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）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bcl-2	B-cell lymphoma-2	（アポトーシスの負の制御因子）
Benda	bendamustine	ベンダムスチン単剤療法
BSA	body surface area	体表面積
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDS	company core data sheet	企業中核データシート
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用療法
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CVP	cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (or prednisolone/methylpredonisolone)	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療法
DLBCL	diffuse large B–cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLP	data lock point	データロックポイント
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	ECOG が定めた全身状態の指標
EU	European Union	欧州連合
FC	obinutuzumab plus fludarabine and cyclophosphamide	フルダラビン，シクロホスファミド併用療法
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	オビヌツズマブとベンダムスチンの併用
G–CHOP	obinutuzumab plus CHOP	オビヌツズマブと CHOP 療法の併用
G–CVP	obinutuzumab plus CVP	オビヌツズマブと CVP 療法の併用
G–FC	obinutuzumab plus fludarabine and cyclophosphamide	オビヌツズマブ，フルダラビン，シクロホスファミド併用
G–化学療法	—	オビヌツズマブと化学療法の併用療法
HAHA	human anti–human antibody	ヒト抗ヒト抗体
HBcAb	hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
IBD	international birth date	国際誕生日
ICF	informed consent form	同意説明文書
iNHL	indolent NHL	低悪性度非ホジキンリンパ腫

略語	英名	和名
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IRR	infusion related reaction	—
IU	international unit	国際単位
MAH	marketing approval holder	製造販売承認取得者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCI–CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準
NHL	non–Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット･リスク評価報告
PFS	progression–free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
R–B	rituximab plus bendamustine	リツキシマブとベンダムスチンの併用
R–CHOP	rituximab plus CHOP	リツキシマブと CHOP 療法の併用
R–CVP	rituximab plus CVP	リツキシマブと CVP 療法の併用
R–化学療法	—	リツキシマブと化学療法の併用療法
RI	regular infusion	標準時間点滴投与
SD	standard deviation	標準偏差
SDI	shorter duration of infusion	投与時間短縮投与
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群

目次

頁

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.1.3 投与延期基準及び投与調整・中止基準 12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1 安全性解析対象例数 14
2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約 15
2.7.4.1.2.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 15
2.7.4.1.2.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 17
2.7.4.1.2.2.3 その他の安全性評価試験 17
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 18
2.7.4.1.3.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 18
2.7.4.1.3.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 19
2.7.4.1.3.1.3 その他の安全性評価試験 19
2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性 20
2.7.4.1.3.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 20
2.7.4.1.3.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 20
2.7.4.1.3.2.3 その他の安全性評価試験 20
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 22
2.7.4.2.1.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 25
2.7.4.2.1.1.3 その他の安全性評価試験 29
2.7.4.2.1.2 死亡 35
2.7.4.2.1.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 35
2.7.4.2.1.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 36
2.7.4.2.1.2.3 その他の安全性評価試験 37
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.3.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 37
2.7.4.2.1.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 38
2.7.4.2.1.3.3 その他の安全性評価試験 38

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象 42
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.1.5.1 IRR 45
2.7.4.2.1.5.2 腫瘍崩壊症候群（TLS） 47
2.7.4.2.1.5.3 血小板減少症 49
2.7.4.2.1.5.4 好中球減少症 51
2.7.4.2.1.5.5 感染症 53
2.7.4.2.1.5.6 HBV の再活性化 55
2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔 56
2.7.4.2.1.5.8 心臓障害 57
2.7.4.2.1.5.9 二次性悪性腫瘍 59
2.7.4.2.1.6 期間ごとの安全性 60
2.7.4.2.1.6.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 60
2.7.4.2.1.6.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 62
2.7.4.2.1.7 併用化学療法ごとの安全性 67
2.7.4.2.1.7.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 67
2.7.4.2.1.8 日本人患者の安全性 69
2.7.4.2.1.9 未治療患者と再発・治療抵抗性患者の安全性 73
2.7.4.2.1.10 投与時間短縮投与の安全性 73
2.7.4.2.1.10.1 GAO4915g 試験（GATHER 試験） 74
2.7.4.2.1.10.2 JO29737 試験（GATS 試験） 74
2.7.4.2.1.10.3 GAO4915g 試験と JO29737 試験の比較 75
2.7.4.2.1.10.4 SDI 群と RI 群の比較 75
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 84
2.7.4.3 臨床検査値の評価 84
2.7.4.3.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 84
2.7.4.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 84
2.7.4.3.3 その他の安全性評価試験 85
2.7.4.3.3.1 未治療患者 85
2.7.4.3.3.1.1 BO21000 試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者 85
2.7.4.3.3.1.2 JO29737 試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者 85
2.7.4.3.3.2 再発・治療抵抗性患者 85
2.7.4.3.3.2.1 BO21000 試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者 85
2.7.4.3.3.2.2 BO20999 試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者 86
2.7.4.3.3.2.3 JO21900 試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者 86

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 86
2.7.4.4.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 86
2.7.4.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 87
2.7.4.4.3 その他の安全性評価試験 87
2.7.4.4.3.1 未治療患者 87
2.7.4.4.3.1.1 BO21000 試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者 87
2.7.4.4.3.1.2 JO29737 試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者 87
2.7.4.4.3.2 再発・治療抵抗性患者 87
2.7.4.4.3.2.1 BO21000 試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者 87
2.7.4.4.3.2.2 BO20999 試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者 88
2.7.4.4.3.2.3 JO21900 試験 88
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
2.7.4.5.1 内因性要因 88
2.7.4.5.1.1 年齢別 88
2.7.4.5.1.1.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 88
2.7.4.5.1.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 89
2.7.4.5.1.2 腎機能別 89
2.7.4.5.1.2.1 BO21223 試験（GALLIUM 試験） 89
2.7.4.5.1.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験） 89
2.7.4.5.2 外因性要因 89
2.7.4.5.3 薬物相互作用 89
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 89
2.7.4.5.5 過量投与 90
2.7.4.5.6 薬物乱用 90
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 90
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 90
2.7.4.6 市販後データ 90
2.7.4.6.1 本剤に特徴的な有害事象及び注目すべき有害事象の解析 90
2.7.4.6.2 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER） 90
2.7.4.7 付録 97

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫（以下，FL）患者に対するガザイバ点滴静注1000 mg（以下，本剤）の安全性の主な評価は，F. Hoffmann–La Roche 社（以下，Roche 社）及び申請者が実施した国際共同第 III 相臨床試験 BO21223試験と Roche 社が実施した海外第 III 相臨床試験 GAO4753g/GO01297試験（以下，GAO4753g 試験）の成績に基づいて実施した。

未治療 FL 患者に本剤を投与した際の安全性は，BO21223試験の他，海外第 Ib 相臨床試験 BO21000試験の未治療患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。また，再発・治療抵抗性 FL 患者に本剤を投与した際の安全性は，GAO4753g 試験の他，海外第 I/II 相臨床試験 BO20999試験の第 II 相試験部分の内，低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象としたパートの成績及び BO21000試験の再発・治療抵抗性患者を対象としたパートの成績を参考資料とした。

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

本剤を投与時間短縮投与（以下，SDI）した際の安全性は，BO21223試験，JO29737試験及び海外第 II 相臨床試験 GAO4915g 試験の成績に基づいて評価した。

これらの安全性評価及び参考に用いた8試験のデザイン概要を表 2.7.4.1.1.1-1に示す（各試験の詳細は2.7.3.1.1（有効性）及び2.7.2.2（臨床薬理）を参照）。

なお，主要解析以降にデータカットオフした報告書が，BO21223試験（データカットオフ日：2016年9月10日），GAO4753g 試験（データカットオフ日：2015年5月1日及び2016年4月1日），BO20999試験（データカットオフ日：2012年3月31日及び2013年11月25日）及び BO21000試験の再発・治療抵抗性患者を対象としたパート（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で作成された。また，BO21223試験では，delayed-entry AEs による安全性の結論への影響を評価した，2016年1月31日カットオフデータに対する Assessment report 及び2016年9月10日カットオフデータに対する Assessment report が作成された。いずれの試験においても新たに得られた安全性に関わる情報は，主要解析時の安全性の評価を変えるものではなかった。本概要では主要解析時の成績を記載し，追加の解析結果については，それぞれ，BO21223試験は2.7.6.1.3に，GAO4753g 試験は2.7.6.1.4に，BO20999試験は2.7.6.1.6.2に，BO21000試験は2.7.6.1.8.2に概要を記載した。新たなデータカットオフ日で作成した総括報告書は，それぞれ，BO21223試験は Report No. 1075139（5.3.5.1-1-2）を，GAO4753g 試験は Report No. 1067639（5.3.5.1-3-2）及び Report No. 1074509（5.3.5.1-3-3）を，BO20999試験は Report No. 1048574（5.3.5.4-1-4）及び Report No. 1048581（5.3.5.4-1-5）を，BO21000試験は Report No. 1068428（5.3.5.4-3-3）を添付した。BO21223試験の Assesmment report は，2016年1月31日カットオフデータに対するレポート（5.3.5.1-1-3）及び2016年9月10日カットオフデータに対するレポート（5.3.5.1-1-4）を添付した。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた試験一覧

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	本剤投与量・投与期間	主要解析データカットオフ日	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	1000 mg，3又は4週間隔で6又は8サイクル（化学療法のスケジュールに合わせる）静脈内投与，サイクル1は Day 8及び Day 15にも投与。維持療法は2カ月間隔で2年間又は病勢進行まで投与。	2016年1月31日	5.3.5.1-1-1 <評価>
	BO21005 (GOYA)	III (Roche, 中外)	ランダム化 非盲検 2群	未治療の CD20陽性 DLBCL	1418	G–CHOP 療法群 R–CHOP 療法群	PFS	1000 mg，3週間隔で8サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8及び Day 15にも投与。維持療法なし。	2016年4月29日	5.3.5.4-4 <参考>
海外	GAO4753g (GADOLIN)	III (Roche)	ランダム化 非盲検 2群	リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL	396 [a]	G–B 療法群 Benda 群	PFS	1000 mg，4週間隔で6サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8及び Day 15にも投与。維持療法は2カ月間隔で2年間投与。	2014年9月1日	5.3.5.1-3-1 <評価>
	BO20999 (GAUGUIN)	II [b] (Roche)	ランダム化 非盲検 2群 [b]	再発・治療抵抗性の CD20陽性 iNHL [b]	40 [c]	本剤低用量群 [d] 本剤高用量群 [e]	全奏効率	400 mg/400 mg 及び1600 mg/800 mg，3週間隔で8サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8にも投与。維持療法なし。	2010年5月27日	5.3.5.4-1-3 <参考>
	GAO4915g (GATHER)	II (Roche)	非盲検 単群	未治療の CD20陽性 DLBCL	100	G–CHOP 療法群	完全奏効率 奏効率	1000 mg，3週間隔で8サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8及び Day 15にも投与。維持療法なし。	2013年12月20日	5.3.5.2-1 <評価>
	BO21000 (GAUDI)	Ib (Roche)	ランダム化 非盲検 2群	再発・治療抵抗性，未治療の CD20陽性 B 細胞性 FL	56 [f] 81 [g]	G–CHOP 療法群 [f,g] G–FC 療法群 [f] G–B 療法群 [g]	安全性	再発・治療抵抗性：400 mg/400 mg 及び1600 mg/800 mg， 未治療：1000 mg/1000 mg， G–CHOP 療法群：3週間隔で8サイクル静脈内投与。維持療法は3カ月間隔で2年間投与。 G–FC 療法群及び G–B 療法群：4週間隔で6サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8にも投与。維持療法は3カ月間隔で2年間投与。	再発・治療抵抗性： [redacted]年[redacted]月[redacted]日 未治療： [redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.5.4-3-1 5.3.5.4-3-2 <参考>
国内	JO21900	I (中外)	非盲検 用量漸増	再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL	12	本剤群	安全性	200 mg/400 mg，400 mg/800 mg，800 mg/1200 mg 及び1200 mg/2000 mg，3週間隔で8サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8にも投与。維持療法なし。	—	5.3.3.2-1 <評価>
	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	1000 mg，3週間隔で8サイクル静脈内投与，サイクル1は Day 8及び Day 15にも投与。維持療法なし。	—	5.3.3.2-2 <評価>

iNHL：低悪性度非ホジキンリンパ腫，FL：濾胞性リンパ腫，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，NHL: 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，CHOP 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，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，CVP：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

レドニゾロン併用療法，PFS：無増悪生存期間，G–CHOP：本剤と CHOP の併用，R–CHOP：リツキシマブと CHOP の併用，G–B：本剤，ベンダムスチン併用，Benda：ベンダムスチン単剤療法，G–FC：本剤，フルダラビン，シクロホスファミド併用，PK：薬物動態

a) 主要解析時点
b) 第 I/II 相試験の内，第 II 相試験部分
c) 第 II 相臨床試験の内，再発・治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象としたパート
d) 本剤400 mg/body
e) 本剤1600 mg/body（サイクル1 Day 1及び Day 8），本剤800 mg/body（サイクル2 Day 1以降）
f) 再発・治療抵抗性患者対象
g) 未治療患者対象

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象の定義

1) 有害事象

安全性評価に使用した臨床試験の有害事象は，いずれの試験も，治験薬が投与された被験者に発生したすべての好ましくない徴候，症状，疾患を有害事象と定義し（治験薬投与開始前と比較して悪化した症状を含む），治験薬との関連性の有無を問わないこととした。BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験，GAO4915g 試験，BO21005試験では，治験治療の割付け前に発現した，治験実施計画書に規定された処置（生検等の侵襲的処置，薬剤のウォッシュアウト，無治療観察）に関連する事象も有害事象として取り扱った。

また，いずれの試験も試験実施計画書に記載された基準により定められた基礎疾患である悪性腫瘍の進行が疑われる状態と明らかに一致する所見は有害事象として取り扱わないこととし，JO21900試験は本剤の薬理作用に基づくと考えられるリンパ球数減少は有害事象として取り扱わないこととした。

臨床検査値異常については，臨床症状を伴う場合，治験薬の用量変更，中断又は投与中止に至った場合，併用療法の変更に至った場合，追跡調査の回数が増加した場合，更なる診断のための検査を要した場合等，臨床的に重要な臨床検査値異常を発現した場合に有害事象として取り扱った。

また，BO21223試験，GAO4753g 試験，BO20999試験，BO21000試験，GAO4915g 試験，BO21005試験では，基礎疾患の悪化については，試験実施計画書に記載された基準により定められた基礎疾患である悪性腫瘍の進行が疑われる状態と明らかに一致する場合は，有害事象として記録せず，病勢進行に起因するものであるか否かを特定できない事象は，有害事象として報告することとした。

2) 因果関係

安全性評価に使用した臨床試験での治験薬及び併用療法がある場合は併用療法薬との因果関係は，BO21223試験，GAO4753g 試験，BO21000試験，BO20999試験，JO29737試験，GAO4915g 試験及び BO21005試験では，「関連あり」，「関連なし」の二段階で判定し，JO21900試験では，「関連なし」，「わずかにあり」，「可能性あり」，「多分あり」の四段階で判定した。いずれの試験も治験薬及び併用療法がある場合は併用療法薬で「関連なし」以外の判定がなされた場合は因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，いずれの試験も，安全性評価に使用した臨床試験での重篤な有害事象のうち死亡，死亡につながるおそれのある事象，入院又は入院期間の延長が必要になる事象，永続的又は顕著な障害／機能不全に陥る事象，治験薬に曝露された母親から生まれた新生児，乳児に先天性異常／先天性欠損をきたす事象，主治医により重要な医学的事象と判断された事象と定義した。

(2) 有害事象の重症度評価方法及び読替え用語集

安全性評価に使用した臨床試験での有害事象の重症度判定評価基準及び読替え用語集を表2.7.4.1.1.2-1に示す。

有害事象の重症度判定は，米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準（NCI–CTCAE）に基づいて，軽症（Grade 1），中等症（Grade 2），重症又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない（Grade 3），生命を脅かす又は活動不能とする（Grade 4），有害事象による死亡（Grade 5）の5段階に分類して判定をした。NCI–CTCAE に記載されていない有害事象は主治医が判定した。

有害事象は，いずれの試験も ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）で集

計した。各試験で発現した有害事象の PT は和訳一覧を作成し，表 2.7.4.1.1.2-1に示すモジュールに添付した。

発現頻度は同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とした。

集計は，重症度別集計は最も高い Grade を用いて，因果関係別集計は因果関係が最も疑われる判定結果を用いて，発現時期別集計は最も早期に発現した時期を用いて行った。

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の評価基準及び読替え用語集

試験	重症度判定評価基準	読替え用語集	MedDRA PT 日本語一覧
BO21223試験	NCI–CTC ver. 4.0	MedDRA ver. 18.1	5.3.5.1-2 ud08aeptj_223_SE
GAO4753g 試験	NCI–CTC ver. 4.0	MedDRA ver. 17.1	5.3.5.3-1 ud08aeptj_297_SE
BO21000試験	NCI–CTC ver. 3.0	MedDRA ver. 13.1 a)	G–CHOP 療法群：5.3.5.3-1 ud08aeptj_S_H_000RR, G–FC 療法群：5.3.5.3-1 ud08aeptj_S_J_000RR
BO21000試験	NCI–CTC ver. 3.0	MedDRA ver.15.0 b)	5.3.5.3-1 ud08aeptj_S_A_0001L
BO20999試験	NCI–CTC ver. 3.0	MedDRA ver. 13.0 c)	5.3.5.3-1 ud08aeptj_S_I_9992P
JO29737試験	NCI–CTC ver. 4.03	MedDRA ver. 18.0	5.3.3.2-2 Listing 16.2-33
JO21900試験	NCI–CTC ver. 3.0	MedDRA ver. 11.1	5.3.5.3-1 ud08aeptj_S001_900
BO21005試験	NCI–CTC ver. 4.0	MedDRA ver. 19.0	5.3.5.4-5 ud08aeptj_005_SE
GAO4915g 試験	NCI–CTC ver. 4.0	MedDRA ver. 16.1	5.3.5.3-1 ud08aeptj_SE_915

a) 再発・治療抵抗性患者対象
b) 未治療患者対象
c) 第 II 相臨床試験の内，再発・治療抵抗性の CD20陽性 iNHL 患者を対象としたパート

(3)　有害事象の収集範囲

主たる安全性評価を行った BO21223試験及び GAO4753g 試験の有害事象の収集範囲を表2.7.4.1.1.2-2に示す。同意取得後かつ治験薬投与開始前の期間は，治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置，薬剤のウォッシュアウト，無治療観察に関連する重篤な有害事象）のみを収集した。治験薬（治験依頼者の製品又はその他の治験薬）投与開始後は表 2.7.4.1.1.2-2に示す有害事象及び重篤な有害事象を収集した（新たなリンパ腫治療を開始した被験者を除く）。

その他の安全性評価試験の有害事象の収集範囲は，BO21000試験の再発・治療抵抗性患者対象及び未治療患者対象は5.3.5.4-3-1 p5268及び5.3.5.4-3-2 p5126に，BO20999試験は5.3.5.4-1-3 p1183に，JO29737試験は5.3.3.2-2 p546に，JO21900試験は5.3.3.2-1 p706に，BO21005試験は5.3.5.4-4 p14232に，GAO4915g 試験は5.3.5.2-1 p3167に示した。

