
NON-COMPLIANCE	1 (0.2%)	0
OTHER	2 (0.3%)	2 (0.3%)
PHYSICIAN DECISION	5 (0.8%)	1 (0.2%)
PROGRESSIVE DISEASE	14 (2.3%)	5 (0.8%)
PROTOCOL VIOLATION	2 (0.3%)	2 (0.3%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	3 (0.5%)	5 (0.8%)
Maintenance started	527 (87.7%)	539 (89.7%)
Ongoing	54 (9.0%)	60 (10.0%)
Completed	341 (56.7%)	361 (60.1%)
Withdrawn from maintenance	132 (22.0%)	118 (19.6%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	38 (6.3%)	51 (8.5%)
DEATH	4 (0.7%)	3 (0.5%)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.2%)	1 (0.2%)
NON-COMPLIANCE	0	2 (0.3%)
OTHER	3 (0.5%)	4 (0.7%)
PHYSICIAN DECISION	11 (1.8%)	15 (2.5%)
PROGRESSIVE DISEASE	64 (10.6%)	37 (6.2%)
PROTOCOL VIOLATION	1 (0.2%)	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	10 (1.7%)	5 (0.8%)
Observation period started	9 (1.5%)	8 (1.3%)
Ongoing	8 (1.3%)	6 (1.0%)
Completed	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Withdrawn from observation	0	1 (0.2%)
Reason for Withdrawal		
NON-COMPLIANCE	0	1 (0.2%)
Follow-up Started	454 (75.5%)	447 (74.4%)
Ongoing	420 (69.9%)	425 (70.7%)
Completed	0	0
Withdrawn from follow-up	34 (5.7%)	22 (3.7%)
Reason for Withdrawal		
DEATH	32 (5.3%)	18 (3.0%)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.2%)	2 (0.3%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (0.2%)	2 (0.3%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ds_c_t01wdtrt.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ds_c_t01wdtrt_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:57

t_ds_c_t01wdtrt_foly_223_IT APPROVED Patient Disposition - Patients Withdrawn from Trial
Treatment - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

Status	R-chemo (N=601)	G-chemo (N=601)
Withdrawn from Study	183 (30.4%)	139 (23.1%)
Reason for withdrawal from study		
ADVERSE EVENT	0	1 (0.2%)
DEATH	14 (2.3%)	17 (2.8%)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.3%)	2 (0.3%)
NON-COMPLIANCE	2 (0.3%)	4 (0.7%)
OTHER	2 (0.3%)	4 (0.7%)
PHYSICIAN DECISION	4 (0.7%)	7 (1.2%)
PROGRESSIVE DISEASE	125 (20.8%)	80 (13.3%)
PROTOCOL VIOLATION	4 (0.7%)	1 (0.2%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	30 (5.0%)	23 (3.8%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ds_c_t01wdtrt.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ds_c_t01wdtrt_foly_223_IT.out
15JUL2016 0:57
［5.3.5.1-1-1 Table 11を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-2 投与中止理由（BO21223試験，日本人 FL 患者）

t_ds_c_t01wdtrt_foly_JP_223_IT APPROVED Patient Disposition - Patients Withdrawn from Trial Treatment - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

Status	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)
Induction started	58 (100.0%)	65 (100.0%)
Ongoing	0	0
Completed	51 (87.9%)	61 (93.8%)
Withdrawn from induction	7 (12.1%)	4 (6.2%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	4 (6.9%)	3 (4.6%)
OTHER	1 (1.7%)	0
PROTOCOL VIOLATION	1 (1.7%)	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.7%)	1 (1.5%)
Maintenance started	51 (87.9%)	60 (92.3%)
Ongoing	6 (10.3%)	7 (10.8%)
Completed	35 (60.3%)	46 (70.8%)
Withdrawn from maintenance	10 (17.2%)	7 (10.8%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	0	2 (3.1%)
DEATH	0	1 (1.5%)
PHYSICIAN DECISION	1 (1.7%)	2 (3.1%)
PROGRESSIVE DISEASE	8 (13.8%)	2 (3.1%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.7%)	0
Observation period started	0	0
Ongoing	0	0
Completed	0	0
Withdrawn from observation	0	0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/t_ds_c_t01wdtrt.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_ds_c_t01wdtrt_foly_JP_223_IT.out
21SEP2016 8:06 Page 1 of 2

t_ds_c_t01wdtrt_foly_JP_223_IT APPROVED Patient Disposition - Patients Withdrawn from Trial Treatment - Follicular Lymphoma Patients - Japanese (Intent-to-Treat Patients)

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

Status	R-chemo (N=58)	G-chemo (N=65)
Follow-up Started	40 (69.0%)	42 (64.6%)
Ongoing	39 (67.2%)	41 (63.1%)
Completed	0	0
Withdrawn from follow-up	1 (1.7%)	1 (1.5%)
Reason for Withdrawal		
DEATH	1 (1.7%)	1 (1.5%)
Withdrawn from Study	16 (27.6%)	7 (10.8%)
Reason for withdrawal from study		
DEATH	0	1 (1.5%)
PHYSICIAN DECISION	1 (1.7%)	0
PROGRESSIVE DISEASE	12 (20.7%)	5 (7.7%)
PROTOCOL VIOLATION	1 (1.7%)	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (3.4%)	1 (1.5%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/t_ds_c_t01wdtrt.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/t_ds_c_t01wdtrt_foly_JP_223_IT.out
21SEP2016 8:06　Page 2 of 2

［5.3.5.1-2 t_ds_c_t01wdtrt_foly_JP_223_IT を再掲］

(2)　GAO4753g 試験

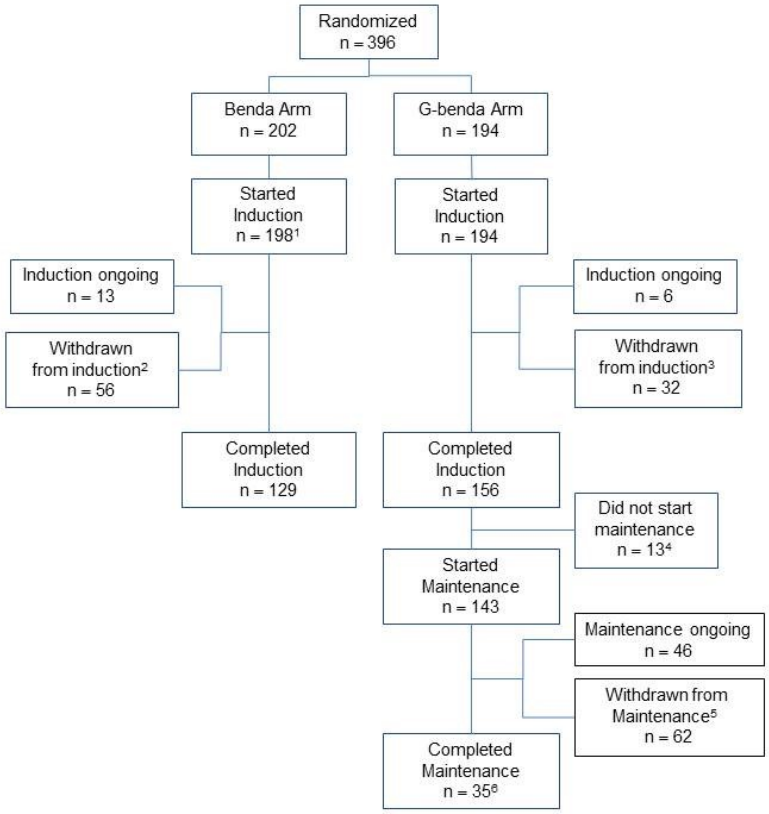
主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の GAO4753g 試験の iNHL 患者の内訳と投与状況を図 2.7.3.3.1.2-2に，投与中止理由を表 2.7.3.3.1.2-3に示す。

GAO4753g 試験では，データカットオフ時点で396例がランダム化され，G–B 療法群194例，Benda 群202例の2群に割り付けられた。未投与例4例を除く392例（G–B 療法群194例，Benda 群198例，以下同順）が試験治療を開始した。

データカットオフ時点で，導入療法期間中に88例（32例，56例）が試験治療を中止した。最も多かった中止理由は両群とも有害事象であり，有害事象による投与中止は Benda 群で多かった（15例［7.7%］，30例［14.9%］）。その他の投与中止理由は両群で差はなかった。

なお，情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）の患者の内訳と投与状況では，主要解析時以降に17例（10例，7例）が新たにランダム化された。また，主要解析時以降，追加解析のためのデータカットオフ時点までに導入療法期間中に7例（3例，4例）が投与を中止した（5.3.5.1-3-2 Figure 2）。また，情報更新のための2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）の患者の内訳と投与状況は，1回目の追加解析時から大きな変更はなかった（5.3.5.1-3-3 Figure 2）。

図 2.7.3.3.1.2-2 患者の内訳と投与状況（GA04753g 試験，主要解析時点，iNHL 患者）



Benda = bendamustine; G-benda = obinutuzumab + bendamustine.

[1] Four patients did not start benda induction treatment due to withdrawal of consent prior to first dose (n = 3) and physician decision (n = 1).

[2] Reasons for withdrawal from benda induction treatment were as follows: AEs (n = 30); progressive disease (n = 14); withdrawal by subject (n = 7); death (n = 2); physician decision (n = 2); and other (n = 1).

[3] Reasons for withdrawal from G-benda induction treatment were as follows: AEs (n = 15); progressive disease (n = 9); withdrawal by subject (n = 4); death (n = 2); and physician decision (n = 5).

[4] Thirteen patients did not start G-benda maintenance due to progressive disease between induction and maintenance (n = 6); AEs (n = 2); physician decision (n = 1); discontinuation during induction due to AE, completing only bendamustine therapy (n = 1). Of note, the remaining 3 patients started maintenance treatment after the clinical cutoff date.

[5] Reasons for withdrawal from G-benda maintenance treatment were as follows: AEs (n = 8); progressive disease (n = 44); withdrawal by patient (n = 3); death (n = 2); physician decision (n = 2), and other (n = 3).

[6] One additional patient received all G-benda maintenance doses but the site considered the patient as withdrawn due to progressive disease, so that a total of 36 patients were recorded as having received 12 maintenance doses.

［5.3.5.1-3-1 Figure 2を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-3　投与中止理由（GA04753g 試験，主要解析時点，iNHL 患者）

t_ds_c_t01wdtrt_297_IT APPROVED Summary of Disposition by Study Phase (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (JO1297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Status	B (N=202)	G-B (N=194)
Induction started	198 (98.0%)	194 (100.0%)
Ongoing	13 (6.4%)	6 (3.1%)
Completed	129 (63.9%)	156 (80.4%)
Withdrawn from induction	56 (27.7%)	32 (16.5%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	30 (14.9%)	15 (7.7%)
DEATH	2 (1.0%)	2 (1.0%)
OTHER	1 (0.5%)	0
PHYSICIAN DECISION	2 (1.0%)	5 (2.6%)
PROGRESSIVE DISEASE*	14 (6.9%)	9 (4.6%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	7 (3.5%)	4 (2.1%)
Maintenance started	0	143 (73.7%)
Ongoing	0	46 (23.7%)
Completed	0	35 (18.0%)
Withdrawn from maintenance	0	62 (32.0%)
Reason for Withdrawal		
ADVERSE EVENT	0	8 (4.1%)
DEATH	0	2 (1.0%)
OTHER	0	3 (1.5%)
PHYSICIAN DECISION	0	2 (1.0%)
PROGRESSIVE DISEASE	0	44 (22.7%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	3 (1.5%)

* 3 subjects included as withdrawing from induction due to disease progression had evidence of PD shortly after the clinical cut-off date.
G-B patients can have multiple treatment discontinuation reasons and will be counted for each but will be counted only once for the treatment discontinuation total.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ds_c_t01wdtrt.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ds_c_t01wdtrt_297_IT.out
02APR2015 15:16 Table truncated by PDRD
［5.3.5.1-3-1 Table 8を再掲］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　無増悪生存期間（PFS）

2.7.3.3.2.1.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

(1)　主解析

主要評価項目である FL 患者の PFS（主治医評価）の主要解析時点の要約を表 2.7.3.3.2.1.1-1 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1.1-1に示す。また，iNHL 患者の PFS（主治医評価）の主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の要約を表 2.7.3.3.2.1.1-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1.1-2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 PD，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%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でも，これらを支持する結果が得られた（ハザード比：0.66［95%CI：0.51～0.85］，Log-rank 検定：P = 0.0013）（5.3.5.1-1-1 Table 27）。IRC 評価でも同様に，PD，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。

一方，主要解析時点で観察された iNHL 患者の主治医評価に基づく PFS イベント数は，G–化学療法群122件（17.4%），R–化学療法群171件（24.5%）であり，R–化学療法群で多くの PFS イベントが観察された。iNHL 患者の PFS（主治医評価）を主な副次的評価項目として，階層的な仮説検定の1番目に検証的な位置づけで評価したところ，G–化学療法群は，R–化学療法群と比較して iNHL 患者の主治医評価に基づく PD，再発，死亡のリスクを32%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：0.68［95%CI：0.54～0.85］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0009）。また，層別因子で調整しない場合でも，これらを支持する結果が得られた（ハザード比：0.68［95%CI：0.54～0.86］，Log-rank 検定：P = 0.0012）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_pfsinv_223_IT）。IRC 評価でも同様に，PD，再発，死亡のリスクを27%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，主治医評価を支持する結果が得られた（ハザード比：0.73［95%CI：0.57～0.93］，層別 Log-rank 検定：P = 0.0109）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_pfsrad1_223_IT）。Kaplan-Meier 法で推定した iNHL 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。

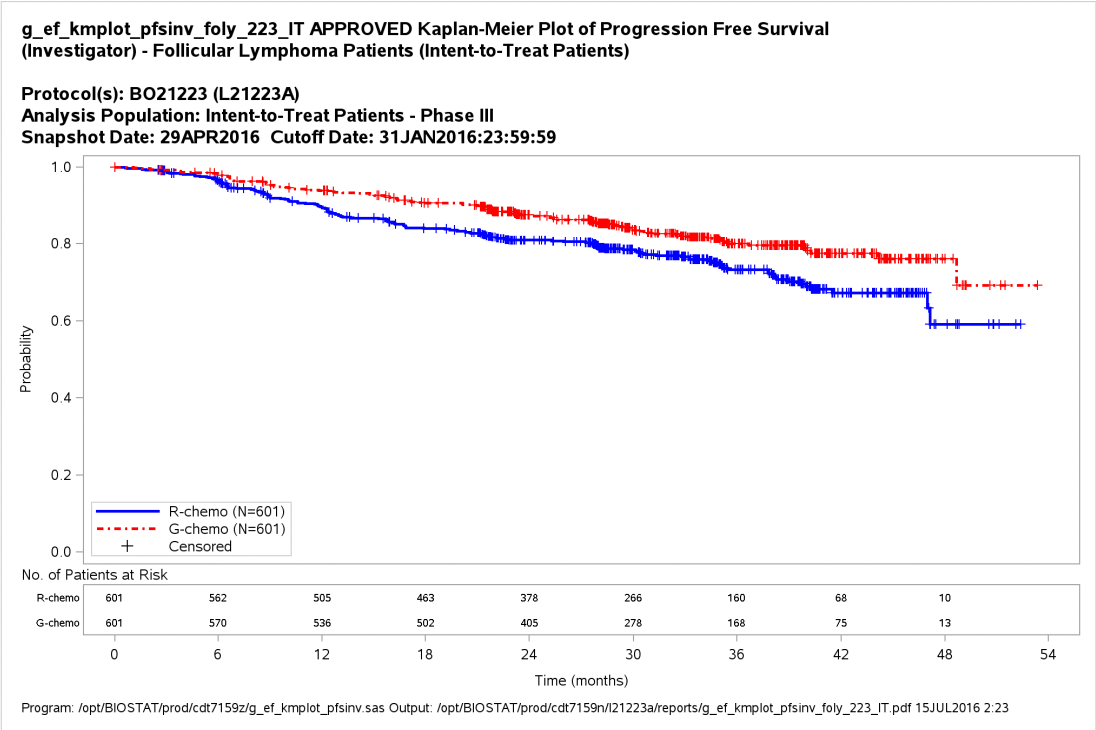
なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.1.1-1　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 2.7.3.3.2.1.1-1　PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（BO21223試験，FL 患者）