表 2.7.4.1.1.2-2　有害事象の収集範囲

BO21223試験	GAO4753g 試験
治験薬投与終了後28日目までに報告された Grade 1又は2の有害事象（因果関係の有無を問わない） 治験薬投与終了後6カ月以内に報告された感染症以外の Grade 3又は4の有害事象（因果関係の有無を問わない） 治験薬投与終了後2年以内に報告された Grade 3～4の感染症（因果関係の有無を問わない） 治験薬投与終了後12カ月以内に報告された治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（試験終了後は，治験薬投与終了からの経過期間にかかわらず情報を収集する。）	Benda 群： 最終フォローアップ来院後28日目までに報告されたすべての有害事象（因果関係の有無を問わない）a) 最終フォローアップ来院後6カ月以内に報告された Grade 3又は4の有害事象（因果関係の有無を問わない） 最終フォローアップ来院後24カ月以内に報告された Grade 3又は4の感染症（因果関係ありのみ） G–Benda 群及びクロスオーバーした被験者： 治験薬投与終了後28日目までに報告された Grade 1又は2の有害事象（因果関係の有無を問わない） 治験薬投与終了後6カ月以内に報告された感染症以外の Grade 3又は4の有害事象（因果関係の有無を問わない） 治験薬投与終了後2年以内に報告された Grade 3又は4の感染症（因果関係ありのみ）

BO21223試験	GAO4753g 試験
	治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（試験終了後は，治験薬投与終了からの経過期間にかかわらず情報を収集する。）

a) 治験実施計画書第8版改訂前に登録された Benda 群179例はベンダムスチン最終投与後28日までに報告されたすべての有害事象（因果関係を問わない）

(4) プレメディケーション

主たる安全性評価を行った BO21223試験及び GAO4753g 試験で実施した本剤及びリツキシマブ投与に対するプレメディケーションの概要を表 2.7.4.1.1.2-3に示す。

その他の安全性評価試験のプレメディケーションについては，BO21000試験の再発・治療抵抗性患者対象及び未治療患者対象は5.3.5.4-3-1 p5254及び5.3.5.4-3-2 p5112に，BO20999試験は5.3.5.4-1-3 p38に，JO29737試験は5.3.3.2-2 p527に，JO21900試験は5.3.3.2-1 p36に，BO21005試験は5.3.5.4-4 p47に，GAO4915g 試験は5.3.5.2-1 p45に示した。

表 2.7.4.1.1.2-3　本剤及びリツキシマブ投与に対するプレメディケーションの概要

BO21223試験	GAO4753g 試験
本剤及びリツキシマブの投与にあたっては，毎回の投与の30～60分前に経口アセトアミノフェン（パラセタモール）製剤（例：650～1000 mg）とジフェンヒドラミン（例：50～100 mg）等の抗ヒスタミン剤を前投与することとした（禁忌症例を除く）。併用化学療法中にプレドニゾン/プレドニゾロン/メチルプレドニゾロンが含まれる場合，又は副腎皮質ステロイド剤をプレメディケーションとして経口投与する場合は，抗体製剤投与の60分以上前かつ12時間以内に投与することとした。抗体製剤の投与開始まで60分に満たない場合は，プレドニゾン/プレドニゾロン/メチルプレドニゾロンの投与は静脈内投与で行うことが望ましい。前回の投与時に IRR（infusion related reaction）の発現が認められなかった症例に対しては，治験責任/分担医師の判断に基づき，以後の投与時のプレメディケーションを省略することができることとした。 腫瘍量が多いと考えられる被験者や，治験責任/分担医師により腫瘍崩壊をきたす可能性が高いと判断される被験者に対しては，治験薬の投与開始前に腫瘍崩壊予防を行うこととした。第一に，被験者の水分補給が十分に行われるべきであり，リツキシマブの投与開始1～2日前から水分摂取量を約3 L/日以上に維持することが望ましい。また，腫瘍量が多く，腫瘍崩壊リスクがあると判断されるすべての被験者に対して，水分補給とともに，アロプリノール（300 mg/日）の経口投与又はその他の適切な薬剤の投与をサイクル1 Day 1の投与の2～3日前から開始することを推奨することとした。これらの被験者において，治験責任/分担医師により適切であると判断された場合は，毎回の投与前に繰り返し，アロプリノールの予防的投与と，十分な水分補給を行ってもよい。 ベンダムスチン投与症例においては，アロプリノールの投与により皮膚症状が起こる可能性があるため，投与にあたっては注意が必要である。ベンダムスチン投与当日はアロプリノールを投与しないこととした。	本剤の投与にあたっては，毎回の投与の30～60分前に経口アセトアミノフェン製剤（例：650～1000 mg）とジフェンヒドラミン（50～100 mg）等の抗ヒスタミン剤を前投与することとした（禁忌症例を除く）。また，副腎皮質ステロイド剤（例：プレドニゾロン100 mg 静脈内投与又はそれに相当する薬剤）をサイクル1 Day1の本剤投与前に予防薬として投与することを推奨した。同様に，クロスオーバー被験者に対しても副腎皮質ステロイド剤を本剤の最初の投与前に予防薬として投与することを推奨した。また，主治医の判断に基づき，IRR のリスクが高い被験者に対しては，以降の投与時に副腎皮質ステロイド剤を追加投与することを許容した。前回投与時に Grade 2以上の IRR 関連症状が認められなかった（例：IRR 関連症状に対して治療を受けなかった又は本剤の投与中断に至らなかった）被験者に対しては，主治医の判断に基づき，以後の投与時のプレメディケーションを省略することを許容した。 腫瘍量が多いと考えられる症例や，治験責任/分担医師により腫瘍崩壊をきたす可能性が高いと判断される症例に対しては，治験薬の投与開始前に腫瘍崩壊に対する予防措置を講じることとした。患者の水分補給が十分に行われていることを確認することとした。本剤の投与開始1～2日前から水分摂取量を約3 L/日以上に維持することが望ましい。また，腫瘍組織量が多いと考えられる症例や，腫瘍崩壊をきたす可能性が高いと判断される症例に対しては，アロプリノール（≥ 300 mg/日）の経口投与又はその他の適切な薬剤の投与をサイクル1 Day1投与の12～24時間前から開始することとした。これらの症例において，治験責任/分担医師により適切であると判断された場合は，毎回の投与前にアロプリノールを予防的に反復投与し，十分な水分補給を行うこととした。

2.7.4.1.1.3　投与延期基準及び投与調整・中止基準

主たる安全性評価を行った BO21223試験及び GAO4753g 試験での投与延期基準及び投与調整・中止基準の概要を表 2.7.4.1.1.3-1に示す。

その他の安全性評価試験の投与延期基準及び投与調整・中止基準は，BO21000試験の再発・治療抵抗性患者対象及び未治療患者対象は5.3.5.4-3-1 p45及び5.3.5.4-3-2 p38に，BO20999試験は5.3.5.4-1-3 p42に，JO29737試験は5.3.3.2-2 p34に，JO21900試験は5.3.3.2-1 p33に，BO21005試験は5.3.5.4-4 p49に，GAO4915g 試験は5.3.5.2-1 p44に示した。

表 2.7.4.1.1.3-1　投与延期基準及び投与調整・中止基準の概要

BO21223試験	GAO4753g 試験
本剤（1000 mg）又はリツキシマブ（375 mg/m^2）の用量減量は行わないこととした。 化学療法の投与延期又は用量変更は治験実施計画書の指針に従って，主治医の判断で行うことができることとした。 ＜G–化学療法群及び R–化学療法群の基準　抜粋＞ •IRR（治験責任/分担医師判定）： Grade 1/2の症状が認められた場合は，治験薬（R–化学療法群，G–化学療法群）の投与速度の減速を行うか，投与を中断し，Grade 3の症状が発現した場合は，治験薬の投与を中断した。必要に応じて治療を行ったのち，症状が回復した場合，投与を再開あるいは投与速度を再度あげていった。適切な予防措置（アセトアミノフェン/パラセタモール，抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ステロイド等）を行ったにもかかわらず，再投与時に Grade 3の IRR が再発した場合は治験を中止した。Grade 4の IRR 又はアナフィラキシーが発現した場合は，治験薬投与を直ちに中止した。 •血液毒性（好中球減少症，貧血，又は血小板減少症）： Grade 1/2の血液毒性が認められた場合，治験薬の減量，投与延期は行わなかった。Grade 3の血液毒性が認められた場合，導入療法期間中では治験薬の投与を延期し，必要に応じて治療を行った後，Grade 2以下まで回復した場合，発現回数に応じて，ベンダムスチンの減量あるいは投与中止をして再開した。適切な減量を行ったにもかかわらず，Grade 4の血液毒性が4回発現した場合，あるいは Grade 3の血液毒性が5回発現した場合は，治験薬投与を中止した。 •腫瘍崩壊症候群（TLS）： TLS の徴候を示す被験者に対しては治験薬投与を中止し，必要に応じて治療を行った。TLS に伴う症状が完全に消失した場合は，次回投与時に予防的治療と並行して治験薬を全量投与で再開することができることとした。 •B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化: スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性かつ HBcAb 陽性で，HBV–DNA が検出されない症例に対しては，導入療法期間中は定期的に HBV–DNA レベルの測定を行い，血清中の HBV–DNA レベルが29 IU/mL 以上となった場合は，治験薬の投与を中断した。抗ウイルス薬投与後，HBV–DNA レベルが検出限界未満（<10 IU/mL）まで低下した場合，又は再検査で B 型肝炎の再活性化が確認されなかった場合は，治験薬を再開した。抗ウイルス薬を投与されているにもかかわらず HBV–DNA レベルが100 IU/mL を超える，又は上昇している場合は，治験薬の投与を中止した。 •進行性多巣性白質脳症（PML）： PML の徴候を疑う精神症状が発現した場合，検査を行っている間は治験薬の投与を中断し，PML と確定診断された場合は永久に治験薬投与を中止することとした。併用している化学療法又は免疫抑制療法剤についても中止，減量を考慮することとした。 •心臓障害： ドキソルビシンの累積投与量は300 mg/m^{2}を超えないこととした。左室機能不全又はうっ血性心不全の徴候が認められた場合は，ドキソルビシンの投与を中止した。Grade 1～4の心不全又は Grade 3/4の左室収縮機能障害が認められた場合は，治験薬の投与を中止した。臨床的に重要な不整脈を発現した被験者に対しては，次回以降の治験薬投与中及び投与後に心モニタリングを実施した。 •その他の非血液毒性：	本剤（1000 mg）の用量減量は行わないこととした。 ベンダムスチンの投与延期，用量変更は治験実施計画書の指針に従って，主治医の判断で行うことができることとした。 ＜G–B 療法群の基準　抜粋＞ •IRR（治験責任/分担医師判定）： Grade 1/2の症状が認められた場合は，治験薬の投与速度の減速を行うか，投与の中断をし，Grade 3の症状が発現した場合は，治験薬の投与を中断した。必要に応じて治療を行ったのち，症状が回復した場合，投与を再開あるいは投与速度を再度あげていった。Grade 4の IRR が発現した場合－直ちに治験薬の投与を中止した。また，再投与時に Grade 3の IRR が再発した場合は治験薬の投与を中止した。 •血液毒性: Grade 3以上の好中球減少症，貧血，Grade 2以上の血小板減少症（又は，ベースライン時に骨髄浸潤が明らかな場合はベースライン時から20%以内の減少），又は臨床的に重大な Grade 2以上の非血液毒性が予定された投与時に認められた場合，治療を延期することとした。 血液毒性が認められても，サイクル1の Day 8及び Day 15の本剤の投与は指針に従い行うこととした。 Grade 3又は4の血球減少症が発現し，Grade 2以下までの回復が認められず，投与が4週間以上延期された場合，又は，Grade 2以上の血球減少症以外の毒性が発現し，Grade 1以下又はベースラインの状態までの回復が認められず，投与が4週間以上延期された場合，ベンダムスチンの投与を中止した。 Grade 4の血球減少症又は Grade 3又は4の非血液学的毒性の再発が認められた場合は中止をした。 •TLS: TLS の徴候を示す被験者に対しては本剤及びベンダムスチンの投与を中止し，臨床的に必要であれば治療を行うこととした。TLS に伴う症状が完全に消失した場合は，次回投与時に予防的治療と並行して本剤及びベンダムスチンを全量で投与することができることとした。 •心臓又は肺の障害 心疾患や肺疾患を合併している被験者，リツキシマブの投与にて臨床的に重要な心肺系有害事象の既往歴を有する被験者に対しては，投与中及び投与終了後を通して注意深くモニタリングを実施した。 •非血液毒性： 投与時に臨床的に重要な Grade 2以上の非血液学的毒性の発現が認められた場合は治験薬の投与を延期する。Grade 1以下又はベースラインの状態まで回復してから投与を再開する。 Grade 3又は4の非血液毒性が3回発現した場合は治験薬の投与を中止した。

BO21223試験	GAO4753g 試験
Grade 1の非血液毒性が認められた場合，減量・投与延期は行わなかった。Grade 2以上の非血液毒性が認められた場合は，Grade 1以下又はベースラインの状態に回復するまで，本剤又はリツキシマブの投与を延期した。 導入療法期間中に Grade 2以上の非血液毒性が発現し，Grade 1以下又はベースライン値までの回復が認められず，投与が少なくとも3週間延期された場合，又は維持療法期間中に Grade 2以上の非血液毒性が発現し，Grade 1以下又はベースライン値までの回復が認められず，投与が少なくとも6週間延期された場合は治験薬の投与を中止した。 R/G–CHOP/CVP 療法群：R/G–CHOP/CVP 療法において適切な減量を行ったにもかかわらず，Grade 2以上の非血液毒性が4回発現した場合は治験薬の投与を中止した。R/G–Benda 療法群：R/G–Benda 療法において適切な減量を行ったにもかかわらず，Grade 2以上の非血液毒性が3回発現した場合は治験薬の投与を中止した。	

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項ではFL患者を対象患者に含む試験について記載する。

2.7.4.1.2.1 安全性解析対象例数

安全性解析対象集団は，BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験，JO21900試験，BO20999試験，BO21000試験，GAO4915g 試験及び BO21005試験のいずれの試験においても，登録例の内，少なくとも1回は治験薬を投与された被験者（未投与例を除いた被験者）とした。

BO21223試験では，未治療進行期 FL 患者と化学療法感受性進行期辺縁帯リンパ腫（MZL）患者（以下，iNHL 患者）を，本剤と化学療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，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［CHOP］療法，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［CVP］療法，ベンダムスチン）の併用療法及び本剤維持療法をした群（以降，G–化学療法群）と，本剤と化学療法（CHOP 療法，CVP 療法，ベンダムスチン）併用療法及びリツキシマブ維持療法をした群（以降，R–化学療法群）に無作為に割付けた。G–化学療法群に702例，R–化学療法群に699例登録され，未投与例を除く G–化学療法群698例，R–化学療法群692例が安全性解析対象例となった。R–化学療法群において本剤を誤って投与された1例及び G–化学療法群においてリツキシマブを誤って投与された3例は，G–化学療法群の安全性解析対象とした。安全性解析対象集団の内，FL 患者の安全性解析対象例は，G–化学療法群595例，R–化学療法群597例であった。

GAO4753g 試験では，リツキシマブ治療抵抗性 CD20陽性 iNHL 患者が，ベンダムスチン（Benda）群に202例，本剤とベンダムスチンの併用（G–B）療法群に194例登録され，未投与例を除く Benda 群198例，G–B 療法群194例が安全性解析対象例となった。安全性解析対象集団の内，FL 患者の安全性解析対象例は，G–B 療法群155例，Benda 群163例であった。

BO21000試験の未治療患者対象パートでは，FL 患者が，G–B 療法群に41例，本剤と CHOP の併用（G–CHOP）療法群に40例登録され，未投与例はなく，登録例すべてが安全性解析対象例となった。

JO29737試験では，未治療非ホジキンリンパ腫（NHL）患者が，36例が登録され，未投与例1例を除く35例が安全性解析対象例となった。

BO21000試験の再発・治療抵抗性患者対象パートでは，FL 患者が，G–CHOP 療法群の低用量群及び高用量群に各14例，計28例，本剤，フルダラビン，シクロホスファミド併用（G–FC）療法群の低用量群及び高用量群に各14例，計28例登録され，未投与例はなく，登録例すべてが安全性解析対象症例となった。

BO20999試験では，再発・治療抵抗性 iNHL 患者が本剤の低用量群に18例，高用量群に22例

登録され，未投与例はなく，登録例すべてが安全性解析対象例となった。

JO21900試験では，再発・治療抵抗性 NHL 患者が，コホート1から4までの全4コホートに各3例，計12例登録され，未投与例はなく，登録例すべてが安全性評価対象例となった。

2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約

2.7.4.1.2.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 iNHL 患者の導入療法期間及び維持療法期間の曝露状況の要約を5.3.5.1-1-1 t_ex1_223_SE 及び t_ex2_223_SEM に示した。また，未治療 FL 患者の導入療法期間中の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2.1-1に，維持療法期間中の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2.1-2に示す。FL 患者の曝露状況と iNHL 患者の曝露状況は同様であった。なお，日本人集団における曝露量の要約は5.3.5.1-2 t_ex1_JP_223_SE 及び t_ex2_JP_223_SEM に示した。

FL 患者の導入療法期間中に本剤又はリツキシマブを予定投与量の90%以上投与された被験者の割合は，G–化学療法群で593/595例（99.7%），R–化学療法群で594/597例（99.5%）であり，両群で同様であった。カットオフ時点で，G–化学療法群の540例，R–化学療法群526例が導入療法期間終了後の維持療法を実施し，539/540例（99.8%）が本剤を予定投与量の90%以上投与された。維持療法期間中に本剤又はリツキシマブを予定投与量の90%以上投与された被験者の割合は，G–化学療法群で539/540例（99.8%），R–化学療法群で522/526例（99.2%）であり，両群で同様であった。

表 2.7.4.1.2.2.1-1　導入療法期間の曝露状況（B021223試験，未治療 FL 患者）

		抗体		化学療法				
		本剤	リツキシマブ	ベンダムスチン	シクロホスファミド	ドキソルビシン	プレドニゾン	ビンクリスチン
G–化学療法群（n = 595）	例数	n = 595	n = 2	n = 338	n = 254	n = 193	n = 255	n = 254
	投与サイクル数	8 (1 – 10)	3 (1 – 5)	12.0 (2 – 12)	6.0 (1 – 8)	6.0 (1 – 7)	30.0 (1 – 40)	6.0 (1 – 8)
	投与期間 (週)	25.14 (3.3 – 35.3)	14.14 (4.1 – 24.1)	24.29 (3.9 – 31.4)	20.14 (3.1 – 29.1)	19.86 (3.1 – 27.1)	20.86 (3.1 – 29.7)	20.14 (3.1 – 29.1)
	累積投与量 (mg)	8000.0 (20 – 10093)	2200.0 (1000 – 3400)	1967.4 (314 – 2905)	8100.0 (1300 – 15250)	513.0 (90 – 714)	3000.0 (100 – 4000)	12.0 (2 – 16)
R–化学療法群（n = 597）	例数	–	n = 597	n = 338	n = 259	n = 203	n = 259	n = 259
	投与サイクル数	–	6.0 (1 – 8)	12.0 (2 – 12)	6.0 (1 – 8)	6.0 (1 – 6)	30.0 (5 – 40)	6.0 (1 – 8)
	投与期間 (週)	–	25.14 (2.6 – 32.3)	24.29 (3.9 – 30.0)	19.29 (2.6 – 28.1)	19.14 (4.1 – 24.0)	19.86 (2.4 – 28.9)	19.29 (2.6 – 28.1)
	累積投与量 (mg)	–	4526.5 (525 – 7230)	1962.0 (300 – 2765)	8100.0 (1050 – 13200)	518.5 (79 – 696)	3000.0 (500 – 4000)	12.0 (2 – 16)

中央値 (範囲)　[5.3.5.1-1-1 Table 41，t_ex1_foly_223_SE を改変]
G–化学療法群のリツキシマブ投与例（2例）は，誤ってリツキシマブが投与されたプロトコール逸脱例である（5.3.5.1-1-1 8.1.1.3参照）。

表 2.7.4.1.2.2.1-2　維持療法期間の曝露状況（B021223試験，未治療 FL 患者）

	G–化学療法群（n = 540）		R–化学療法群（n = 526）
	本剤 (n = 539)	リツキシマブ (n = 1)	リツキシマブ (n = 526)
投与サイクル数	12 (1 – 12)	6.5 (1 – 12)	12 (1 – 12)
投与期間 (日)	92.29 (0.0 – 117.3)	4.14（0.0 – 98.6）	92.14 (2.1 – 117.7)
累積投与量 (mg)	12000.00 (1000.0 – 12087.7)	4380.00 (600.0 – 8160.0)	7679.00 (555.0 – 12000.0)

中央値 (範囲)　[5.3.5.1-1-1 Table 44を改変]
G–化学療法群のリツキシマブ投与例（1例）は，誤ってリツキシマブが投与されたプロトコール逸脱例である（5.3.5.1-1-1 8.1.1.3参照）。

2.7.4.1.2.2.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者導入療法期間及び維持療法期間での曝露状況の要約を5.3.5.1-3-1 t_ex11_297_SE 及び t_ex2_297_SEM に示した。また，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の導入療法期間での曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2.2.2-1に示し，維持療法期間での曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2.2.2-2に示す。FL 患者の曝露状況と iNHL 患者の曝露状況は同様であった。

FL 患者の導入療法期間中に本剤を予定投与量の90%以上投与された被験者の割合は，G–B 療法群で142/155例（91.6%）であった。ベンダムスチンの予定投与量の90%以上投与された被験者の割合は G–B 療法群で128/154例（83.1%），Benda 群で126/163例（77.3%）であり，両群で同様であった。維持療法期間中に本剤を予定投与量の90%以上投与された被験者の割合は，G–B 療法群で110/114例（96.5%）であった。

表 2.7.4.1.2.2.2-1　導入療法期間の曝露状況
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

	G–B 療法群（n = 155）		Benda 群（n = 163）
	本剤 (n = 155)	ベンダムスチン (n = 154)	ベンダムスチン (n = 163)
投与サイクル数	8.0 (1 – 8)	12.0 (1 – 12)	12.0 (2 – 12)
投与期間 (日)	169.0 (1 – 264)	170.0 (1 – 233)	170.0 (25 – 243)
累積投与量 (mg)	8000.0 (25 – 8069)	1920.0 (128 – 2700)	2352.0 (336 – 3744)

中央値 (範囲)　[5.3.5.1-3-1 t_ex1_foly_297_SE を改変]

表 2.7.4.1.2.2.2-2　維持療法期間の曝露状況
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

	G–B 療法群 本剤 (n = 114)
投与サイクル数	6.0 (1 – 12)
投与期間 (日)	329.50 (15.0 – 722.0)
累積投与量 (mg)	6000.00 (1000.0 – 12000.0)

中央値 (範囲)　[5.3.5.1-3-1 t_ex2_foly_297_SEM を改変]

2.7.4.1.2.2.3　その他の安全性評価試験

(1)　未治療患者

1)　BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

投与サイクル数及び累積投与量の要約を5.3.5.4-3-2 Table 21に示した。

本試験では総投与サイクル数（G–B 療法群は4又は6サイクル，G–CHOP 療法群は6又は8サイクル）は主治医及び治験実施施設の裁量により決定した。導入療法期間中において，G–B 療法群では，37/41例（90%）が4サイクル以上の投与を受け，35例（85%）が6サイクルの投与を完遂した。一方，G–CHOP 療法群では38/40例（95%）が6サイクル以上の投与を受け，13例（33%）が8サイクルの投与を完遂した。本剤の累積投与量の中央値は G–B 療法群では7000.00 mg（範囲：2000.0～7000.0 mg），G–CHOP 療法群で7000.00 mg（範囲：15.0～9000.0 mg）であった。データカットオフ時点で66例が維持療法を受けており，その内，計2例（各群1例）が最も長い維持療法期間となる5回目の投与を受けていた。

2)　JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

本剤の曝露状況の要約を5.3.3.2-2 表12.1-1に，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの曝露量の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-2～Table 15.3-5示した。

本剤の投与を8サイクル完遂したのは28例（80%）であった。本剤の SDI 移行例33例の SDI 開始サイクルはサイクル2が最も多く，31例（93.9%）であり，その他はサイクル3及びサイク

ル4が各1例（3.0%）であった。本剤の用量強度（予定投与量に対する実際の投与量の比）の中央値は100.00%であり，十分な治療の強度が確保されていた。CHOP 療法を6サイクル完遂したのは30例（85.7%）であった。また，CHOP 療法の各薬剤の用量強度の中央値はいずれも100.00%であり，十分な治療の強度が確保されていた。なお，用量強度は，「予定投与量に対する累積投与量の比 × 100」と定義した。

(2) 再発・治療抵抗性患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

投与サイクル数及び累積投与量の要約を5.3.5.4-3-1 Table 29及び Table 30に示した。

G–CHOP 療法群では，導入療法期間において，28/28例（100%）が6サイクル以上の投与を受け，11/28例（39%）は8サイクルの投与を完遂した。7サイクル目の投与を受けた症例は，低用量群7/14例（50%），高用量群4/14例（29%）であり，8サイクル目の投与を受けた症例は，低用量群7/14例（50%），高用量群4/14例（29%）であった。G–CHOP 療法群の導入療法期間の累積投与量の中央値は5200.00 mg（範囲：2800.0～8800.0 mg）であり，低用量群では3200.00 mg（範囲：2800.0～3600.0 mg），高用量群では7200.00 mg（範囲：6800.0～8800.0 mg）であった。データカットオフ時点で21例が本剤の維持療法を受けており，その内，1例が最も長い維持療法期間となる5回目の投与を受けていた。

G–FC 療法群では，23/28例（82%）が4サイクル以上の投与を受け，15/28例（54%）が6サイクルの投与を完遂した。投与サイクル数が5又は6の被験者数は高用量群に比べて低用量群で若干少なかった。G–FC 療法群の導入療法期間の累積投与量の中央値は，低用量群では2200.00 mg（範囲：1600.0～2800.0 mg），高用量群では7200.00 mg（範囲：3200.0～7200.0 mg）であった。データカットオフ時点で17例が維持療法を受けており，その内，1例が最も長い維持療法期間となる7回目の投与を受けていた。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

BO20999試験での iNHL 患者の投与サイクル数及び曝露状況の要約を5.3.5.4-1-3 Table 12及び mt11d_si に示した。最終サイクルの投与まで完遂した被験者数は，低用量群で12/18例（67%），高用量群で18/22例（82%）と高用量群で多かった。また，累積投与量の中央値は，低用量群では3600.0 mg（範囲：1200～5200 mg），高用量群では8800.0 mg（範囲：4380～8800 mg）であった。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

コホート別の投与被験者数及び実施サイクル数及びコホート別の曝露量の要約を5.3.3.2-1 表12.1-1及び表12.1-2に示した。8サイクルの投与を完遂した被験者数は，コホート1で3/3例（100.0%），コホート2で2/3例（66.7%），コホート3で3/3例（100.0%），コホート4で2/3例（66.7%）であった。用量強度は，予定投与量に対する実際の投与量の比と定義し，予定投与量は，8サイクルの総和として算出した。なお，試験全体の用量強度の中央値は100.00%（範囲：29.4～100.0%），投与期間の中央値は147.0日（範囲：22～149日）であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では FL 患者を対象患者に含む試験について記載する。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 iNHL 患者の患者背景の要約を5.3.5.1-1-1 t_dm_c_223_IT に示し，未治療 FL 患者の患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.1-1に示した。iNHL 患者と FL 患者の背景は同様であった。また，

日本人集団の未治療 iNHL 患者及び FL 患者の患者背景の要約は5.3.5.1-2 t_dm_c_JP_223_IT 及び t_dm_c_foly_JP_223_IT に示した。

FL 患者において被験者の人種は80%以上が白人であった。FL 患者の G–化学療法群及び R–化学療法群，それぞれの年齢（平均 ± 標準偏差［SD］）は58.2 ± 11.5歳及び57.7 ± 12.2歳であり，男性の割合は47.1%及び46.6%，体重（平均 ± SD）は76.34 ± 17.94 kg 及び75.16 ± 17.04 kg，body mass index（平均 ± SD）は26.81 ± 5.27 kg/m^{2}及び26.44 ± 5.90 kg/m^{2}であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

日本人の FL 患者の G–化学療法群及び R–化学療法群，それぞれの年齢（平均 ± SD）は60.7 ± 7.9歳及び60.3 ±10.6歳，男性の割合は33.8%及び41.4%，体重（平均 ± SD）は59.09 ± 11.23 kg 及び58.73 ± 10.07 kg，body mass index（平均 ± SD）は23.17 ± 3.54 kg/m^{2}及び22.33 ± 2.83 kg/m^{2}であった。日本人集団においても両群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者の患者背景の要約を5.3.5.1-3-1 Table 12に，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.2-1に示した。iNHL 患者と FL 患者の背景は同様であった。

FL 患者において，被験者の85%以上が白人であった。FL 患者の G–B 療法群及び Benda 群，それぞれの年齢（平均 ± SD）は，61.8 ± 11.2歳，62.5 ± 11.0歳であり，男性の割合は，54.8%，57.2%，体重（平均 ± SD）は，80.19 ± 17.28 kg，81.82 ± 20.08 kg，body mass index（平均 ± SD）は，27.77 ± 5.10 kg/m^2，28.30 ± 5.75 kg/m^{2}であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.1.3 その他の安全性評価試験

(1) 未治療

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.3-1に示した。被験者の98%が白人であった。G–B 療法群及び G–CHOP 療法群，それぞれの年齢（平均 ± SD）は，56.7 ± 10.94歳，53.0 ± 11.46歳であり，男性の割合は，41%，48%，体重（平均 ± SD）は，79.43 ± 17.113 kg，76.85 ± 17.923 kg であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

2) JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.4-1に示した。被験者は100%日本人であった。年齢（平均 ± SD）は，63.3 ± 9.8歳であり，男性の割合は65.7%，体重（平均 ± SD）は59.9 ± 12.0 kg であった。

(2) 再発・治療抵抗性患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

G–CHOP 療法群の患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.5.1-1に示し，G–FC 療法群の患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.5.2-1に示した。被験者の人種はいずれの群においても低用量群では100%が白人であり，高用量群では93%が白人であった。G–CHOP 療法群の低用量群及び高用量群，それぞれの年齢（平均 ± SD）は，58.1 ± 12.31歳，61.5 ± 12.58歳であり，男性の割合は，36%，43%，体重（平均 ± SD）は，75.46 ± 10.002 kg，76.66 ± 15.084 kg であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

G–FC 療法群の低用量群及び高用量群，それぞれの年齢（平均 ± SD）は，61.8 ± 8.29歳及び60.6 ± 8.22歳であり，男性の割合は，50%及び71%，体重（平均 ± SD）は，76.19 ± 14.666 kg 及び81.49 ± 21.640 kg であった。両群間で大きな違いは認められなかった。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.6-1に示した。被験者の人種は100%白人であった。低用量群及

び高用量群で，それぞれ年齢（平均 ± SD）は56.3 ± 12.59歳及び60.6 ± 9.80歳，男性の割合は67%及び59%，体重（平均 ± SD）は74.76 ± 14.118 kg 及び76.55 ± 15.498 kg であった。両用量群間で大きな違いは認められなかった。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

全例の患者背景の要約を表 2.7.4.7.1.7-1に示した。被験者の人種は100%日本人であった。年齢（平均 ± SD）は55.4 ± 6.80歳，男性の割合は66.7%，体重（平均 ± SD）は58.22 ±15.179 kg であった。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 iNHL 患者のベースライン時の疾患特性の要約を5.3.5.1-1-1 t_dm_bdc_223_IT に示した。また，FL 患者のベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.4.7.1.1-2に示した。iNHL 患者と FL 患者のベースライン時の疾患特性は同様であった。また，日本人集団の未治療 iNHL 患者及び FL 患者のベースライン時の疾患特性は，5.3.5.1-2 t_dm_bdc_JP_223_IT 及び t_dm_bdc_foly_JP_223_IT に示した。

未治療 FL 患者の G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ最初の診断からランダム化までの期間の中央値（最小値–最大値）は，1.48（0.1–121.6）カ月，1.41（0.0–168.1）カ月であった。それぞれのベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が0–1である患者は，97.5%，96.2%であった。濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）2は，それぞれ，Low（予後因子数0）8.8%，9.4%，Intermediate（予後因子数1～2）51.1%，49.5%，High（予後因子数3超）40.1%，41.1%であった。両群のベースライン時の疾患の基本的な特徴は同様であった。

2.7.4.1.3.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者のベースライン時の疾患特性の要約を5.3.5.1-3-1 Table 13 に示した。また，FL 患者のベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.4.7.1.2-2に示した。iNHL 患者と FL 患者のベースライン時の疾患特性は同様であった。

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の G–B 療法群及び Benda 群，それぞれ最初の診断からランダム化までの期間の中央値（最小値–最大値）は，3.07（0.3–32.1）年，2.96（0.3–29.9）年，それぞれのベースライン時の ECOG PS が0～1である患者は，94.8%，95.7%であった。FLIPI2 は，それぞれ，Low 5.2%，6.1%，Intermediate 52.3%，49.7%，High 38.7%，40.6%であった。両群のベースライン時の疾患の基本的な特徴は同様であった。

2.7.4.1.3.2.3 その他の安全性評価試験

(1) 未治療患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.4.7.1.3-2～表 2.7.4.7.1.3-4に示した。全体を通して，CD20陽性悪性疾患に関するベースラインの疾患特性は G–B 療法群と G–CHOP 療法群の間で違いはみられなかった。全体を通して，FLIPI によりリスクが Low，Intermediat，High と判断された被験者はそれぞれ19%，36%及び46%であった。骨髄のリンパ節転移を有する被験者はおよそ半数にみられた。初診からの期間の中央値は G–B 療法群，G–CHOP 療法群のいずれも1.2カ月であり，最大値は G–B 療法群では136カ月，G–CHOP 療法群では66カ月であった。診断時の Ann Arbor Stage が IV の被験者は G–CHOP 療法群で65%，G–B 療法群で51%にみられ，登録時に Ann Arbor Stage が IV の被験者は G–CHOP 療法群で70%，G–B 療法群で51%にみられた。

2) JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.4.7.1.4-2に示した。初発診断時の病理組織型は，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）が19例（54.3%），FL が13例（37.1%），MZL が1例（2.9%），その他（DLBCL/FL 混合型）が2例（5.7%）であった。Ann Arbor Stage は，I が11.4%，II が25.7%，III が20.0%，IV が42.9%であった。

(2) 再発・治療抵抗性患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

ベースラインの疾患特性の要約を G–CHOP 療法群は表 2.7.4.7.1.5.1-2及び表 2.7.4.7.1.5.1-3に，G–FC 療法群は表 2.7.4.7.1.5.2-1及び表 2.7.4.7.1.5.2-2示した。

G–CHOP 療法群では，半数の被験者は FLIPI により Intermediate と判断された。骨髄のリンパ節転移を有する被験者は低用量群では36%，高用量群では14%と低用量群で多くみられた。また，初診からの期間の中央値は両用量群で違いはみられなかった。登録時の Ann Arbor Stage が III 及び IV の被験者は低用量群では21%及び57%であり，高用量群では29%及び29%であり，G–FC 療法群では，ベースライン時に FLIPI により High と判断された被験者は39%，中程度のリスクがあると判断された被験者は32%であった。骨髄のリンパ節転移を有する被験者は低用量群では15%，高用量群では36%であった。初診からの期間の中央値は両用量群間で違いはみられなかった。登録時の Ann Arbor Stage が III 及び IV の被験者は低用量群では36%及び36%であり，高用量群では43%及び50%であった。

全体を通して，G–CHOP 療法群と G–FC 療法群の間で FL の病歴や重症度に大きな偏りはみられなかった。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.4.7.1.6-2に示した。組織型は FL 患者が多く，低用量群で78%，高用量群で91%であった。Ann Arbor Stage が III 及び IV の被験者は，低用量群では50%及び44%であり，高用量群では10%及び76%であった。節外病変は低用量群では33%に，高用量群では45%に認められた。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

CD20陽性 NHL 患者の病歴と治療歴を表 2.7.4.7.1.7-2に示した。組織型は FL 患者が多く，66.7%であった。その他の組織型は33.3%（MZL 患者が1例，節外性濾胞辺縁帯リンパ腫（以下，MALT リンパ腫患者）が1例，小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ性白血病（以下，SLL/CLL 患者）が2例）であった。FL 患者では，4/8例が血液及び/又は骨髄の Bcl–2遺伝子再構成が陽性であった。Ann Arbor Stage は，I が8.3%，II が16.7%，III が25.0%，IV が50.0%で，節外病変は75.0%に認められ，転移箇所は1カ所が66.7%，2カ所が33.3%であった。

2.7.4.2 有害事象

本項では FL 患者を対象患者に含む試験について記載する。

また，BO21000試験（未治療，再発・治療抵抗性パート），BO20999試験及び JO21900試験では，治験薬投与中から投与終了後24時間以内に発現した有害事象の内，因果関係が否定できない事象を集計時にすべて PT「INFUSION RELATED REACTION」とする読替えを行っていたため，本項では読替えを行わずに個別の事象として集計（統計解析報告書5.3.5.1-2，5.3.5.3-1及び5.3.5.4-5）し，記載する。

2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象
2.7.4.2.1.1.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