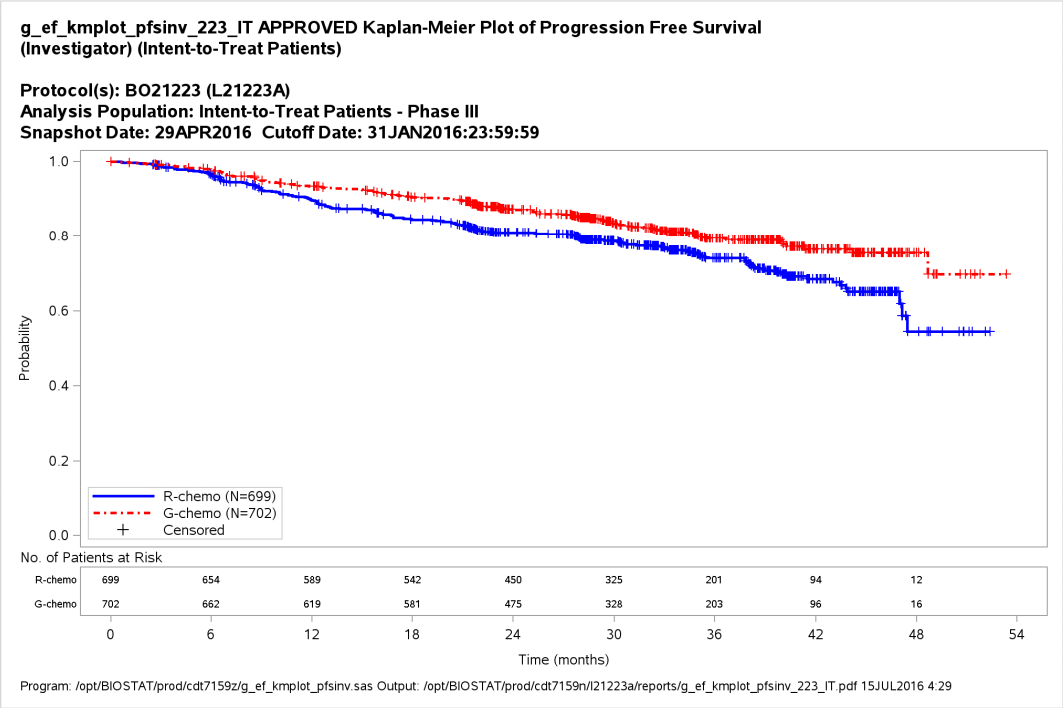
[5.3.5.1-1-1 Figre 6を再掲]

表 2.7.3.3.2.1.1-2　PFS（主治医評価）の要約（BO21223試験，iNHL 患者）

	G–化学療法群 N = 702	R–化学療法群 N = 699
イベント数	122 (17.4%)	171 (24.5%)
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)	0.68 (0.54, 0.85)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0009	

[5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_pfsinv_223_IT を改変]

図 2.7.3.3.2.1.1-2　PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（BO21223試験，iNHL 患者）



［5.3.5.1-1-1 Figre 22を再掲］

(2)　感度解析

主要評価項目である FL 患者の PFS の主解析の頑健性を確認するため，あらかじめ規定した以下の8種類の感度解析を実施した。その結果，PFS（主治医評価）のハザード比は0.64～0.90と主解析と同様の結果が得られた。また，PFS（IRC 評価）のハザード比も0.70～1.17と追跡不能による影響の感度解析を除きハザード比の点推定値は1を下回った。追跡不能による影響の感度解析のハザード比は1を上回ったが，打ち切り症例の取り扱いを群間で大きく変えているための結果であり，臨床的現実性を考慮すればここまで極端な群間での打ち切りの内容の差はなく，この結果をもって主解析の頑健性を疑うものではないと考えられた。以上のように，感度解析で主解析の頑健性が示された（5.3.5.1-1-1 Table 31）。

1)　層別しない Log-rank 検定

2)　再ランダム化に基づく検定

ランダム化アルゴリズムを複数回再実行した（IVRS の層別因子に基づき，10000回実行する）。

3)　追跡不能による影響（最悪例解析）

G–化学療法群で PD 前に試験を中止した患者は次の予定されていた腫瘍評価時点をイベント発生日とした。また，R–化学療法群の患者で PD 前に試験を中止した患者は，最後の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

4)　腫瘍評価欠側による影響

カットオフ又は PD のいずれかの前に腫瘍評価が欠測／不十分だった患者は，最後の腫瘍評価時点の翌日をイベント発生日とした。

5)　新たなリンパ腫治療（以下，NALT）の影響

次治療の効果による交絡の可能性を評価するため，PD 前の治験実施計画書で規定していない抗リンパ腫治療開始時点で打ち切りとした。

6)　治療中止による影響

PD 及び死亡以外で試験治療を中止した患者は中止時をイベント発生日とした（最終投与日をイベント発生日とした。）。

7) 死亡イベントの影響

PD 以外の評価となった最後の腫瘍評価から6カ月以降に死亡した患者は，最後の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

8) 最後の腫瘍評価における評価不能による影響

評価不能の時点で打ち切りとした。

2.7.3.3.2.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

(1) 主解析

主要評価項目である 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 2.7.3.3.2.1.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1.2-1に示す。また，PFS（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.1.2-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1.2-2に示す。

主要解析時点で観察された PFS イベント数は，IRC 評価では，G–B 療法群が71件（36.6%），Benda 群が104件（51.5%），主治医評価では，G–B 療法群が77件（39.7%），Benda 群が115件（56.9%）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 PD，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，主治医評価でも同様に，PD，再発，死亡のリスクを48%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，IRC 評価を支持する結果が得られた（ハザード比：0.52［95%CI：0.39～0.70］，層別 Log-rank 検定：P < 0.0001）。また，層別因子で調整しない場合でも，これらを支持する結果が得られた（ハザード比：0.55［95%CI：0.40～0.74］，Log-rank 検定：P < 0.0001）（5.3.5.1-3-1 Table 23）。

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14.9カ月（95%CI：12.8～16.6カ月）であった。また，Kaplan-Meier 法で推定した PFS（主治医評価）の中央値は，G–B 療法群では29.2カ月（95%CI：20.2カ月～推定不能），Benda 群では14.0カ月（95%CI：11.7～16.0カ月）と G–B 療法群で15.2カ月の延長が認められた。

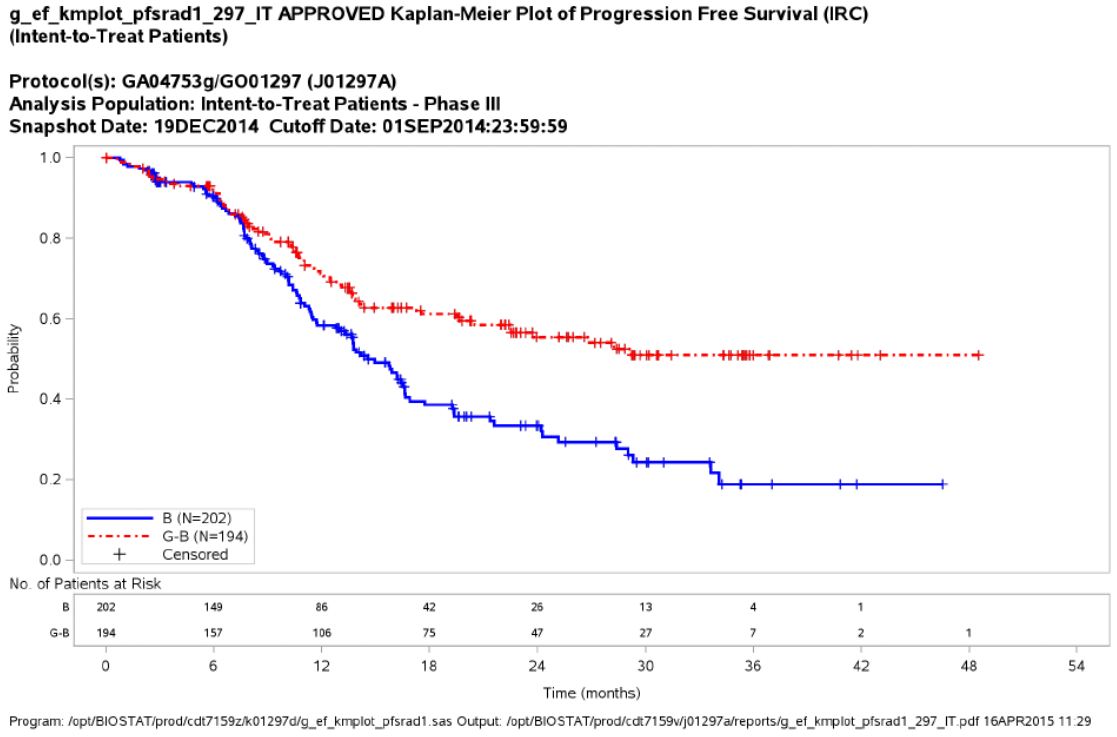
情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，PFS は IRC 評価及び主治医評価のいずれも Benda 群と比較して G–B 療法群で有意に良好な結果が得られており，主要解析時点と一貫した結果が得られた（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 1，5.3.5.1-3-3 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.1.2-1　PFS（IRC 評価）の要約（GA04753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
イベント数	71 (36.6%)	104 (51.5%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (22.5, 推定不能)	14.9 (12.8, 16.6)
ハザード比 (95% CI)	0.55 (0.40, 0.74)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0001	

［5.3.5.1-3-1 Table 23を改変］

図 2.7.3.3.2.1.2-1　PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験）



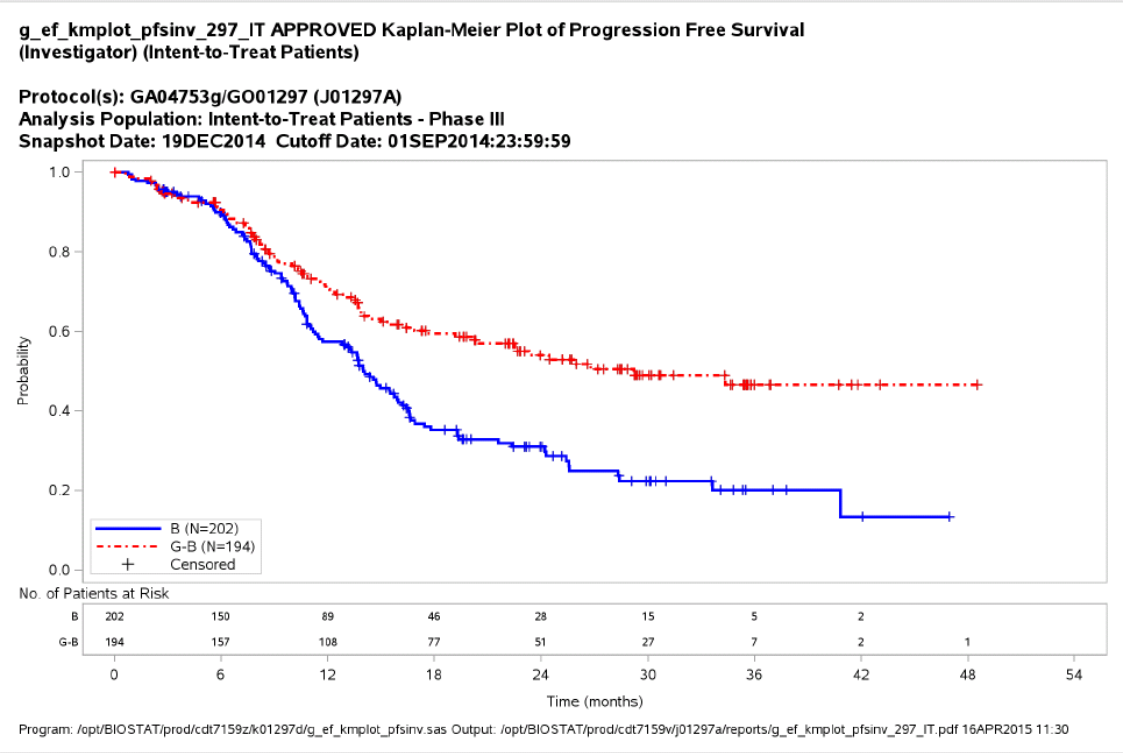
［5.3.5.1-3-1 Figure 3を再掲］

表 2.7.3.3.2.1.2-2　PFS（主治医評価）の要約（GA04753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
イベント数	77 (39.7%)	115 (56.9%)
中央値（月）(95% CI)	29.2 (20.2, 推定不能)	14.0 (11.7, 16.0)
ハザード比 (95% CI)	0.52 (0.39, 0.70)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P < 0.0001	

［5.3.5.1-3-1 Table 25を改変］

図 2.7.3.3.2.1.2-2　PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験）



［5.3.5.1-3-1 Figure 5を再掲］

(2)　感度解析

主要評価項目の PFS（IRC 評価）の主解析の頑健性を確認するため，あらかじめ規定した以下の9種類の感度解析を実施した。その結果，ハザード比が0.49～0.62と主解析と同様の結果が得られ，主解析の頑健性が示された（5.3.5.1-3-1 Table 24）。

1)　死亡イベントの影響

PD 以外の評価となった最後の腫瘍評価から6カ月以降に死亡した患者は，最後の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

2)　早期治療中止の影響（最悪例解析）

G–B 療法群の患者で PD 前に治療を中止した患者は，次の予定されていた腫瘍評価時点をイベント発生日とした。また，Benda 群の患者で PD 前に治療を中止した患者は，最後の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

3)　NALT の影響

PD 前の NALT 開始時点で打ち切りとした。

4)　死亡イベントと NALT の影響

PD 以外の評価となった最後の腫瘍評価から6カ月以降に死亡した患者は，最後の腫瘍評価時

点で打ち切りとした。また，PD 前の NALT 開始時点で打ち切りとした。

5) 腫瘍評価の欠測による影響

カットオフ，試験中止，又は PD のいずれかの一番早いものの前に腫瘍評価が欠測／不十分だった患者は，最後の腫瘍評価時点の翌日をイベント発生日とした。

6) 2回以上の腫瘍評価の欠測による影響

PD の直前に2回以上連続で腫瘍評価が欠測となった患者は，最後の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

7) 最後の腫瘍評価における評価不能による影響

評価不能の時点で打ち切りとした。

8) PD／死亡以外の理由による早期治療中止の影響

PD 以外の理由で試験治療を中止した患者は，最後の投与日を PD イベント発生日とした。

9) ランダム化不適合による影響

双方向音声認識システム／双方向ウェブ応答システムに入力された実際のランダム化データを用いた。

2.7.3.3.2.2 全奏効率（ORR）

2.7.3.3.2.2.1 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）の導入療法終了時の ORR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に，導入療法終了時の ORR（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.2.1-2に示す。