(1) 全 Grade の有害事象

1) 未治療 iNHL 患者

iNHL 患者では，有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群に，それぞれ695/698例（99.6%），682/692例（98.6%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ663/698例（95.0%），634/692例（91.6%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.1.1-1に示す。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応426/698例（61.0%）及び339/692例（49.0%），好中球減少症336/698例（48.1%）及び298/692例（43.1%），悪心330/698例（47.3%）及び313/692例（45.2%），疲労259/698例（37.1%）及び247/692例（35.7%），便秘240/698例（34.4%）及び205/692例（29.6%）であった。この内，G–化学療法群で R–化学療法群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応，好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象
（BO21223試験，未治療 iNHL 患者）

aerelp10_223_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
注入に伴う反応	426 (61.0%)	339 (49.0%)	426 (61.0%)	337 (48.7%)
好中球減少症	336 (48.1%)	298 (43.1%)	317 (45.4%)	282 (40.8%)
悪心	330 (47.3%)	313 (45.2%)	298 (42.7%)	276 (39.9%)
疲労	259 (37.1%)	247 (35.7%)	194 (27.8%)	188 (27.2%)
便秘	240 (34.4%)	205 (29.6%)	134 (19.2%)	124 (17.9%)
発熱	209 (29.9%)	156 (22.5%)	148 (21.2%)	95 (13.7%)
咳嗽	194 (27.8%)	165 (23.8%)	43 (6.2%)	36 (5.2%)
下痢	190 (27.2%)	154 (22.3%)	82 (11.7%)	63 (9.1%)
嘔吐	164 (23.5%)	138 (19.9%)	118 (16.9%)	99 (14.3%)
頭痛	138 (19.8%)	114 (16.5%)	72 (10.3%)	53 (7.7%)
上気道感染	129 (18.5%)	122 (17.6%)	46 (6.6%)	36 (5.2%)
悪寒	124 (17.8%)	73 (10.5%)	115 (16.5%)	61 (8.8%)
発疹	117 (16.8%)	122 (17.6%)	66 (9.5%)	70 (10.1%)
鼻咽頭炎	117 (16.8%)	120 (17.3%)	33 (4.7%)	33 (4.8%)
呼吸困難	116 (16.6%)	89 (12.9%)	77 (11.0%)	47 (6.8%)
不眠症	104 (14.9%)	78 (11.3%)	41 (5.9%)	32 (4.6%)
関節痛	103 (14.8%)	88 (12.7%)	30 (4.3%)	16 (2.3%)
背部痛	96 (13.8%)	110 (15.9%)	17 (2.4%)	13 (1.9%)
そう痒症	91 (13.0%)	89 (12.9%)	50 (7.2%)	60 (8.7%)
脱毛症	88 (12.6%)	75 (10.8%)	84 (12.0%)	73 (10.5%)
食欲減退	87 (12.5%)	77 (11.1%)	67 (9.6%)	63 (9.1%)
血小板減少症	87 (12.5%)	50 (7.2%)	74 (10.6%)	46 (6.6%)
白血球減少症	81 (11.6%)	81 (11.7%)	72 (10.3%)	78 (11.3%)
口腔咽頭痛	76 (10.9%)	70 (10.1%)	31 (4.4%)	39 (5.6%)
尿路感染	74 (10.6%)	62 (9.0%)	21 (3.0%)	18 (2.6%)
腹痛	71 (10.2%)	71 (10.3%)	27 (3.9%)	28 (4.0%)
帯状疱疹	71 (10.2%)	47 (6.8%)	44 (6.3%)	26 (3.8%)
下気道感染	60 (8.6%)	70 (10.1%)	26 (3.7%)	27 (3.9%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelp10_223_SE.out
03OCT2016 3:05

[5.3.5.1-2 aerelp10_223_SE を再掲]

2) 未治療 FL 患者

未治療 FL 患者の有害事象は G–化学療法群592/595例（99.5%），R–化学療法群587/597例（98.3%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群564/595例（94.8%），R–化学療法群547/597例（91.6%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-2に示す。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応351/595例（59.0%）及び292/597例（48.9%），好中球減少症289/595例（48.6%）及び260/597例（43.6%），悪心279/595例（46.9%）及び278/597例（46.6%），疲労214/595例（36.0%）及び218/597例（36.5%），便秘210/595例（35.3%）及び188/597例（31.5%）であった。この内，G–化学療法群で R–化学療法群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応及び好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-2　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象
（BO21223試験，未治療 FL 患者）

aerelp10_foly_223_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
注入に伴う反応	351 (59.0%)	292 (48.9%)	351 (59.0%)	291 (48.7%)
好中球減少症	289 (48.6%)	260 (43.6%)	271 (45.5%)	245 (41.0%)
悪心	279 (46.9%)	278 (46.6%)	255 (42.9%)	246 (41.2%)
疲労	214 (36.0%)	218 (36.5%)	160 (26.9%)	164 (27.5%)
便秘	210 (35.3%)	188 (31.5%)	119 (20.0%)	114 (19.1%)
発熱	164 (27.6%)	127 (21.3%)	120 (20.2%)	76 (12.7%)
下痢	160 (26.9%)	131 (21.9%)	68 (11.4%)	56 (9.4%)
咳嗽	152 (25.5%)	144 (24.1%)	36 (6.1%)	27 (4.5%)
嘔吐	139 (23.4%)	122 (20.4%)	100 (16.8%)	87 (14.6%)
頭痛	122 (20.5%)	101 (16.9%)	66 (11.1%)	43 (7.2%)
上気道感染	112 (18.8%)	107 (17.9%)	43 (7.2%)	31 (5.2%)
鼻咽頭炎	102 (17.1%)	109 (18.3%)	28 (4.7%)	31 (5.2%)
悪寒	99 (16.6%)	56 (9.4%)	92 (15.5%)	45 (7.5%)
発疹	93 (15.6%)	108 (18.1%)	51 (8.6%)	63 (10.6%)
関節痛	88 (14.8%)	79 (13.2%)	28 (4.7%)	13 (2.2%)
呼吸困難	87 (14.6%)	73 (12.2%)	58 (9.7%)	38 (6.4%)
不眠症	86 (14.5%)	71 (11.9%)	34 (5.7%)	28 (4.7%)
脱毛症	80 (13.4%)	68 (11.4%)	77 (12.9%)	66 (11.1%)
背部痛	79 (13.3%)	96 (16.1%)	13 (2.2%)	12 (2.0%)
そう痒症	75 (12.6%)	83 (13.9%)	42 (7.1%)	55 (9.2%)
食欲減退	69 (11.6%)	74 (12.4%)	54 (9.1%)	61 (10.2%)
白血球減少症	69 (11.6%)	71 (11.9%)	60 (10.1%)	69 (11.6%)
血小板減少症	68 (11.4%)	45 (7.5%)	56 (9.4%)	41 (6.9%)
口腔咽頭痛	65 (10.9%)	60 (10.1%)	28 (4.7%)	32 (5.4%)
尿路感染	64 (10.8%)	54 (9.0%)	18 (3.0%)	14 (2.3%)
腹痛	61 (10.3%)	64 (10.7%)	22 (3.7%)	25 (4.2%)
貧血	53 (8.9%)	60 (10.1%)	39 (6.6%)	43 (7.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelp10_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:01　Page 1 of 1
[5.3.5.1-2 aerelp10_foly_223_SE を再掲]

(2) Grade 3以上の有害事象

1) 未治療 iNHL 患者

Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群に528/698例（75.6%），R–化学療法群に483/692例（69.8%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-3に示す。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，好中球減少症307/698例（44.0%）及び262/692例（37.9%），白血球減少症56/698例（8.0%）及び59/692例（8.5%），注入に伴う反応48/698例（6.9%）及び33/692例（4.8%），血小板減少症46/698例（6.6%）及び19/692例（2.7%），発熱性好中球減少症45/698例（6.4%）及び38/692（5.5%），肺炎39/698例（5.6%）及び29/692例（4.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-3　いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象（BO21223試験，未治療 iNHL 患者）

aerelp2g3_223_SE APPROVED Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
好中球減少症	307 (44.0%)	262 (37.9%)	292 (41.8%)	249 (36.0%)
白血球減少症	56 (8.0%)	59 (8.5%)	51 (7.3%)	56 (8.1%)
注入に伴う反応	48 (6.9%)	33 (4.8%)	48 (6.9%)	33 (4.8%)
血小板減少症	46 (6.6%)	19 (2.7%)	42 (6.0%)	18 (2.6%)
発熱性好中球減少症	45 (6.4%)	38 (5.5%)	41 (5.9%)	36 (5.2%)
肺炎	39 (5.6%)	29 (4.2%)	17 (2.4%)	12 (1.7%)
貧血	29 (4.2%)	15 (2.2%)	25 (3.6%)	13 (1.9%)
呼吸困難	24 (3.4%)	13 (1.9%)	20 (2.9%)	8 (1.2%)
発熱	18 (2.6%)	9 (1.3%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)
高血圧	15 (2.1%)	12 (1.7%)	8 (1.1%)	6 (0.9%)
下気道感染	15 (2.1%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelp2g3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelp2g3_223_SE.out
03OCT2016 3:11　Page 1 of 1

[5.3.5.1-2 aerelp2g3_223_SE を再掲]

2)　未治療 FL 患者

Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群444/595例（74.6%），R–化学療法群405/597（67.8%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-4に示す。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，好中球減少症261/595例（43.9%）及び226/597例（37.9%），白血球減少症51/595例（8.6%）及び50/597例（8.4%），発熱性好中球減少症41/595例（6.9%）及び29/597例（4.9%），注入に伴う反応40/595例（6.7%）及び22/597例（3.7%），血小板減少症36/595例（6.1%）及び16/597例（2.7%）であった。この内，G–化学療法群で R–化学療法群より5%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-4　いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象
（BO21223試験，未治療 FL 患者）

aerelp2g3_foly_223_SE APPROVED Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
好中球減少症	261 (43.9%)	226 (37.9%)	247 (41.5%)	215 (36.0%)
白血球減少症	51 (8.6%)	50 (8.4%)	46 (7.7%)	48 (8.0%)
発熱性好中球減少症	41 (6.9%)	29 (4.9%)	37 (6.2%)	28 (4.7%)
注入に伴う反応	40 (6.7%)	22 (3.7%)	40 (6.7%)	22 (3.7%)
血小板減少症	36 (6.1%)	16 (2.7%)	32 (5.4%)	15 (2.5%)
肺炎	29 (4.9%)	26 (4.4%)	14 (2.4%)	11 (1.8%)
貧血	24 (4.0%)	13 (2.2%)	21 (3.5%)	12 (2.0%)
呼吸困難	17 (2.9%)	9 (1.5%)	14 (2.4%)	6 (1.0%)
高血圧	14 (2.4%)	10 (1.7%)	8 (1.3%)	5 (0.8%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelp2g3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelp2g3_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:08　Page 1 of 1
[5.3.5.1-2 aerelp2g3_foly_223_SE を再掲]

2.7.4.2.1.1.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

(1)　全 Grade の有害事象

1)　リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

iNHL 患者では，有害事象が G–B 療法群及び Benda 群に191/194例（98.5%）及び194/198例（98.0%）に発現し，因果関係が否定できない有害事象が，G–B 療法群及び Benda 群に184/194例（94.8%）及び Benda 群183/198例（92.4%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2-1に示す。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，注入に伴う反応125/194例（64.4%）及び115/198例（58.1%），悪心104/194例（53.6%）及び121/198例（61.1%），疲労76/194例（39.2%）及び66/198例（33.3%），好中球減少症68/194例（35.1%）及び57/198例（28.8%）であった。この内，G–B 療法群で Benda 群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応，疲労，好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

aerelp10_297_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
注入に伴う反応	125 (64.4%)	115 (58.1%)	125 (64.4%)	115 (58.1%)
悪心	104 (53.6%)	121 (61.1%)	92 (47.4%)	116 (58.6%)
疲労	76 (39.2%)	66 (33.3%)	68 (35.1%)	54 (27.3%)
好中球減少症	68 (35.1%)	57 (28.8%)	63 (32.5%)	53 (26.8%)
発熱	54 (27.8%)	36 (18.2%)	34 (17.5%)	24 (12.1%)
咳嗽	54 (27.8%)	34 (17.2%)	16 (8.2%)	9 (4.5%)
下痢	53 (27.3%)	60 (30.3%)	32 (16.5%)	43 (21.7%)
嘔吐	43 (22.2%)	54 (27.3%)	33 (17.0%)	45 (22.7%)
便秘	41 (21.1%)	38 (19.2%)	18 (9.3%)	18 (9.1%)
食欲減退	34 (17.5%)	35 (17.7%)	22 (11.3%)	28 (14.1%)
血小板減少症	29 (14.9%)	47 (23.7%)	27 (13.9%)	41 (20.7%)
無力症	29 (14.9%)	23 (11.6%)	20 (10.3%)	18 (9.1%)
頭痛	26 (13.4%)	33 (16.7%)	14 (7.2%)	17 (8.6%)
上気道感染	25 (12.9%)	16 (8.1%)	4 (2.1%)	4 (2.0%)
そう痒症	25 (12.9%)	12 (6.1%)	16 (8.2%)	6 (3.0%)
貧血	24 (12.4%)	30 (15.2%)	15 (7.7%)	19 (9.6%)
発疹	24 (12.4%)	23 (11.6%)	16 (8.2%)	13 (6.6%)
悪寒	24 (12.4%)	20 (10.1%)	19 (9.8%)	17 (8.6%)
副鼻腔炎	23 (11.9%)	10 (5.1%)	8 (4.1%)	4 (2.0%)
関節痛	23 (11.9%)	9 (4.5%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)
低血圧	23 (11.9%)	3 (1.5%)	19 (9.8%)	1 (0.5%)
呼吸困難	22 (11.3%)	21 (10.6%)	15 (7.7%)	8 (4.0%)
不眠症	21 (10.8%)	21 (10.6%)	3 (1.5%)	7 (3.5%)

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelp10_297_SE.out
18JAN2017 5:56　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aerelp10_297_SE を再掲]

2)　リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の有害事象は G–B 療法群154/155例（99.4%），Benda 群159/163例（97.5%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群148/155例（95.5%），Benda 群149/163例（91.4%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2-2に示す。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，注入に伴う反応103/155例（66.5%）及び99/163例（60.7%），悪心82/155例（52.9%）及び102/163例（62.6%），疲労62/155例（40.0%）及び58/163例（35.6%)，好中球減少症53/155例（34.2%）及び41/163例（25.2%）であった。この内，G–B 療法群で，Benda 群より5%以上高く認められた有害事象は，注入に伴う反応，悪心，好中球減少症であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-2　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

aerelp10_foly_297_SE APPROVED Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=155)	B (N=163)	G-B (N=155)	B (N=163)
注入に伴う反応	103 (66.5%)	99 (60.7%)	103 (66.5%)	99 (60.7%)
悪心	82 (52.9%)	102 (62.6%)	74 (47.7%)	99 (60.7%)
疲労	62 (40.0%)	58 (35.6%)	55 (35.5%)	48 (29.4%)
好中球減少症	53 (34.2%)	41 (25.2%)	50 (32.3%)	37 (22.7%)
咳嗽	42 (27.1%)	31 (19.0%)	13 (8.4%)	8 (4.9%)
下痢	41 (26.5%)	47 (28.8%)	27 (17.4%)	34 (20.9%)
発熱	40 (25.8%)	31 (19.0%)	24 (15.5%)	21 (12.9%)
嘔吐	33 (21.3%)	47 (28.8%)	27 (17.4%)	40 (24.5%)
便秘	30 (19.4%)	34 (20.9%)	13 (8.4%)	17 (10.4%)
食欲減退	25 (16.1%)	30 (18.4%)	16 (10.3%)	24 (14.7%)
血小板減少症	24 (15.5%)	37 (22.7%)	23 (14.8%)	34 (20.9%)
無力症	22 (14.2%)	21 (12.9%)	16 (10.3%)	18 (11.0%)
頭痛	20 (12.9%)	32 (19.6%)	12 (7.7%)	16 (9.8%)
悪寒	20 (12.9%)	16 (9.8%)	15 (9.7%)	14 (8.6%)
上気道感染	20 (12.9%)	12 (7.4%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)
低血圧	20 (12.9%)	3 (1.8%)	17 (11.0%)	1 (0.6%)
そう痒症	19 (12.3%)	11 (6.7%)	12 (7.7%)	5 (3.1%)
副鼻腔炎	19 (12.3%)	9 (5.5%)	8 (5.2%)	3 (1.8%)
不眠症	18 (11.6%)	17 (10.4%)	3 (1.9%)	6 (3.7%)
呼吸困難	17 (11.0%)	19 (11.7%)	14 (9.0%)	7 (4.3%)
発疹	16 (10.3%)	17 (10.4%)	10 (6.5%)	10 (6.1%)
貧血	15 (9.7%)	22 (13.5%)	10 (6.5%)	14 (8.6%)
体重減少	6 (3.9%)	17 (10.4%)	2 (1.3%)	13 (8.0%)

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelp10_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:04　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aerelp10_foly_297_SE を再掲]

(2)　Grade 3以上の有害事象

1)　リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

Grade 3以上の有害事象は G–B 療法群に132/194例（68.0%），Benda 群に123/198例（62.1%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2-3に示す。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，G–B 群及び Benda 群で，好中球減少症64/194例（33.0%）及び52/198例（26.3%），血小板減少症21/194例（10.8%）及び32/198例（16.2%），注入に伴う反応17/194例（8.8%）及び7/198例（3.5%），貧血15/194例（7.7%）及び20/198例（10.1%），肺炎5/194例（2.6%）及び11/198例（5.6%）であった。この内，G–B 療法群で，Benda 群より5%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症，注入に伴う反応であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-3　いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

aerelp2g3_297_SE APPROVED Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
好中球減少症	64 (33.0%)	52 (26.3%)	59 (30.4%)	48 (24.2%)
血小板減少症	21 (10.8%)	32 (16.2%)	20 (10.3%)	25 (12.6%)
注入に伴う反応	17 (8.8%)	7 (3.5%)	17 (8.8%)	7 (3.5%)
貧血	15 (7.7%)	20 (10.1%)	7 (3.6%)	12 (6.1%)
発熱性好中球減少症	9 (4.6%)	7 (3.5%)	7 (3.6%)	7 (3.5%)
敗血症	6 (3.1%)	7 (3.5%)	3 (1.5%)	4 (2.0%)
尿路感染	6 (3.1%)	-	1 (0.5%)	-
肺炎	5 (2.6%)	11 (5.6%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)
嘔吐	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	-
上気道感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
疲労	3 (1.5%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	4 (2.0%)
悪心	2 (1.0%)	6 (3.0%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)
下痢	2 (1.0%)	5 (2.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
低カリウム血症	2 (1.0%)	5 (2.5%)	-	3 (1.5%)
失神	2 (1.0%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
肺塞栓症	1 (0.5%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelp2g3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelp2g3_297_SE.out
18JAN2017 5:57　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aerelp2g3_297_SE を再掲]

2)　リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

Grade 3以上の有害事象は G–B 療法群に132/194例（68.0%），Benda 群123/198例（62.1%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2-4に示す。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，好中球減少症50/155例（32.3%）及び38/163例（23.3%），血小板減少症17/155例（11.0%）及び25/163例（15.3%），注入に伴う反応14/155例（9.0%）及び6/163例（3.7%），貧血10/155例（6.5%）及び16/163例（9.8%）であった。この内，G–B 療法群で，Benda 群より5%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症及び注入に伴う反応であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-4　いずれかの群で2%以上認められたGrade 3以上の因果関係別有害事象
（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

aerelp2g3_foly_297_SE APPROVED Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=155)	B (N=163)	G-B (N=155)	B (N=163)
好中球減少症	50 (32.3%)	38 (23.3%)	47 (30.3%)	34 (20.9%)
血小板減少症	17 (11.0%)	25 (15.3%)	17 (11.0%)	21 (12.9%)
注入に伴う反応	14 (9.0%)	6 (3.7%)	14 (9.0%)	6 (3.7%)
貧血	10 (6.5%)	16 (9.8%)	4 (2.6%)	9 (5.5%)
発熱性好中球減少症	7 (4.5%)	5 (3.1%)	5 (3.2%)	5 (3.1%)
敗血症	4 (2.6%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	3 (1.8%)
尿路感染	4 (2.6%)	-	1 (0.6%)	-
肺炎	3 (1.9%)	8 (4.9%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)
疲労	3 (1.9%)	4 (2.5%)	2 (1.3%)	3 (1.8%)
悪心	2 (1.3%)	5 (3.1%)	2 (1.3%)	5 (3.1%)
低カリウム血症	2 (1.3%)	4 (2.5%)	-	3 (1.8%)
肺塞栓症	1 (0.6%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelp2g3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelp2g3_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:05　Page 1 of 1
[5.3.5.3-1 aerelp2g3_foly_297_SE を再掲]