BO21223試験では，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することとした。

主要解析時点の FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が19.5%（95%CI：16.38～22.86%），R–化学療法群が23.8%（95%CI：20.44～27.41%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.0671）。FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が28.5%（95%CI：24.88～32.24%），R–化学療法群が26.5%（95%CI：22.97～30.18%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.4950）。このように FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率は，主治医評価，IRC 評価のいずれでも，R–化学療法群と比較して G–化学療法群で統計学的に有意に良好な結果は得られなかった。そのため，以降の重要な副次的評価項目は検証的な位置づけでは評価しなかった。

iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が18.9%（95%CI：16.11～22.04%），R–化学療法群が23.2%（95%CI：20.10～26.49%）であった。iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が26.9%（95%CI：23.67～30.37%），R–化学療法群が25.9%（95%CI：22.68～29.31%）であった。

FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が88.5%（95%CI：85.70～90.96%），R–化学療法群が86.9%（95%CI：83.89～89.45%）であった。FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が91.2%（95%CI：88.62～93.32%），R–化学療法群が88.0%（95%CI：85.15～90.51%）であった。

iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が87.6%（95%CI：84.94～89.95%），R–化学療法群が86.1%（95%CI：83.34～

88.60%）であった。iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が89.7%（95%CI：87.26～91.89%），R–化学療法群が86.7%（95%CI：83.95～89.13%）であった。

PET を実施した FL 患者595例（G–化学療法群297例，R–化学療法群298例）の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が62.3%（95%CI：56.51～67.82%），R–化学療法群が56.7%（95%CI：50.87～62.41%）であった。また，導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が71.4%（95%CI：65.88～76.45%），R–化学療法群が59.7%（95%CI：53.92～65.35%）であった。

PET を実施した iNHL 患者651例（G–化学療法群321例，R–化学療法群330例）の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が61.4%（95%CI：55.80～66.73%），R–化学療法群が57.3%（95%CI：51.74～62.68%）であった。また，導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく CR 率（IRC 評価）は，G–化学療法群が69.5%（95%CI：64.11～74.46%），R–化学療法群が59.4%（95%CI：53.88～64.74%）であった。

PET を実施した FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が85.9%（95%CI：81.37～89.61%），R–化学療法群が81.5%（95%CI：76.66～85.78%）であった。また，導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が88.6%（95%CI：84.37～91.94%），R–化学療法群が85.2%（95%CI：80.69～89.06%）であった。

PET を実施した iNHL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が85.7%（95%CI：81.35～89.31%），R–化学療法群が82.1%（95%CI：77.55～86.10%）であった。また，導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR（IRC 評価）は，G–化学療法群が87.2%（95%CI：83.07～90.68%），R–化学療法群が83.3%（95%CI：78.87～87.91%）であった。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.2.1-1　導入療法終了時の ORR の要約（BO21223試験，主治医評価）

項目		FL 患者		iNHL 患者	
		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601	G–化学療法群 N = 702	R–化学療法群 N = 699
PET 所見を含まない評価	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	532 (88.5% [85.70, 90.96])	522 (86.9% [83.89, 89.45])	615 (87.6% [84.94, 89.95])	602 (86.1% [83.34, 88.60])
	Δ, 95% CI	1.66% (-2.14, 5.46)		1.48% (-2.13, 5.09)	
	CR 例 (% [95%CI])	117 (19.5% [16.38, 22.86])	143 (23.8% [20.44, 27.41])	133 (18.9% [16.11, 22.04])	162 (23.2% [20.10, 26.49])
	Δ, 95% CI	-4.33% (-9.06, 0.41)		-4.23% (-8.57, 0.11)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.0671		—	
PET 所見を含む評価	PET 実施例	297	298	321	330
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	255 (85.9% [81.37, 89.61])	243 (81.5% [76.66, 85.78])	275 (85.7% [81.35, 89.31])	271 (82.1% [77.55, 86.10])
	Δ, 95% CI	4.31% (-1.79, 10.42)		3.55% (-2.25, 9.35)	
	CR 例 (% [95%CI])	185 (62.3% [56.51, 67.82])	169 (56.7% [50.87, 62.41])	197 (61.4% [55.80, 66.73])	189 (57.3% [51.74, 62.68])
	Δ, 95% CI	5.58% (-2.48, 13.64)		4.10% (-3.61, 11.81)	

[5.3.5.1-1-1 t_ef_rspstr_invet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_invet_223_IT, t_ef_rspstr_invetp_foly_223_PIT, t_ef_rspstr_invetp_223_PIT を改変]

表 2.7.3.3.2.2.1-2　導入療法終了時の ORR の要約（BO21223試験，IRC 評価）

項目		FL 患者		iNHL 患者	
		G–化学療法群 N = 601	R–化学療法群 N = 601	G–化学療法群 N = 702	R–化学療法群 N = 699
PET 所見を含まない評価	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	548 (91.2% [88.62, 93.32])	529 (88.0% [85.15, 90.51])	630 (89.7% [87.26, 91.89])	606 (86.7% [83.95, 89.13])
	Δ, 95% CI	3.16% (-0.37, 6.69)		3.05% (-0.40, 6.50)	
	CR 例 (% [95%CI])	171 (28.5% [24.88, 32.24])	159 (26.5% [22.97, 30.18])	189 (26.9% [23.67, 30.37])	181 (25.9% [22.68, 29.31])
	Δ, 95% CI	2.00% (-3.14, 7.13)		1.03% (-3.66, 5.72)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.4950		—	
PET 所見を含む評価	PET 実施例	297	298	321	330
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	263 (88.6% [84.37, 91.94])	254 (85.2% [80.69, 89.06])	280 (87.2% [83.07, 90.68])	275 (83.3% [78.87, 87.19])
	Δ, 95% CI	3.32% (-2.28, 8.91)		3.89% (-1.70, 9.49)	
	CR 例 (% [95%CI])	212 (71.4% [65.88, 76.45])	178 (59.7% [53.92, 65.35])	223 (69.5% [64.11, 74.46])	196 (59.4% [53.88, 64.74])
	Δ, 95% CI	11.65% (3.89, 19.41)		10.08% (2.60, 17.55)	

[5.3.5.1-1-1 t_ef_rspstr_ircet_foly_223_IT, t_ef_rspstr_ircet_223_IT, t_ef_rspstr_ircetp_foly_223_PIT, t_ef_rspstr_ircetp_223_PIT を改変]

2.7.3.3.2.2.2　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）の導入療法終了時の ORR（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.2.2-1に，導入療法終了時の ORR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.2.2-2に示す。

主要解析時点の導入療法終了時の ORR（IRC 評価）は，G–B 療法群が69.1%（95%CI：62.02～75.67%），Benda 群が63.0%（95%CI：55.65～69.86%）であり，G–B 療法群が高かった。また，導入療法終了時の CR 率（IRC 評価）は，G–B 療法群が11.2%（95%CI：7.05～16.57%），Benda 群が12.2%（95%CI：7.87～17.70%）であり，両群で同等であった。

主要解析時点の導入療法終了時の ORR（主治医評価）は，G–B 療法群が76.6%（95%CI：69.88～82.45%），Benda 群が67.7%（95%CI：60.56～74.33%）であり，G–B 療法群が高かった。また，導入療法終了時の CR 率（主治医評価）は，G–B 療法群が16.5%（95%CI：11.49～22.58%），Benda 群が15.9%（95%CI：10.97～21.88%）であり，両群で同等であった。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，導入療法終了時の ORR（IRC 評価及び主治医評価）は，主要解析時点と大きく変わらなかった（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 1，t_ef_rsp_eoirinv_297_IT，5.3.5.1-3-3 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.2.2-1　導入療法終了時の ORR の要約（GAO4753g 試験，IRC 評価）

項目	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
導入療法終了時検査実施例	188	189
奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	130 (69.1% [62.02, 75.67])	119 (63.0% [55.65, 69.86])
Δ, 95% CI	6.19% (-3.64, 16.02)	
CR 例 (% [95%CI])	21 (11.2% [7.05, 16.57])	23 (12.2% [7.87, 17.70])
Δ, 95% CI	-1.00% (-7.76, 5.76)	

［5.3.5.1-3-1 Table 30, t_ef_rspcrstr_eoirirc_297_IT を改変］

表 2.7.3.3.2.2.2-2　導入療法終了時の ORR の要約（GAO4753g 試験，主治医評価）

項目	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
導入療法終了時検査実施例	188	189
奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	144 (76.6% [69.88, 82.45])	128 (67.7% [60.56, 74.33])
Δ, 95% CI	8.87% (-0.42, 18.16)	
CR 例 (% [95%CI])	31 (16.5% [11.49, 22.58])	30 (15.9% [10.97, 21.88])
Δ, 95% CI	0.62% (-7.10, 8.34)	

［5.3.5.1-3-1 Table 31, t_ef_rspcrstr_eoirinv_297_IT を改変］

2.7.3.3.2.3　最良全奏効率（BORR）

2.7.3.3.2.3.1　GAO4753g（GADOLIN 試験）

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.3.1-1に，治療開始後12カ月間の BORR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.3.1-2に示す。

GAO4753g 試験では，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することとした。

主要解析時点の治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価）は，G–B 療法群が78.6%（95%CI：72.17～84.22%），Benda 群が76.6%（95%CI：70.11～82.37%）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：P = 0.7430）。層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定による P 値は

0.05を上回り，Benda 群と比較して G–B 療法群で統計学的に有意に良好な結果は得られなかった。そのため，以降の重要な副次的評価項目は検証的な位置づけでは評価しなかった。

治療開始後12カ月間の最良 CR 率（IRC 評価）は，G–B 療法群が16.7%（95%CI：11.69～22.71%），Benda 群が17.3%（95%CI：12.26～23.27%）であり，両群で差はなかった。

治療開始後12カ月間の BORR（主治医評価）は，G–B 療法群が82.8%（95%CI：76.72～87.86%），Benda 群が82.2%（95%CI：76.17～87.30%）であり，両群で差はなかった。

治療開始後12カ月間の最良 CR 率（主治医評価）は，G–B 療法群が22.4%（95%CI：16.71～28.96%），Benda 群が21.3%（95%CI：15.82～27.71%）であり，両群で差はなかった。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価及び主治医評価）は，主要解析時点と大きく変わらなかった（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 1, t_ef_rsp_borinv_297_IT, 5.3.5.1-3-3 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.3.1-1　治療開始12カ月の BORR の要約（GA04753g 試験，IRC 評価）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
治療開始後の病変評価実施例	192	197
奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	151 (78.6% [72.17, 84.22])	151 (76.6% [70.11, 82.37])
Δ, 95% CI	2.00% (-6.56, 10.55)	
P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	0.7430	
CR 例 (% [95%CI])	32 (16.7% [11.69, 22.71])	34 (17.3% [12.26, 23.27])
Δ, 95% CI	-0.59% (-8.33, 7.15)	

［5.3.5.1-3-1 Table 27, Table 29を改変］

表 2.7.3.3.2.3.1-2　治療開始12カ月の BORR の要約（GA04753g 試験，主治医評価）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
治療開始後の病変評価実施例	192	197
奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	159 (82.8% [76.72, 87.86])	162 (82.2% [76.17, 87.30])
Δ, 95% CI	0.58% (-7.25, 8.41)	
CR 例 (% [95%CI])	43 (22.4% [16.71, 28.96])	42 (21.3% [15.82, 27.71])
Δ, 95% CI	1.08% (-7.42, 9.57)	

［5.3.5.1-3-1 Table 28, t_ef_rspcrstr_borinv_297_IT を改変］

2.7.3.3.2.4　全生存期間（OS）

2.7.3.3.2.4.1　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 OS の要約を表 2.7.3.3.2.4.1-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4.1-1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，OS の中央値は両群とも未達（95%CI：推定不能）であったが，G–化学療法群では，R–化学療法群と比較して死亡のリスクが25%減少した（ハザード比：0.75 ［95% CI：0.49～1.17］）。

iNHL 患者も主要解析時点に認められた OS イベント数が少なく（G–化学療法群50件［7.1%］，R–化学療法群63件［9.0%］），両群とも OS の中央値は未達であったが，G–化学療法群では，R–化学療法群と比較して死亡のリスクが21%減少した（ハザード比：0.79［95% CI：0.55～1.15］）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_os_223_IT）。

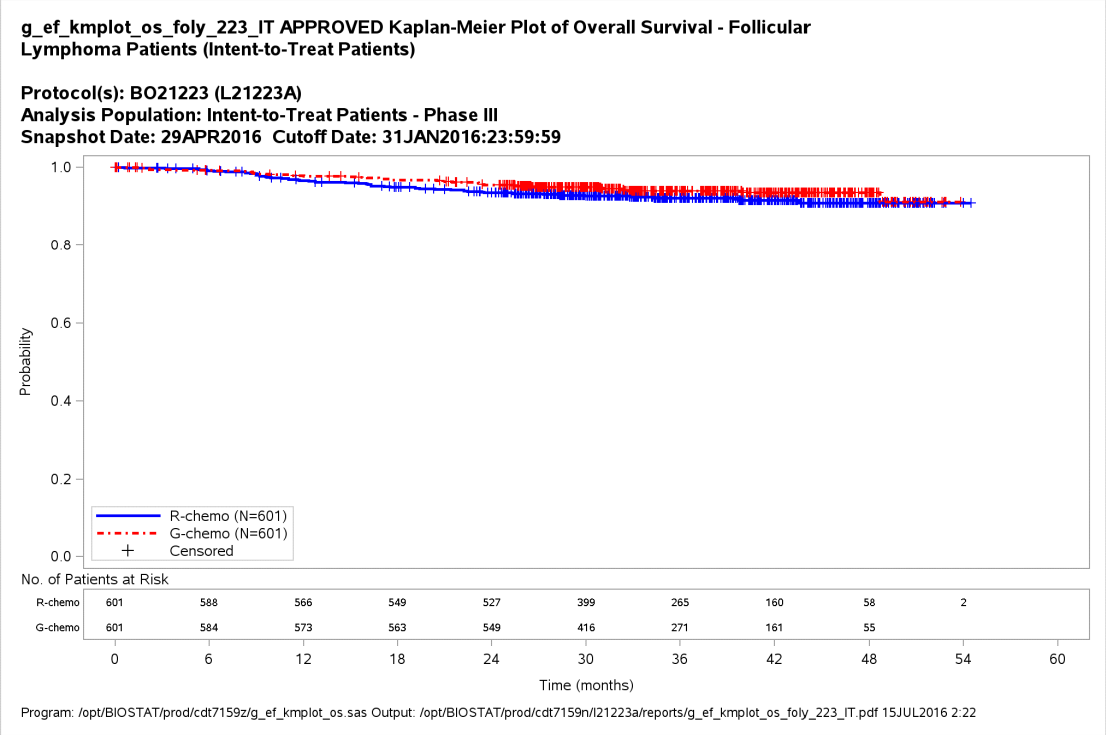
なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.4.1-1　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］

図 2.7.3.3.2.4.1-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO21223試験，FL 患者）



［5.3.5.1-1-1 Figure 9を再掲］

2.7.3.3.2.4.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

(1)　主解析

主要解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）の OS の要約を表 2.7.3.3.2.4.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4.2-1に示した。また，学会発表のための情報更新を目的とした2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）の OS の要約を表 2.7.3.3.2.4.2-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4.2-2に示した。

主要解析時点で，G–B 療法群34件（17.5%），Benda 群41件（20.3%）の合計75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 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18%減少した（ハザード比：0.82［95%CI：0.52～1.30］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）では，G–B 療法群42件（20.6%），Benda 群56件（26.8%）の OS イベントが認められた。1回目の追加解析時の観察期間中央値は G–B 療法群25.3カ月（範囲：0.4～55.2カ月），Benda 群24.5カ月（範囲：0～58.0カ月）であり，この時点でも両群とも OS の中央値は未達であったが，G–B 療法群では，Benda 群と比較して死亡のリスクが28%減少した（ハザード比：0.72［95%CI：0.48～1.08］，層別 Log-rank 検定：P = 0.1137）（5.3.5.1-3-2 Table 1）。

また，2回目の追加解析時では，G–B 療法群52件（25.5%），Benda 群73件（34.9%）の合計

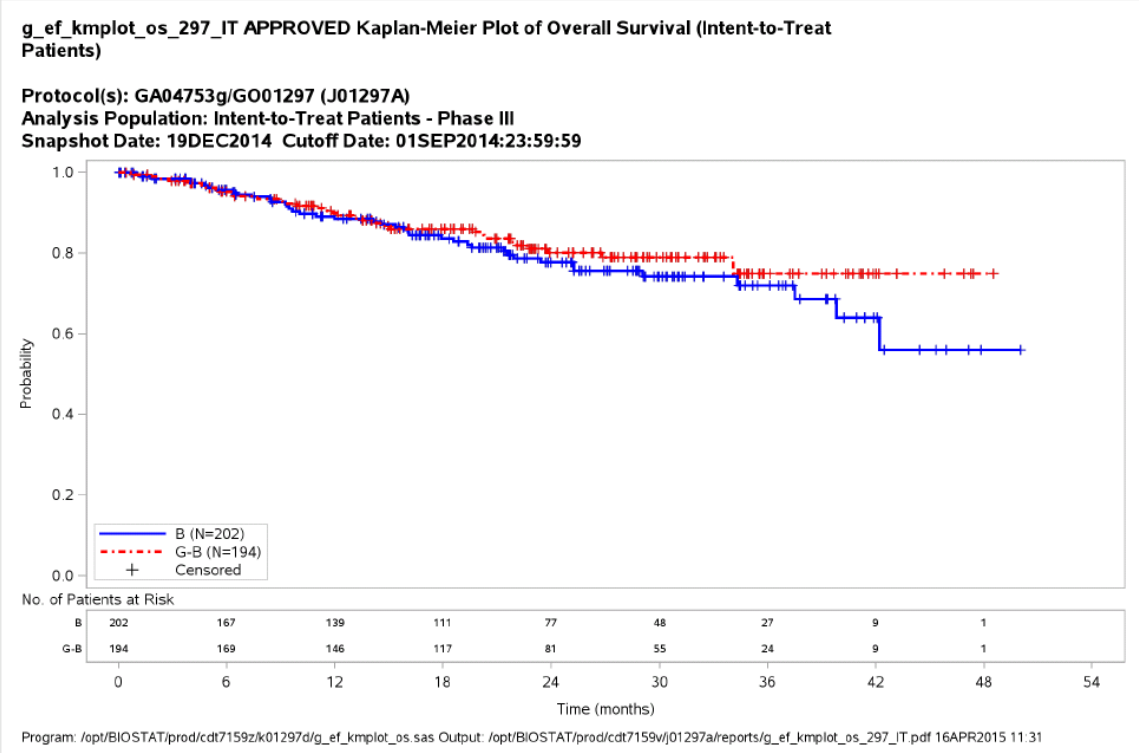
125件の OS イベントが認められた。2回目の追加解析時の観察期間中央値は G–B 療法群34.0カ月（範囲：0.4～65.9カ月），Benda 群30.0カ月（範囲：0～65.1カ月）であり，この時点でも両群とも OS の中央値は未達（95%CI：推定不能［G–B 療法群］，48.2カ月～推定不能［Benda 群］）であったが，G–B 療法群では，Benda 群と比較して死亡のリスクが33%減少した（ハザード比：0.67［95%CI：0.47～0.96］）。

表 2.7.3.3.2.4.2-1　OS の要約（GA04753g 試験，主要解析時点）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
イベント数	34 (17.5%)	41 (20.3%)
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)	0.82 (0.52, 1.30)	

［5.3.5.1-3-1 Table 35を改変］

図 2.7.3.3.2.4.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験，主要解析時点）



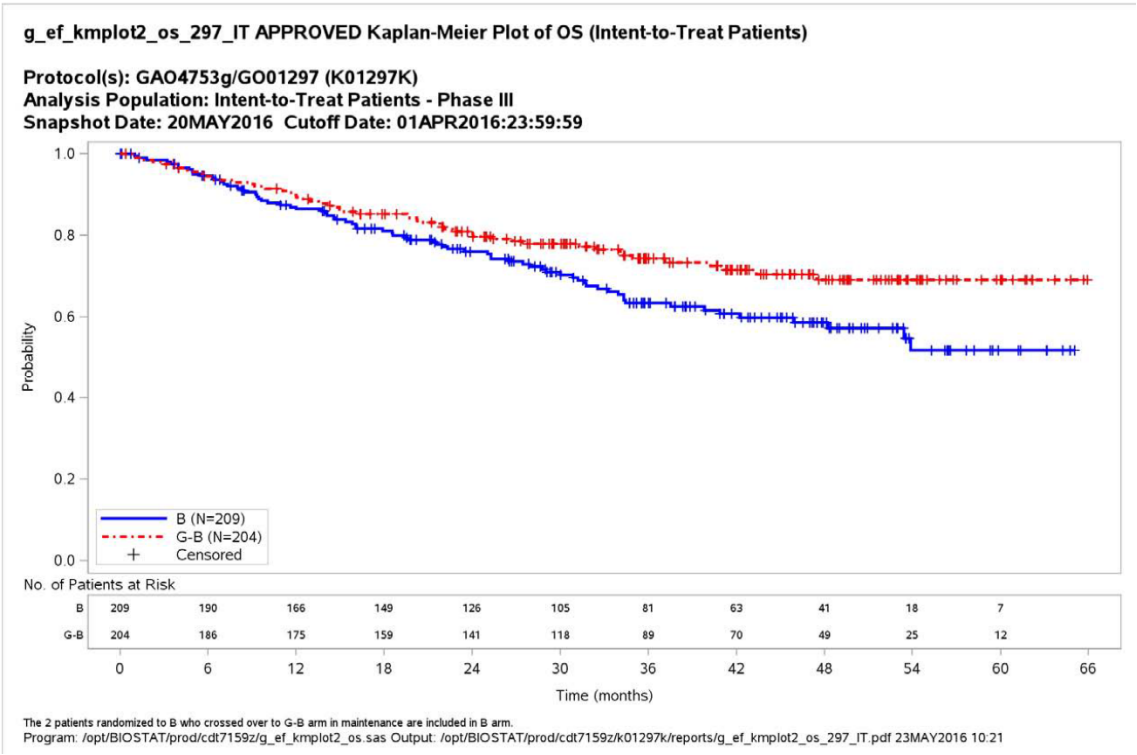
［5.3.5.1-3-1 Figure 6を再掲］

表 2.7.3.3.2.4.2-2　OS の要約（GA04753g 試験，2回目の追加解析時点）

	G–B 療法群 N = 204	Benda 群 N = 209
イベント数	52 (25.5%)	73 (34.9%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (48.2, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.67 (0.47, 0.96)	

［5.3.5.1-3-3 Table 1を改変］

図 2.7.3.3.2.4.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（GAO4753g 試験，2回目の追加解析時点）



［5.3.5.1-3-3 g_ef_kmplot2_os_297_IT を再掲］

2.7.3.3.2.5　無イベント生存期間（EFS）

2.7.3.3.2.5.1　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 EFS（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.5.1-1に示す。

FL 患者の EFS（主治医評価）は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であったが，R–化学療法群と比較し，G–化学療法群で PD，再発，死亡，NALT 開始のリスクを35%減少させた（ハザード比：0.65［95%CI：0.51～0.83］）。

iNHL 患者の EFS（主治医評価）も，主要解析時点で両群とも中央値に未達であったが，R–化学療法群と比較し，G–化学療法群で PD，再発，死亡，NALT 開始のリスクを31%減少させた（ハザード比：0.69［95%CI：0.55～0.86］）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_efsi_ 223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.5.1-1　EFS（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	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)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_efsi_foly_223_IT を改変］

2.7.3.3.2.5.2　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 EFS（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.5.2-1に示す。

主要解析時点で観察された EFS イベント数は，G–B 療法群83件（42.8%），Benda 群121件（59.9%）であり，Benda 群で多くの EFS イベントが観察された。EFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群が26.8カ月（95%CI：14.1カ月～推定不能），Benda 群が13.7カ月（95%CI：11.4～16.2カ月），であり，G–B 療法群で13.1カ月の延長が認められた（ハザード比：0.57［95%CI：0.43～0.76］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，EFS（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.5.2-1　EFS（IRC 評価）の要約（GAO4753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
イベント数	83 (42.8%)	121 (59.9%)
中央値（月）(95% CI)	26.8 (14.1, 推定不能)	13.7 (11.4, 16.2)
ハザード比 (95% CI)	0.57 (0.43, 0.76)	

［5.3.5.1-3-1 Table 34を改変］

2.7.3.3.2.6　無病生存期間（DFS）

2.7.3.3.2.6.1　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 DFS（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.6.1-1に示す。

主要解析時点で最良奏効 CR を達成した FL 患者579例（G–化学療法群298例，R–化学療法群281例）の DFS（主治医評価）は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であった（ハザード比：0.81［95%CI：0.48～1.35］）。

主要解析時点で最良奏効 CR を達成した iNHL 患者663例（G–化学療法群343例，R–化学療法群320例）の DFS（主治医評価）も，主要解析時点で両群とも中央値に未達であった（ハザード比：0.73［95%CI：0.45～1.19］）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_ 223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.6.1-1　DFS（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
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（月）(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)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_nop_strunstr_dfsi_cresp_foly_223_IT を改変］

2.7.3.3.2.6.2　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 DFS（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.6.2-1に示す。

主要解析時点で最良奏効 CR を達成した77例（G–B 療法群42例，Benda 群35例）の DFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が13.2カ月（95%CI：8.2カ月～推定不能）であり，G–B 療法群が長かった（ハザード比：0.09［95%CI：0.02～0.40］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，DFS（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.6.2-1 DFS（IRC 評価）の要約（GAO4753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
主要解析時点の CR 例	42	35
イベント数	2 (4.8%)	16 (45.7%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	13.2 (8.2, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.09 (0.02, 0.40)	

［5.3.5.1-3-1 Table 33を改変］

2.7.3.3.2.7 奏効期間（DOR）

2.7.3.3.2.7.1 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 DOR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.7.1-1に示す。

主要解析時点までに奏効が得られた FL 患者1138例（G–化学療法群571例，R–化学療法群567例）の DOR（主治医評価）は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であった（ハザード比：0.66［95%CI：0.50～0.87］）。

主要解析時点までに奏効が得られた iNHL 患者1315例（G–化学療法群659例，R–化学療法群656例）の DOR（主治医評価）も，主要解析時点で両群とも中央値に未達であった（ハザード比：0.67［95%CI：0.52～0.86］）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_ 223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.7.1-1 DOR（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
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（月）(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)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_nop_strunstr_rsdri_resp_foly_223_IT を改変］

2.7.3.3.2.7.2 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 DOR（IRC 評価）の要約を表 2.7.3.3.2.7.2-1に示す。

主要解析時点の奏効例308例（G–B 療法群154例，Benda 群154例）の DOR（IRC 評価）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13.2カ月（95%CI：11.0～14.1カ月），であり，G–B 療法群が良好であった（ハザード比：0.42［95%CI：0.29～0.61］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，DOR（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 1）。

表 2.7.3.3.2.7.2-1　DOR（IRC 評価）の要約（GAO4753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
主要解析時点の奏効例	154	154
イベント数	48 (31.2%)	85 (55.2%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (25.4, 推定不能)	13.2 (11.0, 14.1)
ハザード比 (95% CI)	0.42 (0.29, 0.61)	

［5.3.5.1-3-1 Table 32を改変］

2.7.3.3.2.8　新たなリンパ腫治療開始までの期間（TTNALT）

2.7.3.3.2.8.1　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 TTNALT の要約を表 2.7.3.3.2.8.1-1に示す。

FL 患者の TTNALT は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であったが，R–化学療法群と比較し，G–化学療法群で NALT のリスクを32%減少させた（ハザード比：0.68［95%CI：0.51～0.91］）。

iNHL 患者の TTNALT も，主要解析時点で両群とも中央値に未達であったが，R–化学療法群と比較し，G–化学療法群で NALT のリスクを28%減少させた（ハザード比：0.72［95%CI：0.55～0.92］）（5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_ttnalt_223_IT）。

なお，情報更新のための追加解析時（データカットオフ日：2016年9月10日）でも，主要解析時点と一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3.2.8.1-1　TTNALT 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	80 (13.3%)	111 (18.5%)
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)	0.68 (0.51, 0.91)	

［5.3.5.1-1-1 t_ef_tte_strunstr_ttnalt_foly_223_IT を改変］

2.7.3.3.2.9　患者報告に基づくアウトカム（PRO）

2.7.3.3.2.9.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

BO21223試験では，FL 患者の PRO の改善を評価するため，ベースラインからの FACT-Lym の Lymphoma subscale の3ポイント以上の増加，FACT-Lym Trial Outcome Index（以下，FACT-Lym TOI）スコアの6ポイント以上の増加，FACT-Lym Total Score の7ポイント以上の増加が認められた割合を各 PRO 評価時点で評価したところ，治験期間を通して両群で差は認められなかった（5.3.5.1-1-1 Table 39）。

2.7.3.3.2.9.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

GAO4753g 試験では，FACT-Lym TOI スコアが6ポイント以上悪化するまでの期間を症状悪化までの期間と定義し，評価した。

症状悪化までの期間の要約を表 2.7.3.3.2.9.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.9.2-1に示す。

症状悪化までの期間の中央値は，G–B 療法群8.0カ月（95%CI：5.8～15.1カ月），Benda 群4.6カ月（95%CI：3.8～6.4カ月）であり，G–B 療法群が長かった（ハザード比：0.74［95%CI：0.56～0.98］）。

その他，PRO の改善を評価するため，ベースラインからの FACT-Lym の Lymphoma subscale の3ポイント以上の増加，FACT-Lym TOI の6ポイント以上の増加，FACT-Lym Total Score の7ポ