2.7.4.2.1.1.3　その他の安全性評価試験

(1)　未治療患者

1)　BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

①　全 Grade の有害事象

有害事象は，G–B 療法群41/41例（100%），G–CHOP 療法群40/40例（100%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群37/41例（90%），G–CHOP 療法群40/40例（100%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を5.3.5.3-1 aerelp10_S_A_0001L に示した。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は G–B 療法群及び G–CHOP 療法群でそれぞれ，悪心26/41例（63.4%）及び21/40例（52.5%），発熱20/41例（48.8%）及び14/40例（35.0%），好中球減少症14/41例（34.1%）及び18/40例（45.0%），頭痛16/41例（39.0%）及び14/40例（35.0%），疲労15/41例（36.6%）及び13/40例（32.5%），悪寒18/41例（43.9%）及び9/40例（22.5%），嘔吐10/41例（24.4%）及び15/40例（37.5%），下痢14/41例（34.1%）及び7/40例（17.5%），便秘8/41例（19.5%）及び13/40例（32.5%）であった。

②　Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群22/41例（54%），G–CHOP 療法群32/40例（80%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を5.3.5.3-1 aerelp2g3_S_A_0001L に示した。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群及び G–CHOP 療法群でそれぞれ，好中球減少症13/41例（31.7%）及び17/40例（42.5%），悪心3/41例（7.3%）及び2/40例（5.0%），好中球減少性感染4/41例（9.8%）及び1/40例（2.5%），血小板減少症3/41例（7.3%）及び1/40例（2.5%），発熱3/41例（7.3%）及び1/40例（2.5%），発熱性好中球減少症0/41例（0.0%）及び4/40例（10.0%），貧血3/41例（7.3%）

及び1/40例（2.5%），嘔吐2/41例（4.9%）及び2/40例（5.0%），悪寒3/41例（7.3%）及び0/40例（0.0%），呼吸困難1/41例（2.4%）及び2/40例（5.0%），好中球減少性敗血症0/41例（0.0%）及び3/40例（7.5%），白血球減少症1/41例（2.4%）及び2/40例（5.0%），疲労1/41例（2.4%）及び2/40例（5.0%），インフルエンザ0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），下気道感染0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），敗血症0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%）であった。

2) JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

① 全 Grade の有害事象

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象は，いずれも35/35例（100%）に認められた。10%以上認められた因果関係別の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.3-1に示す。30%以上認められた有害事象は，悪心，注入に伴う反応及び末梢性感覚ニューロパチーが各17/35例（48.6%），便秘15/35例（42.9%），好中球減少症14/35例（40.0%），発熱12/35例（34.3%），味覚異常11/35例（31.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.3-1　10%以上認められた因果関係別の有害事象
（JO29737試験，未治療 NHL 患者）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
	G-CHOP (N=35)	G-CHOP (N=35)
Total	35 (100.0%)	35 (100.0%)
悪心	17 (48.6%)	17 (48.6%)
注入に伴う反応	17 (48.6%)	17 (48.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (48.6%)	17 (48.6%)
便秘	15 (42.9%)	15 (42.9%)
好中球減少症	14 (40.0%)	14 (40.0%)
発熱	12 (34.3%)	11 (31.4%)
味覚異常	11 (31.4%)	11 (31.4%)
脱毛症	10 (28.6%)	10 (28.6%)
好中球数減少	9 (25.7%)	9 (25.7%)
食欲減退	9 (25.7%)	9 (25.7%)
不眠症	8 (22.9%)	7 (20.0%)
末梢性ニューロパチー	7 (20.0%)	7 (20.0%)
血小板数減少	6 (17.1%)	6 (17.1%)
口内炎	6 (17.1%)	6 (17.1%)
発熱性好中球減少症	6 (17.1%)	6 (17.1%)
倦怠感	5 (14.3%)	5 (14.3%)
白血球減少症	5 (14.3%)	5 (14.3%)
背部痛	4 (11.4%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aerelp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aerelp10_sp.out
24JUN2016 13:00　Page 1 of 1
[5.3.3.2-2 表 12.3.2.1-1を再掲]

② Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は，30/35例（85.7%）に認められ，Grade 3以上の副作用は，29/35例（82.9%）に認められた。2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1.3-2に示す。5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症14/35例（40.0%），好中球数減少9/35例（25.7%），発熱性好中球減少症6/35例（17.1%），白血球減少症5/35例（14.3%），血小板減少症3/35例（8.6%），白血球数減少3/35例（8.6%），蜂巣炎2/35例（5.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.3-2　2%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象
（JO29737試験，未治療 NHL 患者）

Grade 3,4,5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
	G-CHOP (N=35)	G-CHOP (N=35)
Total	30 (85.7%)	29 (82.9%)
好中球減少症	14 (40.0%)	14 (40.0%)
好中球数減少	9 (25.7%)	9 (25.7%)
発熱性好中球減少症	6 (17.1%)	6 (17.1%)
白血球減少症	5 (14.3%)	5 (14.3%)
血小板減少症	3 (8.6%)	3 (8.6%)
白血球数減少	3 (8.6%)	3 (8.6%)
蜂巣炎	2 (5.7%)	1 (2.9%)
うつ病	1 (2.9%)	1 (2.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
胃腸炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肝機能異常	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肝障害	1 (2.9%)	1 (2.9%)
菌血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血圧上昇	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.9%)	1 (2.9%)
帯状疱疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肺炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肺臓炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
白内障	1 (2.9%)	1 (2.9%)
緑内障	1 (2.9%)	1 (2.9%)
下痢	1 (2.9%)	0
誤嚥性肺炎	1 (2.9%)	0
失神	1 (2.9%)	0
貧血	1 (2.9%)	0
齲歯	1 (2.9%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aerelp2g3.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aerelp2g3_sp.out
24JUN2016 13:02　Page 1 of 1

[5.3.3.2-2 表 12.3.2.2-1を再掲]

(2)　再発・治療抵抗性患者

1)　BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

①　全 Grade の有害事象

有害事象は，G–CHOP 療法群及び G–FC 療法群ともに，低用量群で14/14例（100%），高用量群で14/14例（100%）に認められた。導入療法期間の因果関係が否定できない有害事象は，G–CHOP 療法群では低用量群で14/14例（100%），高用量群で13/14例（93%）に認められ，G–FC 療法群では低用量群で14/14例（100%），高用量群で14/14例（100%）に認められた。

いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を G–CHOP 療法群は5.3.5.3-1 aerelp10_S_H_000RR に，G–FC 療法群は5.3.5.3-1 aerelp10_S_J_000RR に示した。

いずれかの群で30%以上認められた G–CHOP 療法群の有害事象は，低用量群及び高用量群でそれぞれ，悪心11/14例（78.6%）及び6/14例（42.9%），便秘9/14例（64.3%）及び7/14例（50.0%），疲労8/14例（57.1%）及び6/14例（42.9%），下痢8/14例（57.1%）及び5/14例（35.7%），悪寒5/14例（35.7%）及び7/14例（50.0%），好中球減少症4/14例（28.6%）及び8/14例（57.1%），嘔吐7/14例（50.0%）及び4/14例（28.6%），消化不良5/14例（35.7%）及び3/14例（21.4%）頭痛2/14例（14.3%）及び6/14例（42.9%），粘膜の炎症2/14例（14.3%）及び

5/14例（35.7%），末梢性ニューロパチー5/14例（35.7%）及び1/14例（7.1%）であった。
いずれかの群で30%以上認められた G–FC 療法群の有害事象は，低用量群及び高用量群でそれぞれ，悪心13/14例（92.9%）及び10/14例（71.4%），発熱8/14例（57.1%）及び7/14例（50.0%），好中球減少症9/14例（64.3%）及び5/14例（35.7%），頭痛5/14例（35.7%）及び8/14例（57.1%），咳嗽6/14例（42.9%）及び4/14例（28.6%），便秘4/14例（28.6%）及び6/14例（42.9%），悪寒4/14例（28.6%）及び5/14例（35.7%），下痢7/14例（50.0%）及び2/14例（14.3%），疲労2/14例（14.3%）及び5/14例（35.7%），嘔吐5/14例（35.7%）及び1/14例（7.1%）であった。

② Grade 3以上の有害事象
Grade 3/4の有害事象は，G–CHOP 療法群では低用量群8/14例（57%），高用量群11/14例（79%）に認められ，Grade 5の有害事象は認められなかった。G–FC 療法群では低用量群11/14例（79%），高用量群11/14例（79%）に認められ，Grade 5の有害事象は高用量群にのみ2/14例（14%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を，G–CHOP 療法群は 5.3.5.3-1 aerelp2g3_S_H_000RR に，G–FC 療法群は 5.3.5.3-1 aerelp2g3_S_J_000RR に示した。
いずれかの群で2例以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，G–CHOP 療法群では，好中球減少症のみであり，低用量群に4/14例（28.6%），高用量群に7/14例（50.0%）認められた。G–FC 療法群では，低用量群及び高用量群でそれぞれ，好中球減少症9/14例（64.3%）及び5/14例（35.7%），血小板減少症3/14例（21.4%）及び4/14例（28.6%），呼吸困難1/14例（7.1%）及び2/14例（14.3%），発熱性好中球減少症0/14例（0.0%）及び3/14例（21.4%），貧血2/14例（14.3%）及び0/14例（0.0%）であった。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者
① 全 Grade の有害事象
有害事象は，低用量群で18/18例（100%），高用量群で21/22例（95.5%）に認められ，因果関係が否定できない有害事象は，低用量群で14/18例（77.8%），高用量群で20/22例（90.9%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を5.3.5.3-1 aerelp10_S_I_9992P に示した。いずれかの群で30%以上認められた有害事象は，低用量群及び高用量群でそれぞれ，低血圧7/18例（38.9%）及び10/22例（45.5%），無力症5/18例（27.8%）及び8/22例（36.4%），高血圧5/18例（27.8%）及び7/22例（31.8%），発熱5/18例（27.8%）及び7/22例（31.8%），悪心0/18例（0.0%）及び7/22例（31.8%）であった。

② Grade 3以上の有害事象
Grade 3以上の有害事象は，低用量群で4/18例（22%），高用量群で9/22例（41%）に認められた。また，Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は低用量群で1/18例（6%），高用量群で8/22例（36%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象を5.3.5.3-1 aerelp2g3_S_I_9992P に示した。いずれかの群で2例以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，リンパ球減少症1/18例（5.6%）及び2/22例（9.1%），好中球減少症0/18例（0.0%）及び3/22例（13.6%），呼吸困難0/18例（0.0%）及び2/22例（9.1%）であった。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者
① 全 Grade の有害事象
有害事象及び因果関係が否定できない有害事象は，いずれも12/12例（100.0%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象を5.3.5.3-1 aerelp10_S001_900に示した。30%以上認められた有害事象は発熱10/12例（83.3%），白血球数減少8/12例（66.7%），悪寒6/12例（50.0%），好中球数減少6/12例（50.0%），血小板数減少5/12例

（41.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4/12例（33.3%），ヘモグロビン減少4/12例（33.3%），潮紅4/12例（33.3%），頭痛4/12例（33.3%）であった。

② Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は4/12例（33.3%）に発現し，Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は4/12例（33.3%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象を表 2.7.4.2.1.1.3-3に示す。2例以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，悪心，好中球数減少，潮紅，低血圧，白血球数減少，発熱であり，いずれも2/12例（16.7%）に認められた。

表 2.7.4.2.1.1.3-3　いずれかの群で2%以上認められたGrade 3以上の因果関係別有害事象（J021900試験）

aerelp2g3_S001_900　Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation

Protocol(s): J021900(J21900E)
Analysis Population: SAFETY POPULATION
Cutoff Date: 01JUN2011

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	Cohort1 (200/400) N=3	Cohort2 (400/800) N=3	Cohort3 (800/1200) N=3	Cohort4 (1200/2000) N=3	Total N=12	Cohort1 (200/400) N=3	Cohort2 (400/800) N=3	Cohort3 (800/1200) N=3	Cohort4 (1200/2000) N=3	Total N=12
悪心	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)
好中球数減少	-	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (16.7%)	-	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (16.7%)
潮紅	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)
低血圧	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)
白血球数減少	-	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (16.7%)	-	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	2 (16.7%)
発熱	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)	-	-	2 (66.7%)	-	2 (16.7%)
そう痒症	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
悪寒	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
血管迷走神経性失神	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
血小板数減少	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
血中リン減少	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
疲労	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
嘔吐	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)
蕁麻疹	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	1 (8.3%)

事象名：MedDRA ver. 11.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価され，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake

Program : $PROD/cdt7159a/j21900e/aerelp2g3.sas / Output : $PROD/cdt7159a/j21900e/reports/aerelp2g3_S001_900.out
27MAR2015 17:26

[5.3.5.3-1 aerelp2g3_S001_900を再掲]

2.7.4.2.1.2 死亡

すべての評価試験の死亡例の一覧は2.7.4.7.2に示した。

2.7.4.2.1.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

(1) 未治療 iNHL 患者

1) すべての死亡

死亡例の内訳を5.3.5.1-1-1 Table 74に示した。データカットオフ（2016年1月31日）時点の死亡例は G–化学療法群が50/698例（7.2%），R–化学療法群が63/692例（9.1%）であった。その内，病勢進行による死亡は，G–化学療法群が13/698例（1.9%），R–化学療法群が29/692例（4.2%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.1.2-1に示した。なお，データカットオフ時点で有害事象を発現し，スナップショット（2016年4月29日）時点で死亡に至った G–化学療法群の症例（209411/54152）は，死亡例の内訳及び死亡例一覧には含まれないが，死亡に至った有害事象として評価した（5.3.5.1-1-1 Table 75）。

日本人集団の死亡の内訳を5.3.5.1-2 t_dd_c_surv_JP_223_SE に示した。試験期間中の死亡例は G–化学療法群が2/68例（2.9%），R–化学療法群が1/61例（1.6%）であった。その内，病勢進行による死亡は，G–化学療法群が1/68例（1.5%），R–化学療法群が1/61例（1.6%）であった。G–化学療法群に認められた1例の死因は不明であったが，因果関係はありと判断された。

2) 死亡に至った有害事象

データカットオフ時点までに有害事象を発現し，スナップショット時点で死亡に至った有害事象を5.3.5.1-1-1 Table 75に示した。死亡に至った有害事象は，G–化学療法群が36/698例（5.2%），R–化学療法群が26/692例（3.8%）であった。いずれかの群で3例以上認められた器官別大分類（SOC）は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，感染症および寄生虫症16/698例（2.3%）及び4/692例（0.6%），良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）7/698例（1.0%）及び7/692例（1.0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害5/698例（0.7%）及び1/692例（0.1%），神経系障害0/698例（0.0%）及び5/692例（0.7%）であった。

日本人集団の死亡に至った有害事象を5.3.5.1-2 t_ae_byterm_emerge_fatal_JP_223_SE に示した。死亡に至った有害事象は，G–化学療法群に1例認められ，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態の PT 死亡であった。

(2) 未治療 FL 患者

1) すべての死亡

死亡例の内訳を5.3.5.1-1-1 Table 49に示した。データカットオフ（2016年1月31日）時点の死亡例は G–化学療法群が35/595例（5.9%），R–化学療法群が46/597例（7.7%）であった。その内，病勢進行による死亡は，G–化学療法群が12/595例（2.0%），R–化学療法群が22/597例（3.7%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.1.1-1に示した。なお，データカットオフ時点で有害事象を発現し，スナップショット（2016年4月29日）時点で死亡に至った G–化学療法群の症例（209411/54152）は，死亡例の内訳及び死亡例一覧には含まれないが，死亡に至った有害事象として評価した（5.3.5.1-1-1 t_ae_byterm_emerge_fatal_foly_223_SE）。

日本人集団の死亡の内訳を5.3.5.1-2 t_dd_c_surv_foly_JP_223_SE に示した。試験期間中の死亡例は G–化学療法群が2/65例（3.1%），R–化学療法群が1/58例（1.7%）であった。その内，病勢進行による死亡は，G–化学療法群が1/65例（1.5%），R–化学療法群が1/58例（1.7%）であった。

2) 死亡に至った有害事象

データカットオフ時点までに有害事象を発現し，スナップショット時点で死亡に至った有害事象を5.3.5.1-1-1 t_ae_byterm_emerge_fatal_foly_223_SE に示した。死亡に至った有害事象は G–

化学療法群が24/595例（4.0%），R–化学療法群が20/597例（3.4%）であった。いずれかの群で3例以上認められた SOC は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，感染症および寄生虫症10/595例（1.7%）及び2/597例（0.3%），良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）6/595例（1.0%）及び5/597例（0.8%），一般・全身障害および投与部位の状態2/595例（0.3%）及び4/597例（0.7%），神経系障害0/595例（0.0%）及び5/597例（0.8%）であった。

日本人集団の死亡に至った有害事象を5.3.5.1-2 t_ae_byterm_emerge_fatal_foly_JP_223_SE に示した。死亡に至った有害事象は，G–化学療法群に1例認められ，SOC 一般・全身障害および投与部位の状態の PT 死亡であった。

2.7.4.2.1.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

(1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

1) すべての死亡

死亡例の内訳を5.3.5.1-3-1 Table 55に示した。データカットオフ（2014年9月1日）時点の治験期間中の死亡は，G–B 療法群34/194例（17.5%），Benda 群41/198例（20.7%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.2-1に示した。

最も多かった死亡理由は，両群とも病勢進行であり，内訳は G–B 療法群22例（11.3%），Benda 群29例（14.6%）であった。

2) 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を5.3.5.1-3-1 Table 56に示した。死亡に至った有害事象は，G–B 療法群が12/194例（6.2%），Benda 群が12/198例（6.1%）であった。死亡理由となった有害事象の内訳は，G–B 療法群で敗血症，急性骨髄性白血病，無顆粒球症，移植片対宿主病，大腸菌性敗血症，真菌性敗血症，胃腸炎，緑膿菌性敗血症，血管損傷，大腸癌，T 細胞性リンパ腫，慢性腎不全が各1例，Benda 群で敗血症が3例，ニューモシスチス肺炎が2例，急性骨髄性白血病，好中球減少性敗血症，肺炎，腫瘍崩壊症候群（TLS），腺癌，白血病及び虚血性発作が各1例であった。

(2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

1) すべての死亡

死亡例の内訳を5.3.5.1-3-1 t_dd_c_surv_foly_297_SE に示した。データカットオフ（2014年9月1日）時点のリツキシマブ治療抵抗性 FL 患者の死亡は，G–B 療法群25/155例（16.1%），Benda 群36/163例（22.1%）であった。