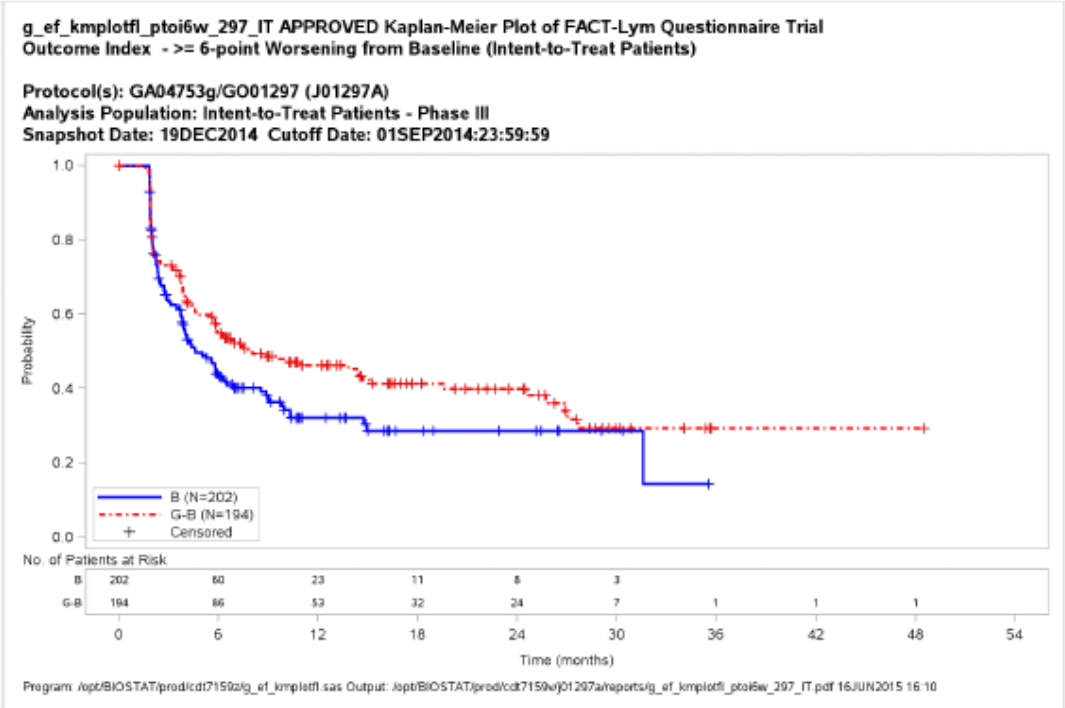
イント以上の増加が認められた割合を各 PRO 評価時点で評価したところ，治験期間を通して G–B 療法群が高かった（5.3.5.1-3-1 Table 44）。

表 2.7.3.3.2.9.2-1　症状悪化までの期間の要約（GA04753g 試験）

	G–B 療法群 N = 194	Benda 群 N = 202
イベント数	99 (51.0%)	104 (51.5%)
中央値（月）(95% CI)	8.0 (5.8, 15.1)	4.6 (3.8, 6.4)
ハザード比 (95% CI)	0.74 (0.56, 0.98)	

［5.3.5.1-3-1 t_ef_ttefl_ptoi6w_297_IT を改変］

図 2.7.3.3.2.9.2-1　症状悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験）



［5.3.5.1-3-1 Figure 12を再掲］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　BO21223試験の日本人患者における有効性の結果

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。

主要解析時点（データカットオフ日：2016年1月31日）の日本人 FL 患者の有効性評価項目（主治医評価）の結果の要約を表 2.7.3.3.3.1-1に，日本人 FL 患者の PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1-1に示す。

(1)　PFS

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%）であった。主解析の結果，G–化学療法群は R–化学療法群と比較して，PD，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］）。

(2)　ORR

主要解析時点の日本人 FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が92.3%（95%CI：82.95～97.46%），R–化学療法群91.4%（95%CI：81.02～97.14%）であった。また，FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含まない評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が35.4%（95%CI：23.92～48.23%），R–化学療法群が34.5%（95%CI：22.49～48.12%）であった。

日本人 FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく ORR（主治医評価）は，G–化学療法群が100.0%（95%CI：80.49～100.0%），R–化学療法群が86.7%（95%CI：59.54～98.34%）であった。また，FL 患者の導入療法終了時の PET 所見を含む評価に基づく CR 率（主治医評価）は，G–化学療法群が82.4%（95%CI：56.57～96.20%），R–化学療法群が60.0%（95%CI：32.29～83.66%）であった。

(3) OS

主要解析時点で観察された日本人 FL 患者の OS イベント数は3件（G–化学療法群2件，R–化学療法群1件）と少なく，評価は困難であった。

(4) EFS

主要解析時点の日本人 FL 患者の EFS（主治医評価）の中央値は，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（ハザード比：0.34［95%CI：0.13～0.90］）。

(5) DFS

主要解析時点で CR を達成した日本人 FL 患者79例（G–化学療法群46例，R–化学療法群33例）の DFS（主治医評価）は，主要解析時点で両群とも中央値に未達であった（ハザード比：1.26［95%CI：0.14～11.10］）。

(6) DOR

主要解析時点までに奏効が得られた日本人 FL 患者117例（G–化学療法群62例，R–化学療法群55例）の DOR（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：35.7カ月～推定不能）であった（ハザード比：0.39［95%CI：0.13～1.14］）。

(7) TTNALT

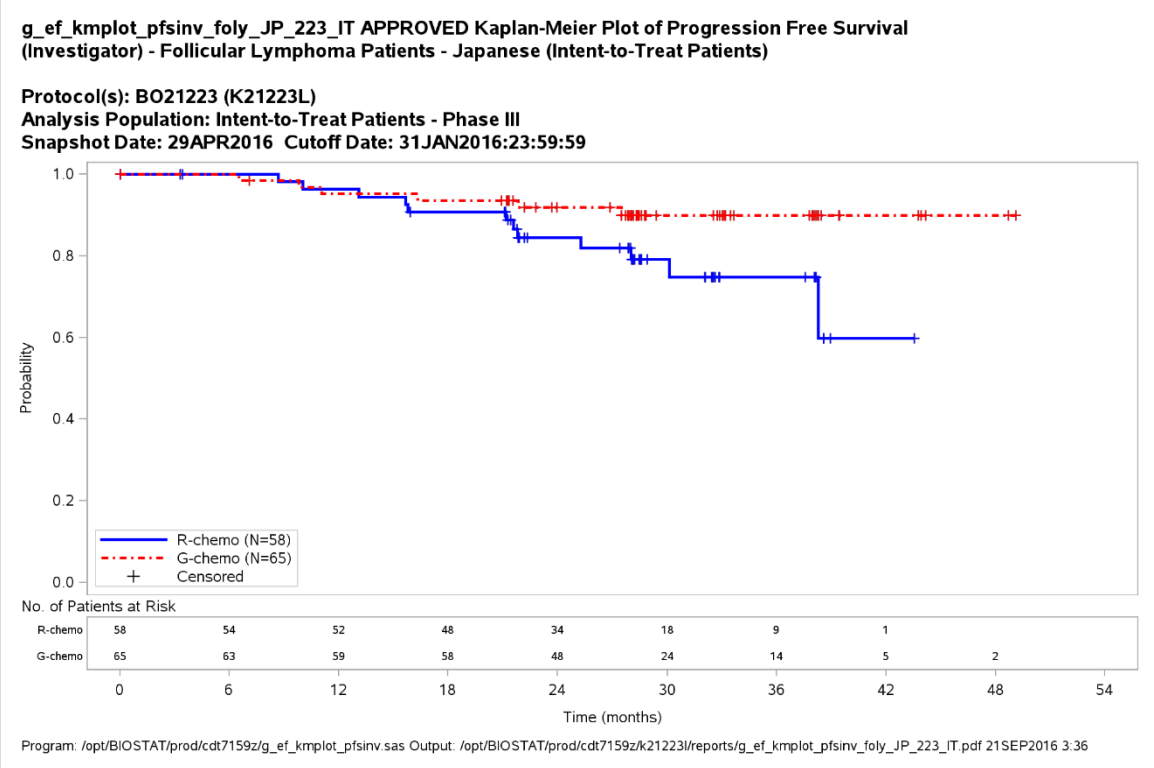
主要解析時点の日本人 FL 患者の TTNALT 中央値は，G–化学療法群が未達（95%CI：推定不能），R–化学療法群が46.1カ月（95%CI：推定不能）であった（ハザード比：0.34［95%CI：0.12～0.98］）。

表 2.7.3.3.3.1-1 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 2.7.3.3.3.1-1　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］

2.7.3.3.3.2　GAO4753g 試験の FL 患者の有効性の結果

GAO4753g 試験の FL 患者では，治験薬の投与を1回以上受けた321例（G–B 療法群155例，Benda 群166例）を有効性解析対象例とした。

FL 患者の有効性評価項目の結果の要約を表 2.7.3.3.3.2-1に，FL 患者の PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-1に，PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-2に，FL 患者の OS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-3に示す。また，学会発表のための情報更新を目的とした2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）の OS の要約を表 2.7.3.3.3.2-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-4に示す。

(1)　PFS

主要解析時点で観察された PFS イベント数は，IRC 評価では，G–B 療法群が54件（34.8%），Benda 群が90件（54.2%），主治医評価では，G–B 療法群が62件（40.0%），Benda 群が102件（61.4%）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 PD，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，主治医評価でも同様に，PD，再発，死亡のリスクを52%減少させた（ハザード比：0.48［95%CI：0.35～0.67］）。層別因子で調整しない場合でも，これらを支持する結果が得られた（ハザード比：0.49［95%CI：0.35～0.68］）（5.3.5.1-3-1 Table 38）。

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。また，Kaplan-Meier 法で推定した PFS（主治医評価）の中央値は，G–B 療法群では29.2カ月（95%CI：17.5カ月～推定不能），Benda 群では13.7カ月（95%CI：11.0～15.5カ月）と G–B 療法群で15.5カ月の延長が認められた。

また，FL 患者の PFS（IRC 評価）の主解析の頑健性を確認するため，ITT 集団の PFS（IRC

評価）と同様に9種類の感度解析を実施した。その結果，ハザード比は0.44～0.57と主解析と同様の結果が得られ，主解析の頑健性が示された（5.3.5.1-3-1 Table 39）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，PFS は IRC 評価及び主治医評価のいずれも Benda 群と比較して G–B 療法群で有意に良好な結果が得られており，主要解析時点と一貫した結果が得られた。（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 2，5.3.5.1-3-3 Table 2）。

(2) BORR

主要解析時点の治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価）は，G–B 療法群が79.7%（95%CI：72.49～85.80%），Benda 群が77.0%（95%CI：69.74～83.27%）であり，G–B 療法群が高かった。

治療開始後12カ月間の最良 CR 率（IRC 評価）は，G–B 療法群が15.7%（95%CI：10.32～22.43%），Benda 群が19.3%（95%CI：13.47～26.20%）であり，Benda 群が高かった。

治療開始後12カ月間の BORR（主治医評価）は，G–B 療法群が81.7%（95%CI：74.65～87.48%），Benda 群が84.5%（95%CI：77.94～89.69%）であり，Benda 群が高かった。

治療開始後12カ月間の最良 CR 率（主治医評価）は，G–B 療法群が23.5%（95%CI：17.06～31.06%），Benda 群が22.4%（95%CI：16.18～29.59%）であり，G–B 療法群が高かった。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，治療開始後12カ月間の BORR（IRC 評価及び主治医評価）は，主要解析時点と大きく変わらなかった（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 2，t_ef_rsp_borinv_foly_297_IT，5.3.5.1-3-3 Table 2）。

(3) OS

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，OS の中央値は両群とも未達（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］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）では，G–B 療法群30件（18.3%），Benda 群48件（28.1%）の OS イベントが認められた。1回目の追加解析時の観察期間中央値は G–B 療法群24.10カ月（範囲：0.4～55.2カ月），Benda 群24.11カ月（範囲：0.0～58.0カ月）であり，この時点でも，両群ともに OS の中央値は未達であったが，G–B 療法群では，Benda 群と比較して死亡のリスクが38%減少した（ハザード比：0.62［95%CI：0.39～0.98］）（5.3.5.1-3-2 Table 2）。

また，2回目の追加解析時では，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］）（5.3.5.1-3-3 Table 2）。

(4) ORR

主要解析時点の導入療法終了時の ORR（IRC 評価）は，G–B 療法群が70.5%（95%CI：62.45～77.65%），Benda 群が62.6%（95%CI：54.46～70.21%），であり，G–B 療法群が高かった。また，導入療法終了時の CR 率（IRC 評価）は，G–B 療法群が9.4%（95%CI：5.23～15.26%），Benda 群が13.5%（95%CI：8.59～19.96%）であり，Benda 群が高かった。

主要解析時点の導入療法終了時の ORR（主治医評価）は，G–B 療法群が75.8%（95%CI：

68.15～82.47%），Benda 群が67.7%（95%CI：59.77～75.02%）であり，G–B 療法群が高かった。また，導入療法終了時の CR 率（主治医評価）は，G–B 療法群が18.8%（95%CI：12.87～26.00%），Benda 群が16.1%（95%CI：10.72～22.88%）であり，G–B 療法群が高かった。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）及び2回目の追加解析時（データカットオフ日：2016年4月1日）でも，導入療法終了時の ORR（IRC 評価及び主治医評価）は，主要解析時点と大きく変わらなかった（2回目の追加解析は主治医評価のみ実施，5.3.5.1-3-2 Table 2，t_ef_rsp_eoirinv_foly_297_IT，5.3.5.1-3-3 Table 2）。

(5) EFS

主要解析時点で観察された EFS イベント数は，G–B 療法群64件（41.3%），Benda 群105件（63.3%）であり，Benda 群で多くの EFS イベントが観察された。EFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群が28.3カ月（95%CI：13.6カ月～推定不能），Benda 群が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］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，EFS（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 2）。

(6) DFS

主要解析時点で最良奏効 CR を達成した63例（G–B 療法群32例，Benda 群31例）の DFS（IRC 評価）の中央値は，G–B 療法群が未達（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］）。

情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，DFS（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 2）。

(7) DOR

主要解析時点の奏効例249例（G–B 療法群122例，Benda 群127例）の DOR（IRC 評価）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］）。

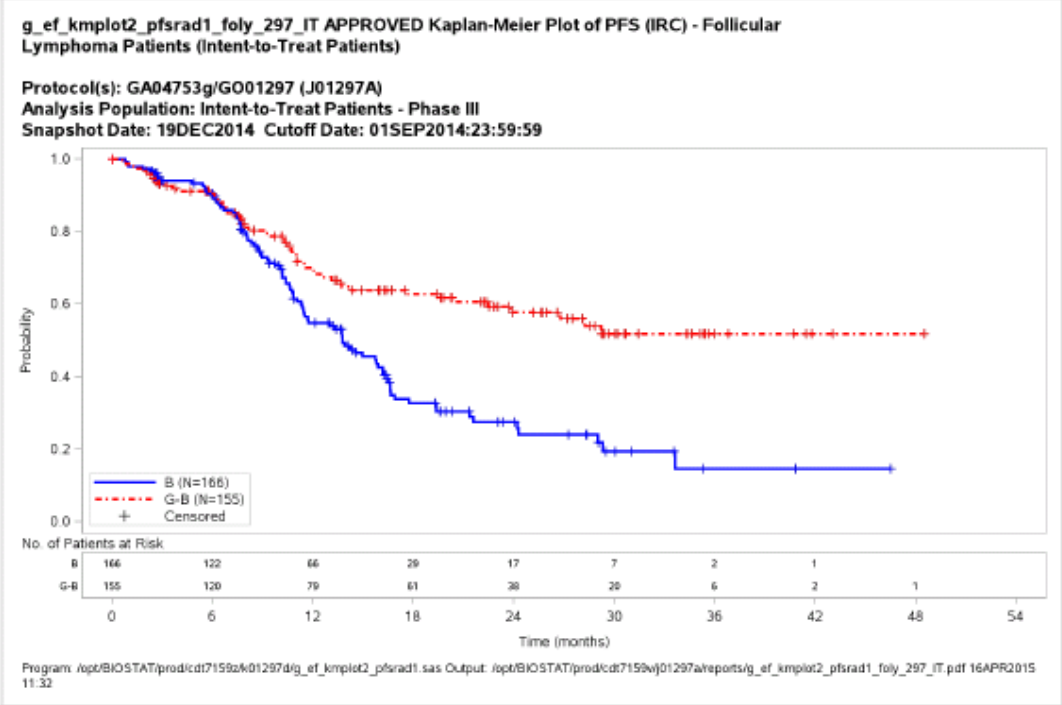
情報更新のための1回目の追加解析時（データカットオフ日：2015年5月1日）でも，DOR（IRC 評価）は主要解析時点と大きく変わらなかった（5.3.5.1-3-2 Table 2）。