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

2) 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を5.3.5.1-3-1 t_ae_death_fatal_foly_297_SE に示した。死亡に至った有害事象は，G–B 療法群が8/155例（5.2%），Benda 群が10/163例（6.1%）であった。死亡理由となった有害事象の内訳は，G–B 療法群で敗血症，急性骨髄性白血病，無顆粒球症，移植片対宿主病，真菌性敗血症，胃腸炎，大腸癌，慢性腎不全が各1例，Benda 群でニューモシスチス肺炎が2例，敗血症，急性骨髄性白血病，好中球減少性敗血症，肺炎，TLS，腺癌，白血病及び虚血性発作が各1例であった。

2.7.4.2.1.2.3 その他の安全性評価試験

(1) 未治療患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

死亡例の内訳を5.3.5.4-3-2 Table 25に示した。データカットオフ（2012年3月6日）時点の死亡例は G–B 療法群で1/41例（2.4%），G–CHOP 療法群で1/40例（2.5%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.3-1に示した。死亡理由は G–B 療法群の1例は病勢進行，G–CHOP 療法群の1例は有害事象であった。G–CHOP 療法群の死亡理由となった有害事象は維持療法期間中に発現した乳酸アシドーシスであり，治験薬投与との因果関係は否定できなかった。

2) JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

JO29737試験では死亡例は認められなかった。

(2) 再発・治療抵抗性患者

1) BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

G–CHOP 療法群では死亡例は認められなかった。G–FC 療法群の死亡例の内訳を5.3.5.4-3-1 Table 40に示した。データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の死亡例は，G–FC 療法群では高用量群3/14例（21%）にみられた。G–FC 療法群の死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.5-1に示した。G–FC 療法群の死亡理由の内訳は，病勢進行1/14例（7.1%），有害事象2/14例（14.3%）であり，病勢進行の1例は追跡調査期間に死亡した。死亡理由となった有害事象はパーキンソン病及び慢性閉塞性肺疾患であり，いずれも治験薬投与との関連はなしと判断された。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

死亡例の内訳を5.3.5.3-1 dd11_9992p_si Deaths に示したデータカットオフ（2010年5月27日）時点の iNHL 患者の死亡例は1/18例（5.6%）であり，死亡理由は不明であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7.2.6-1に示した。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

JO21900試験では死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

(1) 未治療 iNHL 患者

因果関係別重篤な有害事象を表 2.7.4.7.3.1.2-1に示した。

重篤な有害事象は，G–化学療法群の340/698例（48.7%），R–化学療法群の286/692例（41.3%）に認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，G–化学療法群の193/698例（27.7%），R–化学療法群の149/692例（21.5%）に認められた。

いずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，肺炎42/698例（6.0%）及び30/692例（4.3%），発熱性好中球減少症34/698例（4.9%）及び24/692例（3.5%），好中球減少症25/698例（3.6%）及び30/692例（4.3%），注入に伴う反応36/698例（5.2%）及び18/692例（2.6%），発熱37/698例（5.3%）及び24/692例（3.5%）であった。G–化学療法群で R–化学療法群より2%以上高く認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応のみであった。

日本人集団の重篤な有害事象を5.3.5.1-2 t_ae_byterm_emerge_ser_JP_223_SE に示した。重篤な有害事象は，G–化学療法群の23/68例（33.8%），R–化学療法群の14/61例（23.0%）に認められた。

(2) 未治療 FL 患者

因果関係別重篤な有害事象を表 2.7.4.7.3.1.1-1に示した。

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

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

日本人集団の重篤な有害事象を5.3.5.1-2 t_ae_byterm_emerge_ser_foly_JP_223_SE に示した。重篤な有害事象は，G–化学療法群の23/65例（35.4%），R–化学療法群の13/58例（22.4%）に認められた。

2.7.4.2.1.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

(1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

因果関係別重篤な有害事象を表 2.7.4.7.3.2.2-1に示した。

重篤な有害事象は，G–B 療法群74/194例（38.1%），Benda 群65/198例（32.8%）に認められた。また，因果関係が否定できない重篤な有害事象は G–B 療法群40/194例（20.6%），Benda 群33/198例（16.7%）に認められた。

いずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群でそれぞれ，敗血症6/194例（3.1%）及び7/198例（3.5%），肺炎5/194例（2.6%）及び10/198例（5.1%），発熱性好中球減少症8/194例（4.1%）及び6/198例（3.0%），好中球減少症6/194例（3.1%）及び1/198例（0.5%），血小板減少症4/194例（2.1%）及び0/198例（0.0%），注入に伴う反応6/194例（3.1%）及び3/198例（1.5%），下痢0/194例（0.0%）及び4/198例（2.0%），発熱5/194例（2.6%）及び3/198例（1.5%）であった。

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

(2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

因果関係別重篤な有害事象を表 2.7.4.7.3.2.1-1に示した。

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

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

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

2.7.4.2.1.3.3 その他の安全性評価試験

(1) 未治療患者

1) BO21000試験：未治療 FL 患者

因果関係別重篤な有害事象を5.3.5.3-1 aerelser_S_A_0001L に示した。

重篤な有害事象は G–B 療法群で10/41例（24.4%），G–CHOP 療法群で20/40例（50.0%）に認

められ，因果関係が否定できない重篤な有害事象は，G–B 療法群で10/41例（24%），G–CHOP 療法群で15/40例（37.5%）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた重篤な有害事象は，G–B 療法群及び G–CHOP 療法群でそれぞれ，好中球減少性感染4/41例（9.8%）及び1/40例（2.5%），発熱性好中球減少症0/41例（0.0%）及び4/40例（10.0%），好中球減少性敗血症0/41例（0.0%）及び3/40例（7.5%），肺炎0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），インフルエンザ0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），下気道感染0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），敗血症0/41例（0.0%）及び2/40例（5.0%），発熱4/41例（9.8%）及び3/40例（7.5%），悪寒3/41例（7.3%）及び0/40例（0.0%），頭痛1/41例（2.4%) 3/40例（7.5%）であった。

2) JO29737試験：未治療 NHL 患者

因果関係別重篤な有害事象を5.3.3.2-2 表12.4.1.2-1に示した。

重篤な有害事象は，9/35例（25.7%）に認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，9/35例（25.7%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は，蜂巣炎及び発熱性好中球減少症が各2/35例（5.7%）であった。

(2) 再発・治療抵抗性患者

1) BO21000試験：再発・治療抵抗性 FL 患者

因果関係別重篤な有害事象を G–CHOP 療法群は5.3.5.3-1 aerelser_S_H_000RR に，G–FC 療法群は5.3.5.3-1 aerelser_S_J_000RR に示した。

重篤な有害事象は G–CHOP 療法群では8/28例（28.6%）に認められ，低用量群で4/14例（28.6%），高用量群で4/14例（28.6%）であった。G–FC 療法群では10/28例（35.7%）に認められ，低用量群で，4/14例（28.6%），高用量群で6/14例（42.9%）であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は，G–CHOP 療法群で7/28例（25.0%），G–FC 療法群で8/28例（28.6%）に認められた。

G–CHOP 療法群で5%以上認められた重篤な有害事象は，好中球減少性敗血症2/28例（7.1%），悪寒2/28例（7.1%）であった。FC 療法群で5%以上認められた重篤な有害事象は，好中球減少性敗血症2/28例（7.1%），発熱性好中球減少症2/28例（7.1%）であった。

2) BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

因果関係別重篤な有害事象を5.3.5.3-1 aerelser_S_I_9992P に示した。

重篤な有害事象は9/40例（22.5%）に発現し，低用量群で3/18例（16.7%），高用量群で6/22例（27.3%）であった。また，因果関係が否定できない重篤な有害事象は，3/40例（7.5%）に発現し，低用量群で0/18例（0.0%），高用量群で3/22例（13.6%）であった。高用量群で発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，帯状疱疹，発熱性好中球減少症，好中球減少症及び膵炎が各1/22例（4.5%）であった。

3) JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

JO21900試験で発現した因果関係別重篤な有害事象を5.3.5.3-1 aerelser_S001_900に示した。

投与期間中に，重篤な有害事象は認められなかったが，治験薬投与期間終了後に，コホート3の1例で頭蓋内動脈瘤が，コホート4の1例で因果関係が否定できない帯状疱疹が認められた。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

抗体（本剤あるいはリツキシマブ）及びいずれかの治験薬（本剤，リツキシマブあるいはい

ずれかの化学療法）の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.1-2 aerelwd_223_SE 及び5.3.5.1-2 aerelwda_223_SE に示した。

抗体の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群94/698例（13.5%），R–化学療法群79/692例（11.4%）であった。いずれかの群で2%以上認められた抗体の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症で，G–化学療法群17/698例（2.4%），R–化学療法群14/692例（2.0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群125/698例（17.9%），R–化学療法群104/692例（15.0%）であった。いずれかの群で2%以上認められた抗体の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症で G–化学療法群19/698例（2.7%），R–化学療法群15/692例（2.2%）であった。

2) 未治療 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.1-2 aerelwd_foly_223_SE 及び5.3.5.1-2 aerelwda_foly_223に示した。

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

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

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_297_SE 及び5.3.5.3-1 aerelwda_297_SE に示した。

抗体の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群で25/194例（12.9%）に認められた。2%以上認められた本剤の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群で，血小板減少症4/194例（2.1%），好中球減少症4/194例（2.1%），注入に伴う反応4/194例（2.1%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で35/194例（18.0%）及び31/198例（15.7%）に認められた。いずれかの群で2%以上認められた投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，好中球減少症9/194例（4.6%）及び5/198例

（2.5%），血小板減少症7/194例（3.6%）及び12/198例（6.1%），注入に伴う反応4/194例（2.1%）及び3/198例（1.5%）であった。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_foly_297_SE及びaerelwda_foly_297_SEに示した。

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

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

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

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_S_A_0001L及び5.3.5.3-1 aerelwda_S_A_0001Lに示した。

抗体の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群に1/41例（2.4%）及び G–CHOP 療法群に1/40例（2.5%）に認められた。G–B 療法群で認められた抗体の投与中止に至った有害事象は好中球減少症であり，G–CHOP 療法群で認められた抗体の投与中止に至った1例には悪心，嘔吐，潮紅，蒼白，呼吸困難が1件ずつ認められ，IRR と判断された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群に1/41例（2.4%）及び G–CHOP 療法群に2/40例（5.0%）に認められた。

② JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.3.2-2 表 12.4.1.3-1及び5.3.3.2-2 表 12.4.1.3-2に示した。

本剤の投与中止に至った有害事象は，3/35例（8.6%）に認められた。その内訳は，感染性皮膚嚢腫，細気管支炎及び誤嚥性肺炎が各1/35例（2.9%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，5/35例（14.3%）に認められた。その内訳は，感染性皮膚嚢腫，細気管支炎，注入部位血管漏出，誤嚥性肺炎及び末梢性感覚ニューロパチーが各1/35例（2.9%）であった。

2) 再発・治療抵抗性患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は G–CHOP 療法群では認められなかった。G–FC 療法群での抗体及びいずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_S_J_000RR及び5.3.5.3-1 aerelwda_S_J_000RRに示した。

G–FC 療法群で抗体の投与中止に至った有害事象は，両用量群で8/28例（28.6%）に認められた。その内訳は低用量群5/14例（35.7%），高用量群3/14例（21.4%）であった。両用量群で5%以上認められた有害事象は好中球減少症4/28例（14.3%）であった。

G–FC 療法群でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，両用量群で8/28例（28.6%）に認められた。その内訳は低用量群5/14例（35.7%），高用量群3/14例（21.4%）であった。両用量群で5%以上認められた有害事象は好中球減少症4/28例（14.3%）であった。

② BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

抗体の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_S_I_9992P に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象は，高用量群の膵炎1/22例（4.5%）のみであり，因果関係はありと判断された。

③ JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

JO21900 試験で発現した抗体の投与中止に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aerelwd_S001_900に示した。本剤の投与中止に至った有害事象は，コホート2で1/3例（33.3%），コホート4で1/3例（33.3%）に認められた。発現した事象は，いずれも好中球数減少であり，因果関係はありと判断された。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.1-2 aereldm_223_SE 及び5.3.5.1-2 aereldma_223_SE に示した。

抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群467/698例（66.9%），R–化学療法群392/692例（56.6%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，注入に伴う反応272/698例（39.0%）及び210/692例（30.3%），好中球減少症188/698例（26.9%）及び124/692例（17.9%），悪寒80/698例（11.5%）及び35/692例（5.1%）であった。

いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–化学療法群504/698例（72.2%），R–化学療法群431/692例（62.3%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められたいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，注入に伴う反応278/698例（39.8%）及び213/692例（30.8%），好中球減少症199/698例（28.5%）及び137/692例（19.8%），悪寒81/698例（11.6%）及び35/692例（5.1%）であった。

2) 未治療 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.1-2 aereldm_foly_223_SE 及び5.3.5.1-2 aereldma_foly_223_SE に示した。

いずれかの抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群389/595例（65.4%），R–化学療法群329/597例（55.1%）に認められ，いずれかの群で10%以上認められた，いずれかの抗体の休薬に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応224/595例（37.6%）及び182/597例（30.5%），好中球減少症160/595例（26.9%）及び103/597例（17.3%），悪寒64/595例（10.8%）及び25/597例（4.2%）であった。

いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–化学療法群419/595例（70.4%），R–化学療法群365/597例（61.1%）に認められた。いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の発現率は R–化学療法群に比べて G–化学療法群で高い傾向を示した。いずれかの群で10%以上認められた，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，注入に伴う反応229/595例（38.5%）及び185/597例

（31.0%），好中球減少症170/595例（28.6%）及び114/597例（19.1%），悪寒65/595例（10.9%）及び25/597例（4.2%）であった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_297_SE 及び5.3.5.3-1 aereldma_297_SE に示した。

抗体の休薬に至った有害事象は，G–B 療法群113/194例（58.2%）に認められ，10%以上認められた抗体の休薬に至った有害事象は，注入に伴う反応45/194例（23.2%），好中球減少症42/194例（21.6%）及び103/597例（17.3%），血小板減少症22/194例（11.3%）であった。

いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群119/194例（61.3%），Benda 群87/198例（43.9%）に認められた。いずれかの群で5%以上認められた，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で好中球減少症44/194例（22.7%）及び38/198例（19.2%），血小板減少症23/194例（11.9%）及び37/198例（18.7%），注入に伴う反応51/194例（26.3%）及び13/198例（6.6%）であった。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_foly_297_SE 及び5.3.5.3-1 aereldma_foly_297_SE に示した。

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

いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群91/155例（58.7%），Benda 群67/163例（41.1%）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群82/155例（52.9%），Benda 群62/163例（38.0%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，好中球減少症36/155例（23.2%）及び28/163例（17.2%），注入に伴う反応反応40/163例（25.8%）及び9/155例（5.5%），血小板減少症20/155例（12.9%）及び29/163例（17.8%）であった。

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_S_A_0001L 及び5.3.5.3-1 aereldma_S_A_0001L に示した。

抗体の休薬に至った有害事象は，G–B 療法群で23/41例（56.1%），G–CHOP 療法群で28/40例（70.0%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた抗体の休薬に至った有害事象は，G–B 療法群及び G–CHOP 療法群でそれぞれ，悪寒12/41例（29.3%）及び7/40例（17.5%），発熱8/41例（19.5%）及び8/40例（20.0%），胸部不快感2/41例（4.9%）及び4/40例（10.0%），悪心4/41例（9.8%）及び8/40例（20.0%），嘔吐3/41例（7.3%）及び8/40例（20.0%），好中球減少症6/41例（14.6%）及び7/40例（17.5%），呼吸困難4/41例（9.8%）及び4/40例（10.0%），潮紅5/41例（12.2%）及び4/40例（10.0%），頻脈1/41例（2.4%）及び4/40例（10.0%）であった。

② JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

抗体及びいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.3.2-2 表12.4.1.3-3に示した。

本剤の減量又は休薬に至った有害事象は，3/35例（8.6%）に認められた。その内訳は，蜂巣炎，好中球減少症，注入に伴う反応及び脳梗塞が各1例であった。すべて因果関係ありと判断された。

2) 再発・治療抵抗性患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

G–CHOP 療法群及び G–FC 療法群の抗体の休薬に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_S_H_000RR 及び5.3.5.3-1 aereldm_S_J_000RR に，いずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を 5.3.5.3-1 aereldma_S_H_000RR 及び 5.3.5.3-1 ereldma_S_J_000RR に示した。

G–CHOP 療法群の抗体の休薬に至った有害事象は，両用量群18/28例（64.3%），低用量群7/14例（50%），高用量群11/14例（78.6%）に認められた。いずれかの群で2例以上認められた抗体の休薬に至った有害事象は，低用量群及び高用量群で，悪寒3/14例（21.4%）及び3/14例（21.4%），発熱2/14例（14.3%）及び1/14例（7.1%），低血圧2/14例（14.3%）及び2/14例（14.3%），好中球減少症1/14例（7.1%）及び4/14例（28.6%），嘔吐2/14例（14.3%）及び0/14例（0.0%）であった。

G–FC 療法群の抗体の休薬に至った有害事象は，両用量群21/28例（75.0%），低用量群10/14例（71.4%），高用量群11/14例（78.6%）に認められた。いずれかの群で2例以上認められた抗体の休薬に至った有害事象は，低用量群及び高用量群で，好中球減少症5/14例（35.7%）及び3/14例（21.4%），血小板減少症0/14例（0.0%）及び4/14例（28.6%），悪寒2/14例（14.3%）及び4/14例（28.6%），発熱1/14例（7.1%）及び5/14例（35.7%），呼吸困難1/14例（7.1%）及び3/14例（21.4%），喉頭刺激感0/14例（0.0%）及び2/14例（14.3%），悪心5/14例（35.7%）及び0/14例（0.0%），嘔吐3/14例（21.4%）及び0/14例（0.0%），低血圧1/14例（7.1%）及び2/14例（14.3%），頻脈0/14例（0.0%）及び2/14例（14.3%）であった。

G–CHOP 療法群のいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，両用用群23/28例（82.1%），低用量群10/14例（71.4%），高用量群13/14例（92.9%）に認められた。いずれかの群で2例以上認められたいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，低用量群及び高用量群で，悪寒3/14例（21.4%）及び3/14例（21.4%），発熱3/14例（21.4%）及び1/14例（7.1%），低血圧2/14例（14.3%）及び2/14例（14.3%），好中球減少症2/14例（14.3%）及び4/14例（28.6%），末梢性ニューロパチー2/14例（14.3%）及び0/14例（0.0%），嘔吐2/14例（14.3%）及び1/14例（7.1%）であった。

G–FC 療法群のいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，両用量群23/28例（82.1%），低用量群11/14例（78.6%），高用量群12/14例（85.7%）に認められた。いずれかの群で2例以上認められたいずれかの治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象は，好中球減少症6/14例（42.9%）及び3/14例（21.4%），血小板減少症1/14例（7.1%）及び4/14例（28.6%），発熱性好中球減少症0/14例（0.0%）及び2/14例（14.3%），悪寒2/14例（14.3%）及び4/14例（28.6%），発熱1/14例（7.1%）及び5/14例（35.7%），呼吸困難1/14例（7.1%）及び3/14例（21.4%），喉頭刺激感0/14例（0.0%）及び2/14例（14.3%），悪心5/14例（35.7%）及び0/14例（0.0%），嘔吐3/14例（21.4%）及び0/14例（0.0%），低血圧1/14例（7.1%）及び2/14例（14.3%），頻脈0/14例（0.0%）及び2/14例（14.3%）であった。

② BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

本剤の休薬に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_S_I_9992P に示した。

抗体の休薬又は用量変更に至った有害事象は，両用量群16/40例（40.0%），低用量群5/18例（27.8%），高用量群11/22例（50.0%）に認められた。いずれかの群で2例以上認められた本剤の休薬に至った有害事象は，低用量群及び高用量群で，低血圧3/18例（16.7%）及び5/22例（22.7%），高血圧1/18例（5.6%）及び5/22例（22.7%），悪寒4/18例（22.2%）及び6/22例

（27.3%），発熱2/18例（11.1%）及び3/22例（13.6%），嘔吐2/18例（11.1%）及び2/22例（9.1%），悪心0/18例（0.0%）及び3/22例（13.6%），呼吸困難1/18例（5.6%）及び2/22例（9.1%），咽喉刺激感2/18例（11.1%）及び0/22例（0.0%）であった。

③ JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

抗体の休薬又は用量変更に至った因果関係別有害事象を5.3.5.3-1 aereldm_S001_900に示した。

本剤の休薬に至った有害事象は2/12例（16.7%）に認められた。その内訳は，Cohort 2で1/3例（33.3%），Cohort 4で1/3例（33.3%）で，2例とも白血球数減少であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤に起因する特徴的な有害事象として知られている infusion related reaction（IRR），好中球減少症，感染症，血小板減少症，TLS，消化管穿孔，心臓障害，二次性悪性腫瘍及び B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化について評価した。それぞれに関連する事象を網羅的に評価するために，集計する用語又は期間を選択し，関連事象を含めた有害事象群として，重篤又は非重篤に限らず，すべての事象を集計して検討した結果を記載した。

2.7.4.2.1.5.1 IRR

BO21223試験及び GAO4753g 試験では，投与中又は投与終了後24時間以内に発現した有害事象の内，治験薬（本剤に限らない）との因果関係が否定できない事象を IRR と定義し，集計した。BO20999試験，BO21000試験の未治療患者パート，JO21900試験及び JO29737試験では，投与中又は投与終了後24時間以内に発現した有害事象の内，本剤との因果関係が否定できない事象を IRR と定義して集計した。BO21000試験の再発・治療抵抗性患者対象パートでは，IRR の網羅的な検討，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

IRR の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_rel24_223_SE に示し，サイクル別の IRR の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aecyc_emerge_rel24_223_SE に示した。

IRR の症状は G–化学療法群486/698例（69.6%），R–化学療法群401/692例（57.9%）に認められた。多くの IRR は Grade 1又は Grade 2で，Grade 3～5の IRR は，G–化学療法群で88/698例（12.6%），R–化学療法群で55/692例（7.9%）に認められた。Grade 5の IRR は発現しなかった。重篤な IRR は，G–化学療法群で43/698例（6.2%），R–化学療法群で23/692例（3.3%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は G–化学療法群で10/486例（2.1%），R–化学療法群で4/401例（1.0%）認められた。

サイクル別の IRR の発現状況では，両群ともサイクル1で最も多く発現し，G–化学療法群で423/698例（60.6%），R–化学療法群で302/692例（43.6%）に認められた。サイクル2以降は，両群とも IRR の発現頻度は低下した。

2) 未治療 FL 患者

IRR の概要を5.3.5.1-1-1 Table 53に示し，サイクル別の IRR の概要を5.3.5.1-1-1 Table 54に示した。

IRR は G–化学療法群に406/595例（68.2%），R–化学療法群に349/597例（58.5%）認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の IRR が110/595例（18.5%）及び115/597例（19.3%），Grade 2の IRR が222/595例（37.3%）及び194/597例（32.5%）に認められた。Grade 3～5の IRR が74/595例（12.4%）及び40/597例（6.7%）に認められたが，いずれの群でも Grade 5の IRR は認められなかった。重篤な IRR は，G–化学療法群に33/595例（5.5%），R–化学療法群に14/597例（2.3%）であった。IRR を発現し，有害事象によっていずれかの治験

薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で7/406例（1.7%），R–化学療法群で1/349例（0.3%）であった。

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

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

IRR の概要を5.3.5.1-3-1 Table 59に示し，サイクル別の IRR の概要を5.3.5.1-3-1 Table 60に示した。

IRR は G–B 療法群で133/194例（68.6%），Benda 群で125/198例（63.1%）認められた。多くの IRR は Grade 1又は Grade 2であり，Grade 5の IRR は発現しなかった。重篤な IRR は G–B 療法群で8/194例（4.1%），Benda 群で3/198例（1.5%）に認められた。サイクル別の IRR の発現状況では，両群ともサイクル1で最も多く発現し，G–B 療法群では107/194例（55.2%），Benda 群では，84/198例（48.4%）に認められた。サイクル2以降は，両群とも IRR の発現頻度は低下した。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

IRR の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_rel24_foly_297_SE に示し，Grade 3～5の IRR の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_rel24_foly_297_SE に示し，サイクル別の IRR の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aecyc_emerge_rel24_foly_297_SE に示した。

IRR は G–B 療法群で108/155例（69.7%），Benda 群で108/163例（66.3%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の IRR が42/155例（27.1%）及び48/163例（29.4%），Grade 2の IRR が49/155例（31.6%）及び50/163例（30.7%）に認められた。Grade 3～5の IRR が17/155例（11.0%）及び10/163例（6.1%）に認められたが，Grade 5の IRR は認められなかった。重篤な IRR は，G–B 療法群に7/155例（4.5%），Benda 群に2/163例（1.2%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群で3/108例（2.8%），Benda 群で2/108例（1.9%）であった。

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

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① BO21000試験：未治療 FL 患者

サイクル別の IRR の要約を5.3.5.4-3-2 Table 31に示した。

サイクル1 Day 1に IRR は G–benda 群で23/41例（56%），G–CHOP 群で23/40例（58%）に発現した。その後は投与を重ねるにつれて IRR の発現率は低下した。

② JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

IRR の要約を5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-2に示し，サイクル別の IRR の要約を5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-3（安全性解析対象集団）及び5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-4（SDI 実施例）に示した。

安全性解析対象集団において，IRR は17/35例（48.6%）に認められた。なお，安全性解析対象集団には，SDI を実施していない被験者が2例含まれる。サイクル1 Day 1において，15/35例（42.9%）に38件の IRR が認められ，2件が Grade 3以上であった。サイクル1 Day 8以降では，IRR の発現頻度が低下しており，Grade 3以上の IRR は認められなかった。

SDI 実施例における IRR の発現頻度は，SDI 開始前のサイクル1 Day 1が最も高く，14/33例

（42.4%）に36件であった。初回 SDI となるサイクル2の IRR の発現頻度は，0/33例（0.0%）であった。SDI 開始後に IRR が認められた被験者は2例であり，サイクル6，サイクル7及びサイクル8で各1件認められた。いずれも Grade 1であり，Grade 3以上の IRR は認められず，IRR による SDI 中止例は認められなかった。

2) 再発・治療抵抗性患者

① BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

IRR の要約を5.3.5.4-1-3 ae11t_si Summary Of Symptoms Of Infusion Related Adverse Events (SAP, iNHL)に示した。

IRR は，低用量群では13/18例（72%），高用量群では16/22例（73%）に認められた。両用量群を通して10%以上の被験者に発現した IRR は低血圧17例（43%），高血圧12例（30%），悪寒10例（25%），発熱9例（23%），頭痛7例（18%），呼吸困難5例（13%），悪心及び嘔吐各4例（10%）であった。IRR の多くは初回投与に伴い発現したものであり，多くの事象の重症度は Grade 1又は2であった。Grade 3又は4の重度の IRR は2/40例（5%）に発現し，重篤な IRR は発現しなかった。

② JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

IRR の Grade の要約を5.3.3.2-1 表 12.2.3.2-1に，IRR の各症状の要約を5.3.3.2-1 表 12.2.3.2-2に，初回投与時に発現した IRR の症状を5.3.3.2-1 表 12.2.3.2-3に，2回目以降の投与時に発現した IRR の症状を5.3.3.2-1 表 12.2.3.2-4に示した。

JO21900試験では，発現した IRR の各症状から総合的に，IRR の有無及び Grade を判定した。

IRR は全12例に発現し，重症度は Grade 1が3/12例（25.0%），Grade 2が7/25例（58.3%），Grade 3が2/12例（16.7%）に発現し，Grade 4以上は認められなかった。

IRR の症状は全12例に53件発現し，4例以上に発現した IRR の症状の SOC は，全身障害および投与局所様態（11例21件），血管障害（6例9件），胃腸障害（4例6件），神経系障害（4例5件）であり，4例以上に発現した症状の PT は，発熱（10/12例），悪寒（6/12例），潮紅（4/12例）であった。Grade 3以上の症状は認められず，総合的には Grade 3の IRR と判定された2例で発現した症状は，すべて Grade 2以下と判定された。

初回投与時に，IRR は全12例に発現し，症状は45件発現した。主な症状は発熱（10/12例），悪寒（6/12例），潮紅（4/12例）であった。全45件の症状の内，37件が Grade 1，8件が Grade 2であった。

投与2回目以降では，IRR は12例中5例に発現し，症状は13件発現した。主な症状は高血圧（2/5例）であった。全13件の症状の内，すべてが Grade 1であった。

2.7.4.2.1.5.2 腫瘍崩壊症候群（TLS）

SOC「代謝および栄養障害」の PT「腫瘍溶解症候群」に該当する事象を TLS と定義した。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

TLS の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_tls_223_SE に示した。

TLS は，G–化学療法群に6/698例（0.9%），R–化学療法群に3/692例（0.4%）認められ，Grade 3以上であった。Grade 1，Grade 2及び Grade 5の TLS は認められなかった。重篤な TLS は，G–化学療法群3/698例（0.4%），R–化学療法群1/692例（0.1%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は認められなかった。

2) 未治療 FL 患者

TLS の概要を5.3.5.1-1-1 Table 57に示した。

TLS は G–化学療法群に6/595例（1.0%），R–化学療法群に3/597例（0.5%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 3の TSL が5/595例（0.8%）及び3/597例（0.5%），Grade 4の TLS が1/595例（0.2%）及び0/597例（0.0%）に認められた。Grade 1，Grade 2及び Grade 5の TLS は認められなかった。全例，導入療法期間のサイクル1で発現し，重篤な TLS は，G–化学療法群に3/595例（0.5%），R–化学療法群に1/597例（0.2%）であった。すべての TLS は適切な処置により7日以内に回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

有害事象の一覧を5.3.5.1-3-1 t_ae_byterm_emerge_297_SE に示した。

TLS は，G–B 療法群1/194例（0.5%），Benda 群2/198例（1.0%）に認められた。3例とも導入療法期間のサイクル1で発現し，Benda 群の2例は重篤な有害事象と判断された。G–B 療法群の1/194例（0.5%）と Benda 群の1/198例（0.5%）は Grade 3の TLS を発現したが，治療により数日間で回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。Benda 群の他の1/198例（0.5%）は，TLS 発現後病勢進行が認められ，その後死亡した。死亡理由は TLS と中枢神経へのリンパ腫転移と考えられたが，TLS とベンダムスチンとの因果関係は否定された。死亡患者はスクリーニング時，Ann Arbor 病期分類 IV で，腹部（75 × 121 mm），左の大動脈周囲リンパ節（24 × 56 mm）及び腸間膜リンパ節（20 × 11 mm）に巨大腫瘤病変を有していた。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

有害事象の一覧を5.3.5.1-3-1 t_ae_byterm_emerge_foly_297_SE に示した。

TLS は，G–B 療法群に1/155例（0.6%），Benda 群2/163例（1.2%）に認められた。3例とも導入療法期間のサイクル1で発現し，Benda 群の2例は重篤な有害事象と判断された。G–B 療法群の1例と Benda 群の1例は Grade 3の TLS であったが，適切な処置により数日間で回復し，治験薬投与を継続することが可能であった。Benda 群の他の1/163例（0.6%）は，TLS 発現後病勢進行が認められ，その後死亡した。死亡理由は TLS と中枢神経へのリンパ腫転移と考えられたが，TLS とベンダムスチンとの因果関係は否定された。死亡患者はスクリーニング時，Ann Arbor 病期分類 IV で，腹部（75 × 121 mm），左の大動脈周囲リンパ節（24 × 56 mm）及び腸間膜リンパ節（20 × 11 mm）に巨大腫瘤病変を有していた。

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

BO21000試験の未治療 FL 患者の有害事象の一覧を5.3.5.4-3-2 ae11_sa Adverse Events (SAP)に示し，JO20737試験の腫瘍崩壊症候群の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-34に示した。

BO21000試験，JO29737試験において，TLS は認められなかった。

2) 再発・治療抵抗性患者

BO20999試験の第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者の有害事象一覧を5.3.5.4-1-3 ae11y_si Summary Of Adverse Events During Treatment Period (SAP, iNHL)に示し，BO21000試験の再発・治療抵抗性 NHL 患者の G–CHOP 療法群の有害事象一覧を5.3.5.4-3-1 ae11_sh Adverse Events (SAP, CHOP)に，G–FC 療法群の有害事象一覧を5.3.5.4-3-1 ae11_sj Adverse Events (SAP, FC)に示し，JO21900試験の有害事象を5.3.3.2-1 表 12.2.2.1-1に示した。

BO20999試験，BO21000試験，JO21900試験において，TLS は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 血小板減少症

BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験では，血小板減少症について網羅的に評価す

るために，MedDRA 標準検索式（SMQ）「造血障害による血小板減少症」の狭義の有害事象を集計した。BO20999試験，BO21000試験及び JO21900試験では，血小板減少症の網羅的な評価，集計は実施しなかった。急性の血小板減少は治験薬投与後24時間以内に発現した血小板減少症と定義した。また，血小板減少症に関連する主なリスクと考えられる出血事象は，また，血小板減少症に関連する主なリスクと考えられる出血事象は，MedDRA 標準検索式「出血性脳血管障害」，「出血用語（臨床検査用語）」及び「出血用語（臨床検査用語を除く）」（いずれも狭域）を用いて集計した。なお，血小板減少症と出血性事象との明確な関連性は確立されていない。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

血小板減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_throm_223_SE に示し，急性の血小板減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_223_SE に示し，出血事象の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_haem_223_SE に示した。

血小板減少症は，G–化学療法群及び R–化学療法群に87/698例（12.5%）及び50/692例（7.2%）に認められた。Grade 3～5の血小板減少症は，46/698例（6.6%）及び19/692例（2.7%）に認められ，この内 Grade 5の血小板減少症は認められなかった。重篤な血小板減少症は，5/698例（0.7%）及び2/692例（0.3%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は2/87例（2.3%）及び1/50例（2.0%）であった。

急性の血小板減少症は，G–化学療法群及び R–化学療法群に8/698例（1.1%）及び1/692例（0.1%）に認められた。Grade 3～5の血小板減少症は，6/698例（0.9%）及び1/692例（0.1%）に認められ，この内 Grade 5の血小板減少症は認められなかった。重篤な血小板減少症は，2/698例（0.3%）及び1/692例（0.1%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は認められなかった。

出血事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群に70/698例（10.0%）及び72/692例（10.4%）に認められた。Grade 3～5の血小板減少症は，6/698例（0.9%）及び9/692例（1.3%）に認められ，重篤な血小板減少症は，8/698例（1.1%）及び7/692例（1.0%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は R–化学療法群に1/72例（1.4%）のみ認められた。

2) 未治療 FL 患者

血小板減少症の概要を5.3.5.1-1-1 Table 58に示し，急性の血小板減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_foly_223_SE に示し，出血事象の概要を 5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_haem_foly_223_SE に示した。

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

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

未治療 FL 患者で，出血事象は G–化学療法群で57/595例（9.6%），R–化学療法群で62/597例（10.4%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の出血事象が44/595例（7.4%）及び43/597例（7.2%），Grade 2の出血事象が8/595例（1.3%）及び12/597例（2.0%）に認められた。Grade 3～5の出血事象が5/595例（0.8%）及び7/597例（1.2%）に認められた。Grade 5の出血事象は2/595例（0.3%）及び2/597例（0.3%）に認められた。死亡に至った出血事象は，G–化学療法群の2例は胃出血及び上部消化管出血であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。R–化学療法群の2例は，脳血腫及び脳血管発作による死亡であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な出血事象は，G–化学療法群に6/595例（1.0%），R–化学療法群に5/597例（0.8%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で0/57例（0.0%），R–化学療法群で1/62例（1.6%）であった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

血小板減少症の概要を5.3.5.1-3-1 Table 63に示し，急性の血小板減少症の概要を5.3.5.1-3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_297_SE に示し，出血事象の概要を5.3.5.1-3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_haem_297_SE に示した。

血小板減少症は，G–B 療法群の29/194例（14.9%），Benda 群の47/198例（23.7%）に認められた。Grade 3の事象は，G–B 療法群の11/194例（5.7%），Benda 群の23/198例（11.6%）に，Grade 4の事象は，G–B 療法群の10/194例（5.2%），Benda 群の9/198例（4.5%）に認められた。Grade 5の事象は認められなかった。重篤な事象は G–B 療法群のみに4/194例（2.1%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群の7/29例（24.1%），Benda 群の12/47例（25.5%）であった。

急性の血小板減少症は，G–B 療法群の1/194例（0.5%）に認められた。本事象は Grade 3であり，重篤な有害事象と判断され，本剤の休薬に至ったが，治療を要さずに回復した。

出血事象は，G–B 療法群の21/194例（10.8%），Benda 群の20/198例（10.1%）に認められた。多くの場合，出血事象が発現する直前の血小板数は正常範囲内であった。Grade 5の出血事象は認められず，重篤な出血事象は，G–B 療法群で6/194例（3.1%），Benda 群で3/198例（1.5%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は Benda 群の1/20例（5.0%）にであった。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

血小板減少症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_throm_foly_297_SE に示し，Grade 3～5の血小板減少症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_throm_foly_297_SE に示し，急性の血小板減少症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_foly_297_SE に示し，出血事象の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_haem_foly_297_SE に示し，Grade 3～5の出血事象の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_haem_foly_297_SE に示した。

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

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

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

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

血小板減少症の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-38に示した。

血小板減少症は，9/35例（25.7%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.4 好中球減少症

BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験では，好中球減少症は Roche 社標準有害事象用語分類「好中球減少症」（5.3.5.1-1 l_aegt_223_ALL）に従って定義し，検査値ではなく報告された有害事象によって評価した。BO21000試験では，好中球減少症を網羅的に評価するため，発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症，好中球減少性感染，好中球減少症を集計した。BO20999試験及び JO21900試験では，好中球減少症の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_neu_223_SE に，遷延性好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_lb_c_proneu_223_SE に，遅発性好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_lb_c_latneu_223_SE に示した。

好中球減少症は，G–化学療法群に352/698例（50.4%），R–化学療法群に311/692例（44.9%）認められ，G–化学療法群で多く認められた。Grade 3～5の好中球減少症は，G–化学療法群に322/698例（46.1%），R–化学療法群に275/692例（39.7%）認められた。Grade 5の好中球減少症は R–化学療法群で1/692例（0.1%）に認められた。重篤な好中球減少症は，G–化学療法群に62/698例（8.9%），R–化学療法群に55/692例（7.9%）認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，22/352例（6.3%），17/311例（5.5%）であった。