表 2.7.3.3.3.2-1　有効性の結果の要約（GA04753g 試験，FL 患者，主要解析時点）

項目		IRC 評価		主治医評価	
		G–B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166	G–B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166
PFS	イベント数	54 (34.8%)	90 (54.2%)	62 (40.0%)	102 (61.4%)
	中央値（月）(95% CI)	未達 (22.5, 推定不能)	13.8 (11.4, 16.2)	29.2 (17.5, 推定不能)	13.7 (11.0, 15.5)
	ハザード比 (95% CI)	0.48 (0.34, 0.68)		0.48 (0.35, 0.67)	
	P 値（層別 Log-rank 検定）	P < 0.0001		P < 0.0001	
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	153	161
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	122 (79.7% [72.49, 85.80])	124 (77.0% [69.74, 83.27])	125 (81.7% [74.65, 87.48])	136 (84.5% [77.94, 89.69])
	Δ, 95% CI	2.72% (-6.74, 12.18)		-2.77% (-11.42, 5.88)	
	P 値（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	P = 0.6142		—	
	CR 例 (% [95%CI])	24 (15.7% [10.32, 22.43])	31 (19.3% [13.47, 26.20])	36 (23.5% [17.06, 31.06])	36 (22.4% [16.18, 29.59])
	Δ, 95% CI	-3.57% (-12.31, 5.17)		1.17% (-8.49, 10.83)	
OS	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)	
導入療法終了時の ORR	導入療法終了時検査実施例	149	155	149	155
	奏効例（CR/PR 例）(% [95%CI])	105 (70.5% [62.45, 77.65])	97 (62.6% [54.46, 70.21])	113 (75.8% [68.15, 82.47])	105 (67.7% [59.77, 75.02])
	Δ, 95% CI	7.89% (-3.05, 18.83)		8.10% (-2.34, 18.54)	
	CR 例 (% [95%CI])	14 (9.4% [5.23, 15.26])	21 (13.5% [8.59, 19.96])	28 (18.8% [12.87, 26.00])	25 (16.1% [10.72, 22.88])
	Δ, 95% CI	-4.15% (-11.65, 3.35)		2.66% (-6.24, 11.56)	
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)		—	

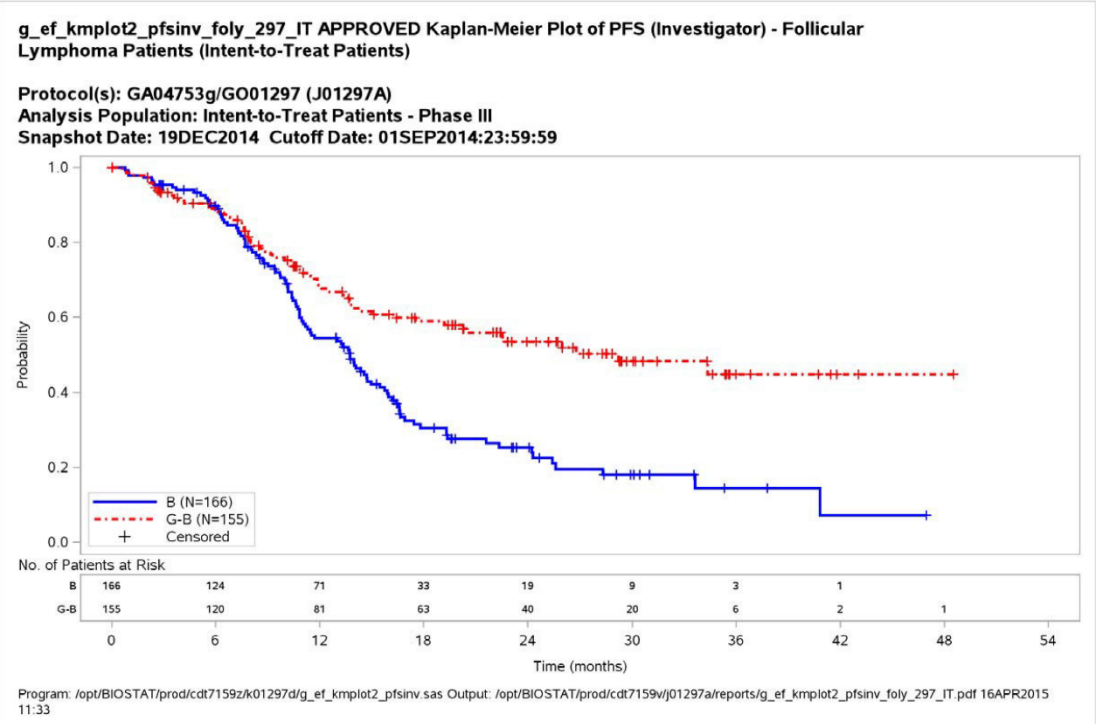
［5.3.5.1-3-1 Table 38, Table 40, t_ef_rspstr_borirc_foly_297_IT, t_ef_rspstr_borinv_foly_297_IT, t_ef_rspcrstrlb_borirc_foly_297_IT, t_ef_rspcrstr_borinv_foly_297_IT, Table 42, Table 41, t_ef_rspstr_eoirinv_foly_297_IT, t_ef_rspcrstr_eoirirc_foly_297_IT, t_ef_rspcr_eoirinv_foly_297_IT, t_ef_tte_strunstr_efsr1_foly_297_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_dfsr1_crirc_foly_297_IT, t_ef_tte_nop_strunstr_rsdrr1_rspirc_foly_297_IT を改変］

図 2.7.3.3.3.2-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験，FL 患者）



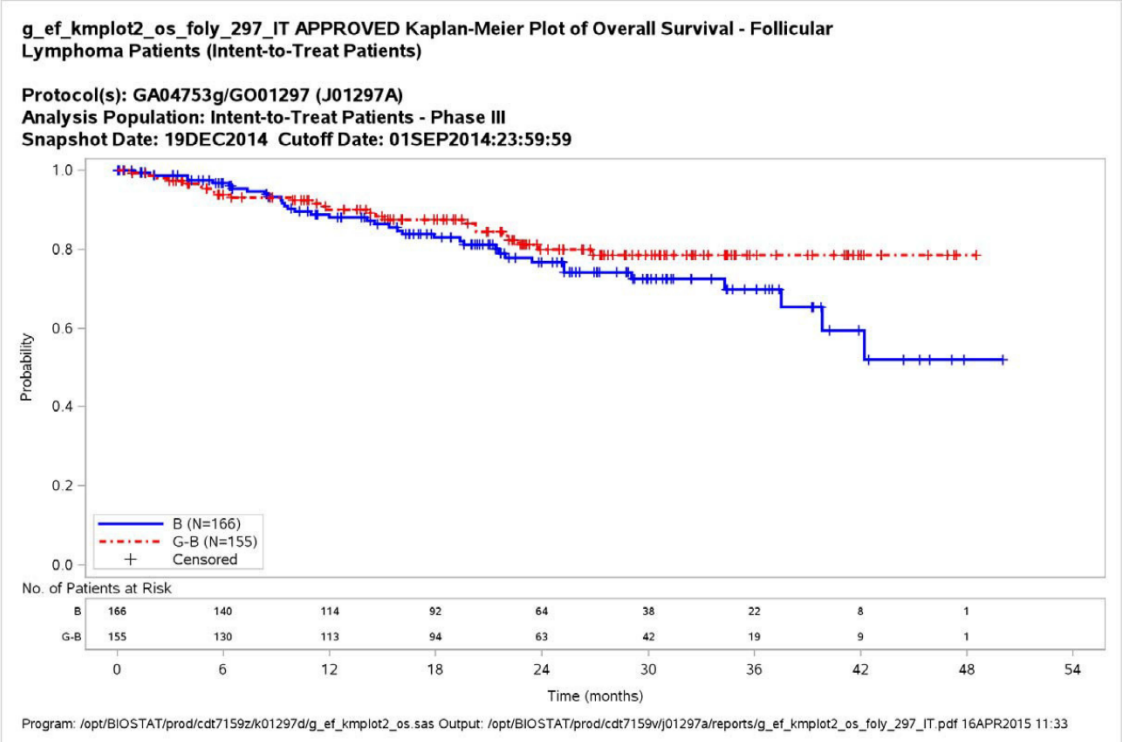
［5.3.5.1-3-1 Figure 9を再掲］

図 2.7.3.3.3.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験，FL 患者）



［5.3.5.1-3-1 g_ef_kmplot2_pfsinv_foly_297_IT を再掲］

図 2.7.3.3.3.2-3 OS の Kaplan-Meier 曲線（GA04753g 試験，FL 患者，主要評価時点）



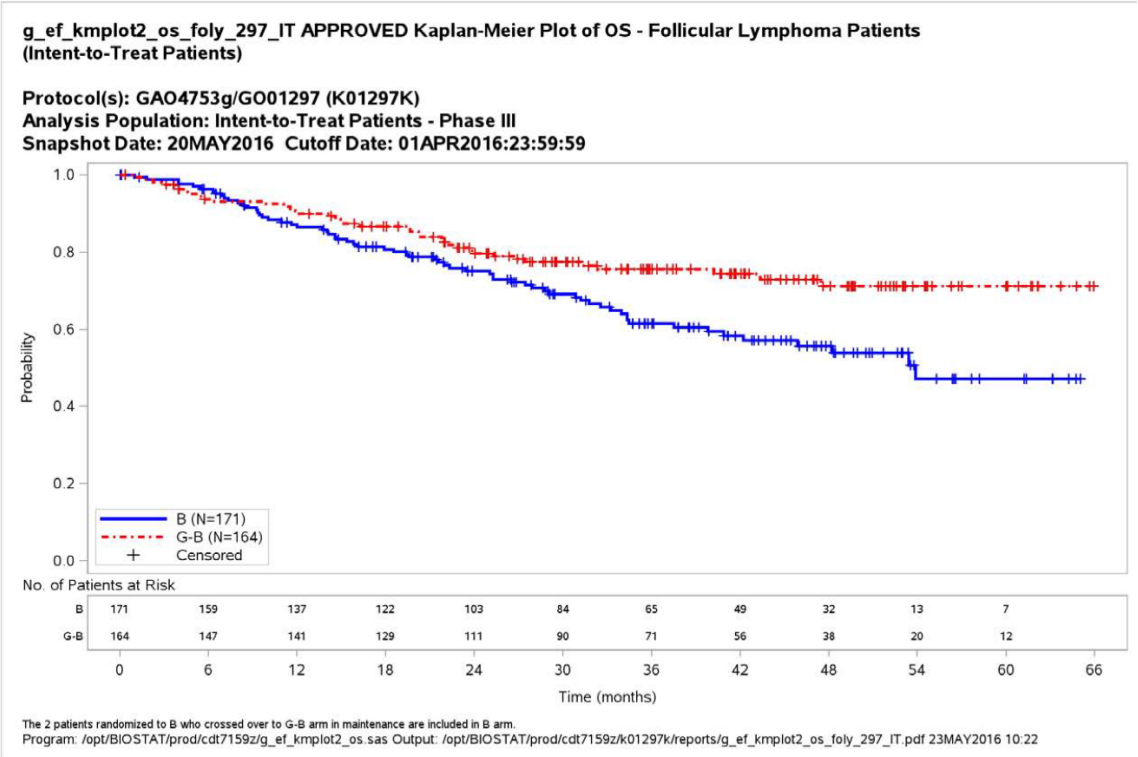
［5.3.5.1-3-1 g_ef_kmplot2_os_foly_297_IT を再掲］

表 2.7.3.3.3.2-2 OS の要約（GA04753g 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 2.7.3.3.3.2-4　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］

2.7.3.3.3.3　その他の部分集団解析結果

2.7.3.3.3.3.1　BO21223試験の部分集団解析結果

(1)　PFS

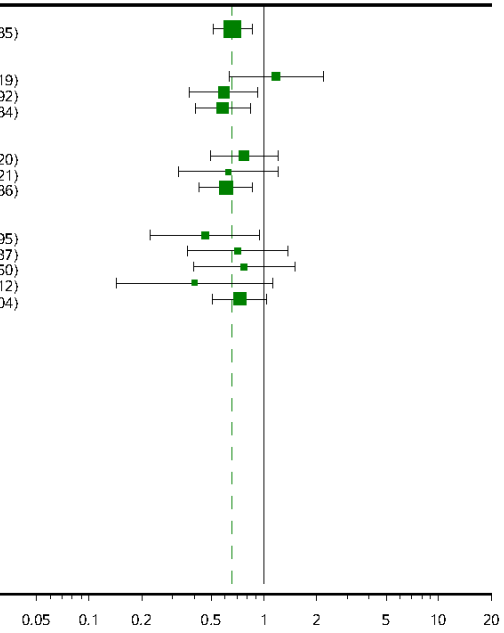
BO21223試験では，FL 患者の PFS（主治医評価）について，ベースラインの層別因子，予後因子，人口統計学的特性が治療効果に与える影響を評価するために，事前に規定した部分集団について部分集団解析を行った。その結果を図 2.7.3.3.3.3.1-1～図 2.7.3.3.3.3.1-4に示す。FLIPI が low risk の部分集団を除き，FL 患者の10%以上の例数であった部分集団のハザード比の点推定値は1を下回り，全体的に有効性評価対象例の PFS（主治医評価）と一貫した結果が得られた。また，FL 患者の PFS（IRC 評価），iNHL 患者の PFS（主治医評価）及び PFS（IRC 評価）の部分集団解析でも FLIPI が low risk の部分集団を除き，iNHL 患者の10%以上の例数であった部分集団のハザード比の点推定値は1を下回り，同様の傾向が認められた（5.3.5.1-1-1 Figure 18, Figure 19, Figure 20, Figure 21, g_ef_fshr_strat_pfsinv_223_IT, g_ef_fshr_prog1_pfsinv_223_IT, g_ef_fshr_age_pfsinv_223_IT, g_ef_fshr_prog3_pfsinv_223_IT）。

図 2.7.3.3.3.3.1-1　PFS（主治医評価）の部分集団解析（層別因子）（BO21223試験，FL 患者）

g_ef_fshr_strat_pfsinv_foly_223_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 1)
- PFS - Investigator - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

		R-chemo (N=601)			G-chemo (N=601)				
Stratification Factors	Total n	n	Events	1 Year KM rate	n	Events	1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	1202	601	144	89.736	601	101	93.939	0.66	(0.51, 0.85)
IPI/FLIPI									
FL FLIPI Low	253	125	18	93.059	128	22	94.357	1.17	(0.63, 2.19)
FL FLIPI Intermediate	447	223	49	90.176	224	31	96.246	0.59	(0.37, 0.92)
FL FLIPI High	502	253	77	87.785	249	48	91.662	0.58	(0.41, 0.84)
Chemotherapy Regimen									
CHOP	398	203	46	93.841	195	35	93.636	0.77	(0.50, 1.20)
CVP	118	57	20	78.963	61	16	95.000	0.63	(0.32, 1.21)
BENDAMUSTINE	686	341	78	89.021	345	50	93.928	0.61	(0.43, 0.86)
Geographic Region									
Asia	185	93	22	93.049	92	11	94.212	0.46	(0.22, 0.95)
Eastern Europe	157	79	21	85.941	78	15	92.137	0.71	(0.36, 1.37)
North America	152	77	20	92.006	75	15	95.730	0.77	(0.39, 1.50)
Other	128	66	13	92.188	62	5	98.305	0.40	(0.14, 1.12)
Western Europe	580	286	68	88.621	294	55	93.007	0.73	(0.51, 1.04)



Unstratified hazard ratio is displayed.
CI = confidence interval
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/g_ef_fshr_strat.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/g_ef_fshr_strat_pfsinv_foly_223_IT.pdf 15JUL2016 2:18

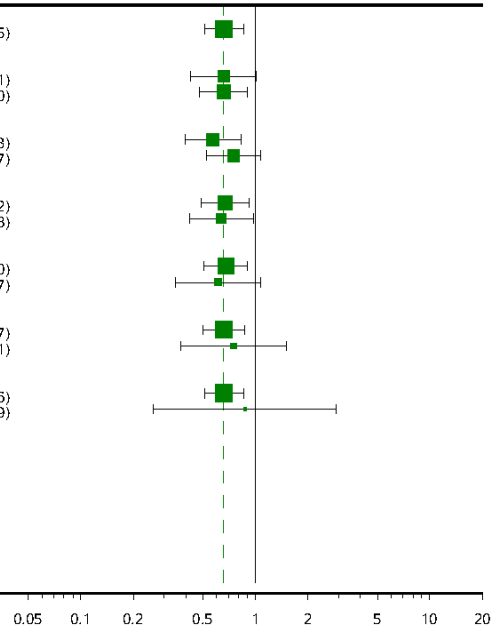
［5.3.5.1.1-1 Figure 14を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.1-2　PFS（主治医評価）の部分集団解析（年齢）（BO21223試験，FL 患者）

g_ef_fshr_age_pfsinv_foly_223_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Age Subgroup - PFS - Investigator - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

		R-chemo (N=601)			G-chemo (N=601)					
Age Categories	Total n	n	Events	1 Year KM rate	n	Events	1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI	Favours G-chemo / Favours R-chemo
All Patients	1202	601	144	89.736	601	101	93.939	0.66	(0.51, 0.85)	
Age Group 55										
< 55	459	245	54	90.496	214	33	96.104	0.66	(0.43, 1.01)	
>= 55	743	356	90	89.208	387	68	92.742	0.66	(0.48, 0.90)	
Age Group 60										
< 60	621	323	78	89.930	298	44	95.434	0.57	(0.39, 0.83)	
>= 60	581	278	66	89.503	303	57	92.478	0.75	(0.53, 1.07)	
Age Group 65										
< 65	826	414	91	90.638	412	64	94.972	0.67	(0.49, 0.92)	
>= 65	376	187	53	87.744	189	37	91.659	0.64	(0.42, 0.98)	
Age Group 70										
< 70	999	495	112	90.922	504	81	94.448	0.68	(0.51, 0.90)	
>= 70	203	106	32	84.225	97	20	91.231	0.61	(0.35, 1.07)	
Age Group 75										
< 75	1109	549	124	91.243	560	88	94.437	0.66	(0.50, 0.87)	
>= 75	93	52	20	73.817	41	13	86.842	0.75	(0.37, 1.51)	
Age Group 80										
< 80	1172	582	136	90.672	590	97	94.360	0.66	(0.51, 0.86)	
>= 80	30	19	8	59.649	11	4	70.000	0.87	(0.26, 2.89)	



Unstratified hazard ratio is displayed.
CI = confidence interval
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/g_ef_fshr_age.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/g_ef_fshr_age_pfsinv_foly_223_IT.pdf 15JUL2016 2:00

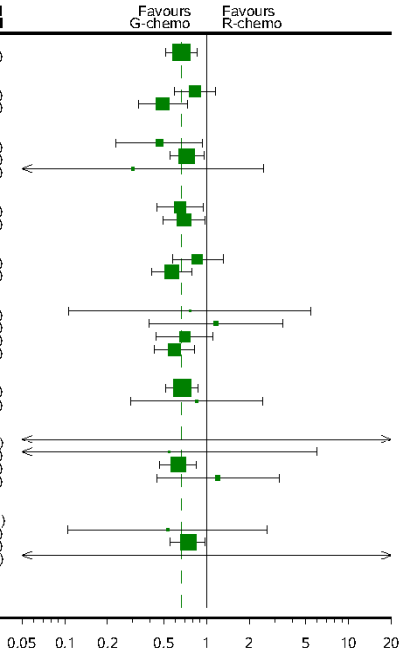
［5.3.5.1-1-1 Figure 15を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.1-3　PFS（主治医評価）の部分集団解析（人口統計学的特性）（BO21223試験，FL 患者）

g_ef_fshr_prog3_pfsinv_foly_223_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 4)
- PFS - Investigator - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

Baseline Factors	Total n	R-chemo (N=601) n	R-chemo Events	R-chemo 1 Year KM rate	G-chemo (N=601) n	G-chemo Events	G-chemo 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	1202	601	144	89.736	601	101	93.939	0.66	(0.51, 0.85)
Sex									
Male	563	280	73	86.250	283	64	91.341	0.82	(0.59, 1.15)
Female	639	321	71	92.808	318	37	96.328	0.49	(0.33, 0.74)
Race									
Asian	198	98	23	92.330	100	12	94.703	0.46	(0.23, 0.93)
White	968	481	115	88.998	487	88	93.821	0.72	(0.54, 0.95)
Other	36	22	6	95.000	14	1	92.857	0.30	(0.04, 2.52)
Bulky Disease at BL (7 cm threshold)									
Yes	526	271	72	87.703	255	46	91.820	0.65	(0.45, 0.94)
No	674	329	71	91.395	345	55	95.487	0.69	(0.49, 0.98)
B Symptoms (>=1) at BL									
Yes	407	206	49	89.462	201	42	90.097	0.86	(0.57, 1.31)
No	794	394	95	89.849	400	59	95.847	0.57	(0.41, 0.78)
Ann Arbor Stage									
I	18	8	2	85.714	10	2	100.000	0.76	(0.11, 5.45)
II	85	44	6	90.398	41	7	94.924	1.16	(0.39, 3.46)
III	417	209	43	89.576	208	31	92.996	0.70	(0.44, 1.11)
IV	675	336	93	89.720	339	60	94.151	0.59	(0.43, 0.82)
ECOG at BL									
0-1	1161	576	133	90.528	585	96	94.154	0.67	(0.52, 0.87)
2	38	23	10	73.913	15	5	83.333	0.85	(0.29, 2.49)
ADL at BL									
0-2	10	7	1	85.714	3	0	100.000	<0.01	(0.00, NE)
3-4	9	5	3	60.000	4	1	100.000	0.54	(0.05, 5.95)
5-6	921	462	109	89.351	459	72	93.675	0.63	(0.47, 0.84)
Outside valid range	99	47	7	93.333	52	9	97.959	1.20	(0.45, 3.23)
IADL at BL									
0	2	1	0	100.000	1	0	100.000	NE	(NE , NE)
1-4	23	14	6	70.714	9	2	88.889	0.53	(0.10, 2.66)
5-8	1005	501	110	90.616	504	85	93.816	0.74	(0.56, 0.98)
Outside valid range	27	11	5	81.818	16	0	100.000	<0.01	(0.00, NE)



Unstratified hazard ratio is displayed.
CI = confidence interval.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/g_ef_fshr_prog3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/g_ef_fshr_prog3_pfsinv_foly_223_IT.pdf 15JUL2016 2:09

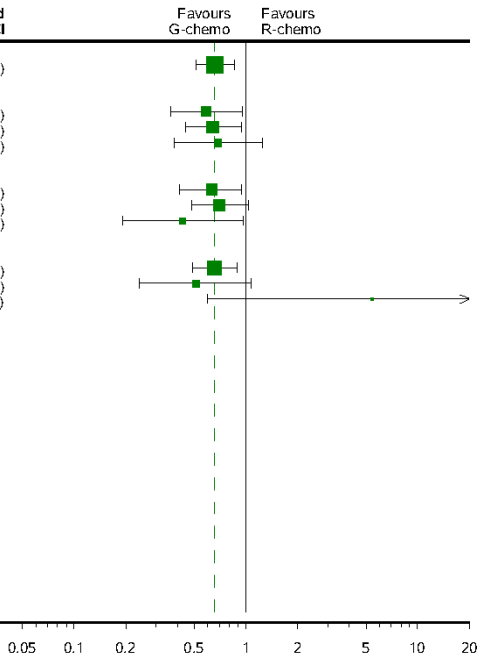
［5.3.5.1-1-1 Figure 16を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.1-4　PFS（主治医評価）の部分集団解析（Fcγ レセプター）（BO21223試験，FL 患者）

g_ef_fshr_prog1_pfsinv_foly_223_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 2)
- PFS - Investigator - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): BO21223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

		R-chemo (N=601)			G-chemo (N=601)				
Baseline Factors	Total n	n	Events	1 Year KM rate	n	Events	1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	1202	601	144	89.736	601	101	93.939	0.66	(0.51, 0.85)
FC Gamma Receptor IIa									
131HH	366	184	43	93.336	182	26	94.350	0.59	(0.36, 0.96)
131HR	547	270	67	89.495	277	48	94.395	0.64	(0.44, 0.93)
131RR	231	117	27	85.852	114	19	94.658	0.69	(0.38, 1.24)
FC Gamma Receptor IIIa									
158FF	479	256	60	88.620	223	34	93.093	0.63	(0.41, 0.95)
158VF	521	238	56	91.267	283	51	94.933	0.70	(0.48, 1.03)
158VV	144	77	21	90.734	67	8	96.825	0.43	(0.19, 0.97)
FC Gamma Receptor IIb/IIc									
232II	823	406	103	89.801	417	74	93.840	0.66	(0.49, 0.89)
232IT	220	116	21	90.174	104	10	97.059	0.51	(0.24, 1.08)
232TT	19	10	2	90.000	9	4	75.000	5.42	(0.60, 48.78)



Unstratified hazard ratio is displayed.
CI = confidence interval.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/g_ef_fshr_prog1.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/g_ef_fshr_prog1_pfsinv_foly_223_IT.pdf 15JUL2016 2:05

［5.3.5.1-1-1 Figure 17を再掲］

(2) 導入療法終了時の ORR

BO21223試験では，事前に規定した FLIPI，化学療法レジメン，地域，年齢，性別，人種，ベースライン時の巨大腫瘤病変，ベースライン時の ECOG PS，ベースライン時の ADL，ベースライン時の IADL，Fcγ レセプター，診断時の Ann Arbor Stage 及びベースライン時の B 症状の部分集団ごとに，FL 患者の導入療法終了時の ORR（主治医評価及び IRC 評価）及び CR 率（主治医評価及び IRC 評価）を解析した。

部分集団解析の結果，導入療法終了時の ORR（主治医評価及び IRC 評価）及び CR 率（主治医評価及び IRC 評価）は，各部分集団で，主解析の結果と同様の傾向が認められた（5.3.5.1-1-1 t_ef_rspsubg_or_invet_foly_223_IT, t_ef_rspsubg_invet_foly_223_IT, t_ef_rspsubg_or_ircet_foly_223_IT, t_ef_rspsubg_ircet_foly_223_IT）。

2.7.3.3.3.3.2 GAO4753g 試験の部分集団解析結果

GAO4753g 試験では，感度解析に加え，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（iNHL のサブタイプ，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の治療抵抗性の有無，ECOG PS，リツキシマブ治療抵抗性のタイプ），予後因子（FLIPI，IPI）の部分集団ごとに，主要評価項目である PFS（IRC 評価）を解析した。

主要解析時点の iNHL 患者の PFS（IRC 評価）の部分集団解析結果を図 2.7.3.3.3.3.2-1～図 2.7.3.3.3.3.2-3に示す。

大部分の部分集団で，試験全体の PFS（IRC 評価）と一貫した結果が得られた。両群とも20例以上の部分集団では，Benda 群に対する G–B 療法群のハザード比の点推定値が1を下回った。

なお，iNHL 患者の PFS（主治医評価）の部分集団解析結果は，PFS（IRC 評価）の部分集団解析と一貫していた（5.3.5.1-3-1 5.1.4.1）。

主要解析時点の FL 患者の PFS（IRC 評価）の部分集団解析結果を図 2.7.3.3.3.3.2-4～図 2.7.3.3.3.3.2-6に示した。

FL 患者の PFS（IRC 評価）の部分集団解析結果も iNHL 患者の部分集団解析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，Benda 群に対する G–B 療法群のハザード比の点推定値が1を下回った。

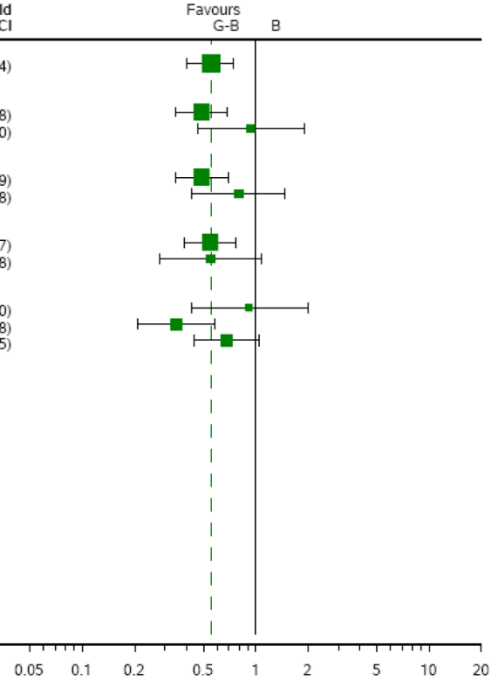
なお，FL 患者の PFS（主治医評価）の部分集団解析結果は，PFS（IRC 評価）の部分集団解析と一貫していた（5.3.5.1-3-1 5.2.4.1）。

図 2.7.3.3.3.3.2-1　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（層別因子）（GA04753g 試験，iNHL 患者）

g_ef_fshr_strat_pfsrad1_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 1) - PFS - IRC (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Stratification Factors	Total n	B (N=202) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=194) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	396	202	104	58.387	194	71	71.196	0.55	(0.40, 0.74)
Follicular lymphoma									
Yes	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
No	75	36	14	73.797	39	17	78.366	0.94	(0.46, 1.90)
No. of prior therapies									
<=2	312	158	83	59.363	154	51	71.593	0.49	(0.34, 0.69)
>2	84	44	21	54.810	40	20	69.201	0.80	(0.43, 1.48)
Refractory type									
Rituximab + Chemotherapy	313	157	82	56.091	156	57	68.419	0.55	(0.39, 0.77)
Rituximab Monotherapy	83	45	22	66.276	38	14	82.084	0.55	(0.28, 1.08)
Geographic Region									
Eastern Europe	52	26	13	56.294	26	13	60.268	0.92	(0.43, 2.00)
North America	164	85	45	58.925	79	22	78.037	0.35	(0.21, 0.58)
Western Europe	180	91	46	58.643	89	36	68.075	0.68	(0.44, 1.05)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_strat.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_strat_pfsrad1_297_IT.pdf 01JUL2015 19:12

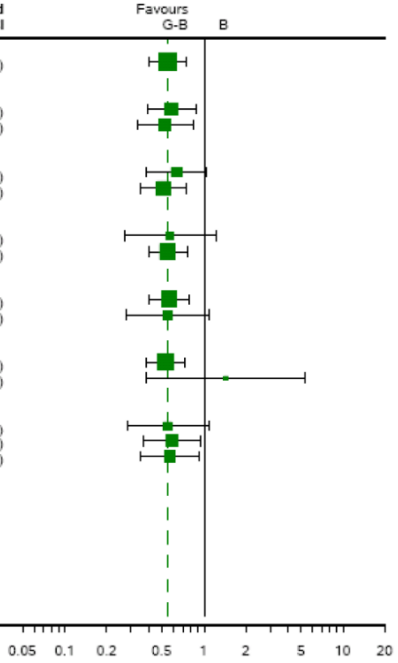
［5.3.5.1-3-1 Figure 7を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-2　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（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）（GA04753g 試験, iNHL 患者）

g_ef_fshr_prog3_pfsrad1_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 4) - PFS - IRC (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Baseline Factors	Total n	B (N=202) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=194) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	396	202	104	58.387	194	71	71.196	0.55	(0.40, 0.74)
Sex									
Male	228	118	57	59.512	110	41	74.581	0.58	(0.39, 0.87)
Female	168	84	47	56.988	84	30	66.703	0.52	(0.33, 0.83)
Bulky Disease at BL (6 cm threshold)									
Yes	136	70	37	55.570	66	27	68.941	0.63	(0.38, 1.04)
No	257	129	67	59.875	128	44	72.228	0.51	(0.35, 0.75)
B Symptoms (>=1) at BL									
Yes	58	28	16	54.519	30	12	75.824	0.57	(0.27, 1.22)
No	335	172	87	59.422	163	59	70.351	0.55	(0.40, 0.77)
Double Refractory Status									
Yes	311	164	87	55.364	147	55	68.698	0.56	(0.40, 0.78)
No	85	38	17	71.759	47	16	78.506	0.55	(0.28, 1.10)
ECOG at BL									
0-1	375	190	99	58.987	185	66	72.784	0.53	(0.39, 0.72)
2	18	9	4	52.500	9	5	37.037	1.44	(0.39, 5.41)
Refractory to									
Rituximab Monotherapy	83	45	22	66.276	38	14	82.084	0.55	(0.28, 1.08)
Rituximab + Chemotherapy Induction	162	86	42	56.099	76	29	70.945	0.59	(0.36, 0.95)
Rituximab Maintenance after Chemotherapy Induction	146	70	39	56.924	76	28	63.977	0.57	(0.35, 0.93)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval, NE = not evaluable.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_prog3.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_prog3_pfsrad1_297_IT.pdf 28JUL2015 20:06

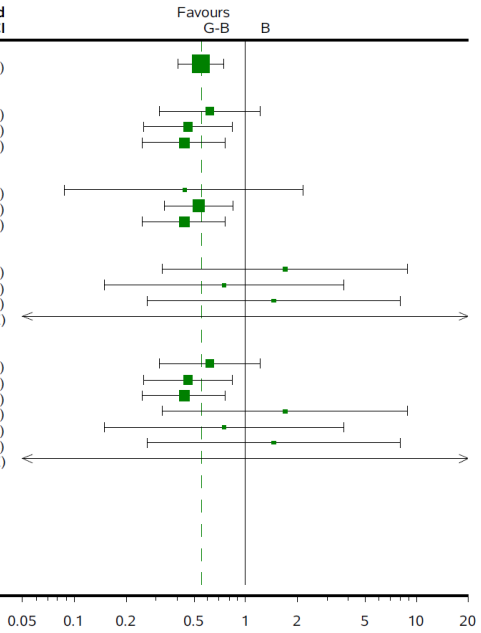
［5.3.5.1-3-1 Figure 8を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-3　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（ベースライン時の FLIPI 及び IPI）（GA04753g 試験, iNHL 患者）

g_ef_fshr_prog2_pfsrad1_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 3) - PFS - IRC (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Baseline Factors	Total n	B (N=202) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=194) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	396	202	104	58.387	194	71	71.196	0.55	(0.40, 0.74)
FLIPI No. of Adverse Factors Cat. 1									
Low	76	34	19	68.227	42	15	72.904	0.62	(0.31, 1.22)
Intermediate	105	58	33	53.269	47	17	68.952	0.46	(0.25, 0.84)
High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)
FLIPI No. of Adverse Factors Cat. 2									
Low	18	10	6	56.250	8	2	80.000	0.44	(0.09, 2.18)
Intermediate	163	82	46	59.782	81	30	70.304	0.53	(0.34, 0.85)
High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)
IPI Categories									
Low	20	9	2	87.500	11	5	90.909	1.70	(0.33, 8.78)
Low-Intermediate	12	6	3	60.000	6	3	83.333	0.75	(0.15, 3.74)
High-Intermediate	15	6	3	60.000	9	4	60.000	1.46	(0.27, 8.04)
High	2	1	0	100.000	1	1	NE	>999.99	(0.00, NE)
FLIPI for FL or IPI for non-FL at BL									
FL Low	76	34	19	68.227	42	15	72.904	0.62	(0.31, 1.22)
FL Intermediate	105	58	33	53.269	47	17	68.952	0.46	(0.25, 0.84)
FL High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)
Non-FL Low	20	9	2	87.500	11	5	90.909	1.70	(0.33, 8.78)
Non-FL Low-Intermediate	12	6	3	60.000	6	3	83.333	0.75	(0.15, 3.74)
Non-FL High-Intermediate	15	6	3	60.000	9	4	60.000	1.46	(0.27, 8.04)
Non-FL High	2	1	0	100.000	1	1	NE	>999.99	(0.00, NE)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval, NE = not evaluable.
IPI is only populated for non-follicular patients, FLIPI based variables are only populated for follicular patients.
Program:/opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_prog2.sas Output:/opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_prog2_pfsrad1_297_IT.pdf 02FEB2015 10:53

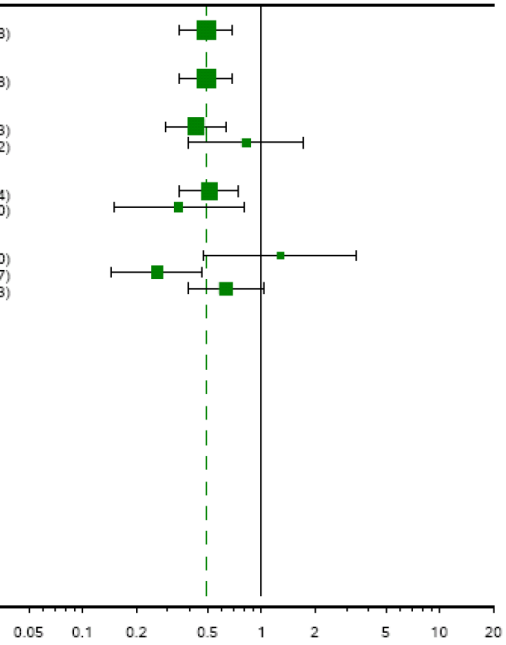
［5.3.5.1-3-1 g_ef_fshr_prog2_pfsrad1_297_IT を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-4　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（層別因子）（GA04753g 試験，FL 患者）

g_ef_fshr_strat_pfsrad1_foly_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 1)
- PFS - IRC - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Stratification Factors	Total n	B (N=166) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=155) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
Follicular lymphoma									
Yes	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
No. of prior therapies									
<=2	255	130	74	55.100	125	41	69.826	0.43	(0.29, 0.63)
>2	66	36	16	54.092	30	13	65.660	0.82	(0.39, 1.72)
Refractory type									
Rituximab + Chemotherapy	257	127	70	52.025	130	46	66.432	0.51	(0.35, 0.74)
Rituximab Monotherapy	64	39	20	63.982	25	8	82.143	0.34	(0.15, 0.80)
Geographic Region									
Eastern Europe	33	15	7	60.577	18	10	48.125	1.28	(0.48, 3.40)
North America	138	73	41	53.430	65	16	80.257	0.26	(0.14, 0.47)
Western Europe	150	78	42	55.222	72	28	64.230	0.63	(0.39, 1.03)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_strat.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_strat_pfsrad1_foly_297_IT.pdf 01JUL2015 19:18

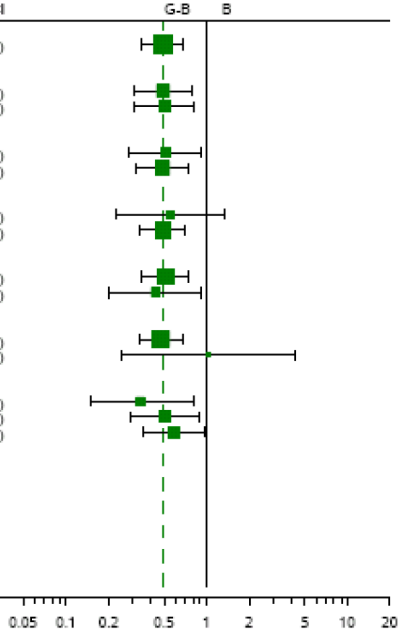
［5.3.5.1-3-1 Figure 10を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-5　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（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）（GA04753g 試験，FL 患者）

g_ef_fshr_prog3_pfsrad1_foly_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 4)
- PFS - IRC - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Baseline Factors	Total n	B (N=166) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=155) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
Sex									
Male	180	95	47	55.028	85	28	72.507	0.49	(0.30, 0.78)
Female	141	71	43	54.593	70	26	65.083	0.50	(0.31, 0.82)
Bulky Disease at BL (6 cm threshold)									
Yes	107	58	33	53.774	49	17	69.568	0.51	(0.28, 0.91)
No	212	106	57	55.515	106	37	69.113	0.48	(0.32, 0.74)
B Symptoms (>=1) at BL									
Yes	47	27	16	54.444	20	7	68.177	0.55	(0.22, 1.34)
No	271	137	73	55.366	134	47	69.376	0.49	(0.34, 0.70)
Double Refractory Status									
Yes	252	133	73	51.224	119	42	67.441	0.51	(0.34, 0.74)
No	69	33	17	69.156	36	12	74.829	0.43	(0.20, 0.91)
ECOG at BL									
0-1	304	157	85	55.820	147	50	70.512	0.47	(0.33, 0.67)
2	15	7	4	41.667	8	4	50.000	1.02	(0.25, 4.17)
Refractory to									
Rituximab Monotherapy	64	39	20	63.982	25	8	82.143	0.34	(0.15, 0.80)
Rituximab + Chemotherapy Induction	120	64	34	48.448	56	20	72.098	0.50	(0.28, 0.87)
Rituximab Maintenance after Chemotherapy Induction	133	62	35	56.561	71	26	60.648	0.58	(0.35, 0.97)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval, NE = not evaluable.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_prog3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_prog3_pfsrad1_foly_297_IT.pdf 28JUL2015 20:09

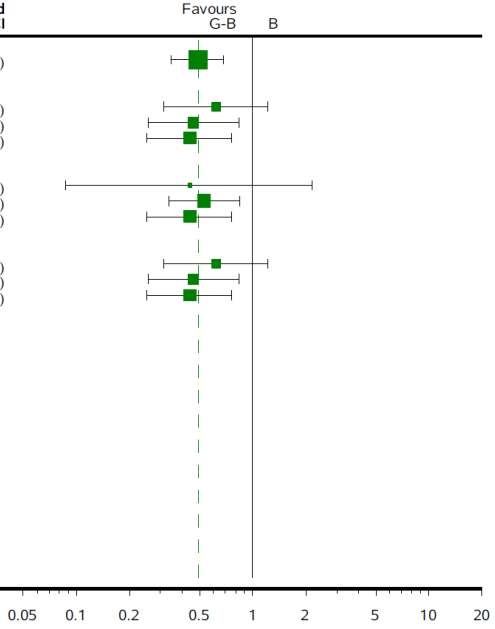
［5.3.5.1-3-1 Figure 11を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-6　PFS（IRC 評価）の部分集団解析（ベースライン時の FLIPI）（GA04753g 試験，FL 患者）

g_ef_fshr_prog2a_pfsrad1_foly_297_IT APPROVED Forest Plot of Hazard Ratio by Subgroup (Part 3) - PFS - IRC - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GA04753g/GO01297 (J01297A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

Baseline Factors	Total n	B (N=166) n	B Events	B 1 Year KM rate	G-B (N=155) n	G-B Events	G-B 1 Year KM rate	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
FLIPI No. of Adverse Factors Cat. 1									
Low	76	34	19	68.227	42	15	72.904	0.62	(0.31, 1.22)
Intermediate	105	58	33	53.269	47	17	68.952	0.46	(0.25, 0.84)
High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)
FLIPI No. of Adverse Factors Cat. 2									
Low	18	10	6	56.250	8	2	80.000	0.44	(0.09, 2.18)
Intermediate	163	82	46	59.782	81	30	70.304	0.53	(0.34, 0.85)
High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)
FLIPI for FL or IPI for non-FL at BL									
FL Low	76	34	19	68.227	42	15	72.904	0.62	(0.31, 1.22)
FL Intermediate	105	58	33	53.269	47	17	68.952	0.46	(0.25, 0.84)
FL High	127	67	36	48.465	60	20	64.182	0.44	(0.25, 0.76)



Unstratified hazard ratio is displayed. x-axis with logarithmic scale.
CI = confidence interval, NE = not evaluable.
FLIPI based variables are only populated for follicular patients.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/g_ef_fshr_prog2a.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/g_ef_fshr_prog2a_pfsrad1_foly_297_IT.pdf 18MAR2015 10:06

［5.3.5.1-3-1 g_ef_fshr_prog2a_pfsrad1_foly_297_IT を再掲］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人及び外国人進行期 iNHL 患者を対象とした第 III 相臨床試験（BO21223試験）では，CHOP 療法又は CVP 療法併用時は，本剤1000 mg を3週間ごとに投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも1000 mg を投与した。ベンダムスチン併用時は本剤1000 mg を4週間ごとに投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも1000 mg を投与した。また，導入療法終了時に PR 以上の奏効が得られた場合は，維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。その結果，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，選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。日本人集団でも，臨床試験全体の有効性と同様の傾向の結果が得られた。

外国人リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）では，ベンダムスチンに本剤1000 mg を併用したときの有効性を検討した。本剤1000 mg を4週間ごとに投与し，サイクル1のみ Day 8，Day 15にも本剤1000 mg を投与した。また，導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は，維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。その結果，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，FL 患者でも同様の結果が確認された。本試験には日本人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 患者に対する治療に関して，国内外に大きな違いはなく，GAO4753g 試験の対照群のベンダムスチン及び試験群の併用療法として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[2)]，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[3)]，2.5.3.4に記述した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，BO21223試験にて日本人の未治療 iNHL 患者に対する本剤及びベンダムスチンの投与経験があり，本剤の安全性は未治療 iNHL 患者投与時と再発・治療抵抗性 iNHL 患者投与時で大きく変わらないと考えられることから，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ると考えられる。

以上より，国内で推奨される本剤の用法・用量として，「通常，成人には，オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1回1000 mg を点滴静注する。導入療法は，3週間を1サイクルとし，初回サイクルは1，8，15日目に，2～8サイクルは1日目に投与する。併用する抗悪性腫瘍剤が4週間隔投与の場合には，4週間を1サイクルとし，初回サイクルは1，8，15日目に，2～6サイクルは1日目に投与する。24週間の導入療法後，本剤単独にて2カ月ごとに2年間維持療法を行う。」は妥当であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本剤の効果の持続に関して，BO21223試験の主要評価項目である PFS（主治医評価）及び GAO4753g 試験の主要評価項目である PFS（IRC 評価）の結果は2.7.3.3.2.1に記載した。

本剤の耐薬性に関して，本剤投与に伴う，抗オビヌツズマブ抗体の発現状況の検討結果は2.7.2.4.1に記載した。

2.7.3.6　付録

なし。

2.7.3.7　参考文献

1) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22.
2) 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.
3) 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. Available from:
http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000066/341209000_22200AMX00964000_A100_1.pdf