未治療 iNHL 患者で，遷延性好中球減少症は，G–化学療法群で6/633例（0.9%），R–化学療法群で5/631例（0.8%）に認められた。最終投与からの発症日数の中央値（最小値–最大値）は，G–化学療法群で35.0日（28日–41日），R–化学療法群で34.0日（28日–40日）であった。遅発性好中球減少症は，G–化学療法群で24/633例（3.8%），R–化学療法群で26/631例（4.1%）に認められた。最終投与から発症までの日数の中央値（最小値–最大値）は，G–化学療法群で47.5日（27日–179日），R–化学療法群で49.5日（28日–140日）であった。

2) 未治療 FL 患者

好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 Table 55に，遷延性好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_lb_c_proneu_foly_223_SE に，遅発性好中球減少症の概要を5.3.5.1-1-1 t_lb_c_latneu_foly_223_SE に示した。

好中球減少症は，G–化学療法群で301/595例（50.6%），R–化学療法群で269/597例（45.1%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の好中球減少症が9/595例（1.5%）及び9/597例（1.5%），Grade 2の好中球減少症が19/595例（3.2%）及び24/597例（4.0%）に認められた。Grade 3～5の好中球減少症が273/595例（45.9%）及び236/597例

（39.5%）に認められたが，いずれの群でもGrade 5の好中球減少症は認められなかった。重篤な好中球減少症は，G–化学療法群に50/595例（8.4%），R–化学療法群に44/597例（7.4%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で15/301例（5.0%），R–化学療法群で14/269例（5.2%）であった。

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

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

好中球減少症の概要を5.3.5.1-3-1 Table 61に，遷延性好中球減少症の概要を5.3.5.1-3-1 t_lb_c_proneu_297_SE に，遅発性好中球減少症の概要を5.3.5.1-3-1 t_lb_c_latneu_297_SE に示した。

好中球減少症は，G–B 療法群で73/194例（37.6%），Benda 群で63/198例（31.8%）に発現し，G–B 療法群で多く認められた。Grade 3の事象は，G–B 療法群で31/194例（16.0%），Benda 群で30/198例（15.2%），Grade 4の事象は，G–B 療法群で37/194例（19.1%），Benda 群で27/198例（13.6%）に認められた。Grade 5の事象も両群で各1例（0.5%）に認められた。重篤な事象は，G–B 療法群で15/194例（7.7%），Benda 群で8/198例（4.0%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群で9/73例（12.3%），Benda 群で5/63例（7.9%）であった。好中球減少症に対して治療を要した被験者は，G–B 療法群52/73例（71.2%），Benda 群45/63例（71.4%）であり，ほとんどの被験者は回復した。

遷延性好中球減少症は，G–B 療法群の5/194例（2.6%）で認められ，遅発性好中球減少症はG–B 療法群の14/194例（7.2%）で認められた。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

好中球減少症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_neu_foly_297_SE に，Grade 3～5の好中球減少症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_neu_foly_297_SE に，遷延性好中球減少症の概要を5.3.5.3-1 t_lb_c_proneu_foly_297_SE に，遅発性好中球減少症の概要を5.3.5.3-1 t_lb_c_latneu_foly_297_SE に示した。

好中球減少症は，G–B 療法群で57/155例（36.8%），Benda 群で45/163例（27.6%）に認められた。Grade 1の好中球減少症は認められず，Grade 2の好中球減少症は，G–B 療法群で3/155例（1.9%）及び Benda 群で3/163例（1.8%）に認められ，Grade 3～5の好中球減少症は，G–B 療法群で54/155例（34.8%），Benda 群で42/163例（25.8%）に認められた。Grade 5の好中球減少症は，G–B 療法群で1/155例（0.6%），Benda 群で1/163例（0.6%）に認められ，いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な事象は，G–B 療法群で13/155例（8.4%），Benda 群で5/163例（3.1%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群で6/57例（10.5%），Benda 群で4/45例（8.9%）であった。

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

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

好中球減少症の発現状況の要約を5.3.5.4-3-2 Table 29に示した。

導入療法期間中に好中球減少症は G–B 療法群で14/41例（34%），G–CHOP 療法群で25/40例（63%）に認められた。重篤な好中球減少症は G–B 療法群で5/41例（12%），G–CHOP 療法群で9/40例（23%）に認められた。

G–B 療法群に比べて，G–CHOP 療法群で好中球減少症の発現率は高かったが，血液毒性により用量変更を要した被験者数は大きな偏りはみられず，用量強度も G–B 療法群27%，G–CHOP 療法群28%と違いはみられなかった。なお，両群は化学療法の投与サイクル数が異なっており，G–benda 群では4～6サイクルの投与であり，G–CHOP 療法群は6～8サイクルの投与であった。

② JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

好中球減少症の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-37に示した。

JO29737試験では，好中球減少症が26/35例（74.3%）に認められた。

2) 再発・治療抵抗性患者

① BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

好中球減少症の発現状況の要約を G–CHOP 療法群は5.3.5.4-3-1 ae11n_sh Neutropenia Adverse Events (SAP, CHOP)に示し，G–FC 療法群は5.3.5.4-3-1 ae11n_sj Neutropenia Adverse Events (SAP, FC)に示した。重篤な好中球減少性敗血症の発現状況の要約を G–CHOP 療法群は5.3.5.4-3-1 ae11xsn_sh Induction Period, Serious Neutropenia Adverse Events (SAP, CHOP)に示し，G–FC 療法群は5.3.5.4-3-1 ae11xsn_sj Induction Period, Serious Neutropenia Adverse Events (SAP, FC)に示した。

導入療法期間中に好中球減少症が G–CHOP 療法群では低用量群5/14例（36%），高用量群9/14例（64%）に認められ，G–FC 療法群では低用量群10/14例（71%），高用量群7/14例（50%）に認められた。

導入療法期間中に重篤な好中球減少症は G–CHOP 療法群，G–FC 療法群の両群ともに各4例認められた。G–CHOP 療法群では好中球減少性敗血症が両用量群各1例，好中球減少性感染症が低用量群1例，発熱性好中球減少症が高用量群1例に認められた。G–FC 療法群では発熱性好中球減少症が高用量群1例，好中球減少症が低用量群1例，好中球減少性敗血症が両用量群各1例に認められた。

2.7.4.2.1.5.5 感染症

BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験では，感染症に関連する事象を網羅的に評価するために，「感染症および寄生虫症」の SOC に該当する事象と定義し，集計した。BO20999試験及び JO21900試験では，症例報告書の有害事象報告の内，感染症及び感染症の疑いがあると医師が判断し，症例報告書に記載した事象を感染症と定義し集計した。BO21000試験では，感染症の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

感染症の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_inf_223_SE に示した。

感染症は，G–化学療法群で545/698例（78.1%），R–化学療法群で481/692例（69.5%）に発現し，G–化学療法群で多く認められた。Grade 3～5の感染症は，G–化学療法群で152/698例（21.8%），R–化学療法群で110/692例（15.9%）に認められた。Grade 5の感染症は，G–化学療法群で16/698例（2.3%），R–化学療法群で4/692例（0.6%）に認められた。重篤な感染症は G–化学療法群で145/698例（20.8%），R–化学療法群で104/692例（15.0%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で36/545例（6.6%），R–化学療法群で

22/481例（4.6%）であった。
進行性多巣性白質脳症（PML）は，いずれの群でも認められなかった。

2) 未治療 FL 患者
感染症の概要を5.3.5.1-1-1 Table 56に示した。
感染症は，G–化学療法群で460/595例（77.3%），R–化学療法群で418/597例（70.0%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の感染症が81/595例（13.6%）及び90/597例（15.1%），Grade 2の感染症が260/595例（43.7%）及び235/597例（39.4%）に認められ，Grade 3～5の感染症が119/595例（20.0%）及び93/597例（15.6%）に認められた。Grade 5の感染症は，G–化学療法群で10/595例（1.7%），R–化学療法群で2/597例（0.3%）に認められた。重篤な感染症は，G–化学療法群に108/595例（18.2%），R–化学療法群に86/597例（14.4%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で28/460例（6.1%），R–化学療法群で19/418例（4.5%）であった。PML は，いずれの群でも認められなかった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）
1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者
感染症の概要を5.3.5.1-3-1 Table 62に示した。
感染症は，G–B 療法群に127/194例（65.5%），Benda 群に110/198例（55.6%）認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の感染症が29/194例（14.9%）及び20/198例（10.1%），Grade 2の感染症が63/194例（32.5%）及び56/198例（28.3%）に認められ，Grade 3以上の感染症は，G–B 療法群の35/194例（18.0%），Benda 群の34/198例（17.2%）であった。Grade 5の感染症は，G–B 療法群の5/194例（2.6%），Benda 群の7/198例（3.5%）に認められ，重篤な感染症は，G–B 療法群の31/194例（16.0%），Benda 群の30/198例（15.2%）に認められた。有害事象によって，いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群の4/127例（3.1%），Benda 群の7/110例（6.4%）であった。治療を要した被験者は，G–B 療法群で113/127例（89.0%），Benda 群で95/110例（86.4%）であり，ほとんどの被験者が感染症に対する治療を受けていた。PML は，いずれの群でも認められなかった。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者
感染症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_inf_foly_297_SE に，Grade 3～5の感染症の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_inf_foly_297_SE に示した。
感染症は，G–B 療法群に98/155例（63.2%），Benda 群に90/163例（55.2%）認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の感染症が25/155例（16.1%）及び16/163例（9.8%），Grade 2の感染症が52/155例（33.5%）及び45/163例（27.6%）に認められ，Grade 3～5の感染症が21/155例（13.5%）及び29/163例（17.8%）に認められた。Grade 5の感染症は，G–B 療法群で3/155例（1.9%），Benda 群で5/163例（3.1%）に認められた。重篤な感染症は，G–B 療法群の19/155例（12.3%），Benda 群の26/163例（16.0%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群の3/98例（3.1%），Benda 群の6/90例（6.7%）であった。PML は，いずれの群でも認められなかった。

(3) その他の安全性評価試験
1) 未治療患者
① JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者
感染症の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-36に示した。
感染症は，15/35例（42.9%）に認められた。

2) 再発・治療抵抗性患者

① BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

投与期間中の感染症の要約を5.3.5.4-1-3 ae11yi_si Summary Of Infections During Treatment Period (SAP, iNHL)に，Grade 3又は Grade 4の感染症の要約を5.3.5.4-1-3 ae11yiv_si Summary Of Grade 3 And Grade 4 Infections During Treatment Period (SAP, iNHL)に示した。追跡調査期間中の感染症の要約を5.3.5.4-1-3 ae11zi_si Summary Of Infections During FU Period (SAP, iNHL)に示し，Grade 3又は Grade 4の感染症の要約を5.3.5.4-1-3 ae11ziv_si Summary Of Grade 3 And Grade 4 Infections During FU Period (SAP, iNHL)に示した。

投与期間中に iNHL 患者において感染症は，低用量群では5/18例（28%），高用量群では8/22例（36%）に認められた。両用量群を通して2例以上に発現した感染症は，気管支炎，鼻咽頭炎及び尿路感染各3例，鼻炎2例であった。

4例において6件の Grade 3又は Grade 4の感染症が認められた。その内訳は，クロストリジウム感染，ヘモフィルス感染症，帯状疱疹，肺感染，肺炎球菌感染及び発熱性好中球減少症であり，肺感染を除き，重篤な有害事象と判断された。

追跡調査期間中に感染症は7/40例（18%）に認められた。発現した感染症は，気管支炎3例，菌血症，耳感染，帯状疱疹，鼻咽頭炎，真菌感染及び尿路感染各1例であった。この内，菌血症及び尿路感染は Grade 3又は4の重度の事象であり，重篤な有害事象として報告された。

② JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

治験期間中の感染症の集計を5.3.3.2-1 表 12.2.3.3-1に示し，投与期間中の感染症の集計を5.3.3.2-1 表 12.2.3.3-2に示した。

全コホートを合わせ，治験期間中に7/12例（58.3%）に11件の感染症が発現し，鼻咽頭炎（7例），胃腸炎（1例），上気道感染（1例），帯状疱疹（1例）及び胃不快感（1例）であった。この内，Grade 3の感染症は帯状疱疹（1例）のみであり，他はすべて Grade 1であった。

コホート1では，感染症は3例中1例に1件，鼻咽頭炎が認められた。コホート2では，感染症は3例中2例に3件，鼻咽頭炎（2/3例）及び上気道感染（1/3例）が認められた。コホート3では，感染症は3例中1例に1件認められ，鼻咽頭炎が認められた。コホート4では，感染症は3例中3例に6件認められ，鼻咽頭炎（3/3例），胃腸炎（1/3例），帯状疱疹（1/3例）及び胃不快感（1/3例）が認められた。

全コホートを合わせ，投与期間中に3/12例（25.0%）に3件の感染症が発現し，すべて Grade 1の鼻咽頭炎（3例，コホート1で1例，コホート2で2例）であった。

2.7.4.2.1.5.6 HBV の再活性化

B 型肝炎ウイルスの再活性化は，BO21223試験では，治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が 100 IU/mL を超えた場合，治験責任医師が治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象及び緊急報告を要する非重篤な有害事象と判断した場合のいずれかが満たされた場合と定義した。GAO4753g 試験では，HBV の再活性化は，治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が100 IU/mL を超えた場合と定義した。JO29737試験では，MedDRA PT の B 型肝炎を集計した。BO20999試験，BO21000試験及び JO21900試験では HBV の再活性化の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

HBV–DNA 濃度29 IU/mL 超の患者を5.3.5.1-1-1 t_ae_rate_heplab2_hbvbl_223_SE に示し，100 IU/mL 超の患者を5.3.5.1-1-1 t_ae_rate_heplab1_hbvbl_223_SE に示した。

スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性かつ B 型肝炎コア抗体（HBcAb）陽性で，HBV-DNA が検出されない患者は，G–化学療法群で34例，R–化学療法群で57例であっ

た。この内，治験薬の用量変更に関する指針に抵触する値である HBV–DNA 濃度が29 IU/mL を超えた件数は，G–化学療法群で5件，R–化学療法群で7件であった。HBV の再活性化の定義に合致した患者は，G–化学療法群で3/34例（8.8%），R–化学療法群で3/57例（5.3%）であった。因果関係が否定できない重篤な事象は認められなかった。

2) 未治療 FL 患者

HBV–DNA 濃度29 IU/mL 超の患者を5.3.5.1-1-1 t_ae_rate_heplab2_hbvbl_foly_223_SE に示し，100 IU/mL 超の患者を5.3.5.1-1-1 t_ae_rate_heplab1_hbvbl_foly_223_SE に示した。

スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性かつ B 型肝炎コア抗体（HBcAb）陽性で，HBV-DNA が検出されない患者は，G–化学療法群で29例，R–化学療法群で53例であった。この内，治験薬の用量変更に関する指針に抵触する値である HBV–DNA 濃度が29 IU/mL を超えた件数は，G–化学療法群で5件，R–化学療法群で7件であった。HBV の再活性化の定義に合致した患者は，G–化学療法群で3/29例（10.3%），R–化学療法群で3/53例（13.2%）に認められ，いずれも有害事象として報告された。G–化学療法群の3例の有害事象はいずれもGrade 1であった。R–化学療法群の有害事象は，Grade 1，Grade 2，Grade 3が各1例であった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

HBV の再活性化の定義に合致した患者の一覧を5.3.5.1-3-1 l_lb_hbv_297_SE に示した。

HBV の再活性化の定義に合致した患者は，G–B 療法群1例，Benda 群2例の計3例であった。有害事象として報告されたのは Benda 群の1例のみであった。Benda 群の1例に報告された HBV の再活性化は重篤な事象と判断され，因果関係は否定されなかったが，適切な治療を受けた後に回復した。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

HBV の再活性化の定義に合致した患者の一覧を5.3.5.3-1 l_lb_hbv_foly_297_SE に示した。

HBV の再活性化の定義に合致した患者は，G–B 療法群1例，Benda 群2例の計3例であった。有害事象として報告されたのは Benda 群の1例のみであった。Benda 群の1例に報告された HBV の再活性化は重篤な事象と判断され，因果関係は否定されなかったが，適切な治療を受けた後に回復した。

(3) JO29737試験（GATS 試験）

HBV の再活性化の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-42に示した。

HBV の再活性化の定義に該当する事象は，認められなかった。

2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔

BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験では，消化管穿孔について網羅的に評価するために，消化管穿孔は，SMQ「消化管穿孔」（狭域）に従って定義して集計した。BO20999試験，BO21000試験及び JO21900試験では，消化管穿孔の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

消化管穿孔の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gip_223_SE に示した。

消化管穿孔様事象は，G–化学療法群4/698例（0.6%），R–化学療法群3/692例（0.4%）に認められた。Grade 3～5の消化管穿孔様事象は，G–化学療法群3/698例（0.4%）に認められ，R–化学療法群には認められなかった。Grade 5の消化管穿孔様事象はいずれの群にも認められなか

った。重篤な事象は，G–化学療法群3/698例（0.4%）発現し，R–化学療法群には認められなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は認められなかった。

2) 未治療 FL 患者

消化管穿孔の概要を5.3.5.1-1-1 Table 60に示した。

消化管穿孔は，G–化学療法群で4/595例（0.7%），R–化学療法群で3/597例（0.5%）に認められた。G–化学療法群の4例は，Grade 2が1/595例（0.2%），Grade 3が2/595例（0.3%），Grade 4が1/595例（0.2%）であった。R–化学療法群の3例はいずれも Grade 2であった。重篤な事象は G–化学療法群のみ，3/595例（0.5%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は認められなかった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

消化管穿孔の概要を5.3.5.1-3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gip_297_SE に示した。

消化管穿孔は，G–B 療法群のみ，2/194例（1.0%）に認められた。Grade 2の事象が1/194例（0.5%），Grade 3の消化管穿孔様事象が1/194例（0.5%）であった。また，重篤な消化管穿孔は1/194例（0.5%）に認められた。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は認められなかった。治療を要した患者は，G–B 療法群に2例認められたが，2例とも回復した。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

消化管穿孔の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gip_foly_297_SE に示した。

消化管穿孔は，G–B 療法群のみに，1/155例（0.6%）認められた。この1例の重症度は Grade 3であり，重篤な事象と判断された。本剤を休薬し，治療をすることで，回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

消化管穿孔の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-39に示した。

消化管穿孔は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.8 心臓障害

BO21223試験，GAO4753g 試験及び JO29737試験では，心臓障害に関連する事象を網羅的に評価するために，「心臓障害」の SOC に該当する事象を集計した。BO20999試験，BO21000試験及び JO21900試験では，心臓障害の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

心臓障害の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_card_223_SE に示し，IRR の徴候・症状を除いた心臓障害の一覧を5.3.5.1-1-1 t_ae_byterm_emerge_card_exirr_223_SE に示した。

心臓障害は，G–化学療法群102/698例（14.6%），R–化学療法群で67/692例（9.7%）に認められた。Grade 3～5の心臓障害は，G–化学療法群で36/698例（5.2%），R–化学療法群で18/692例（2.6%）に認められた。Grade 5の心臓障害は発現しなかった。重篤な心臓障害は，G–化学療法群で41/698例（5.9%），R–化学療法群で14/692例（2.0%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は G–化学療法群で2/102例（2.0%）であり，R–化学療法群で1/67例（1.5%）であった。

心臓障害として集計された事象の中には，IRR の徴候・症状も含まれており，IRR の徴候・症状に該当することを除いた事象は，G–化学療法群78/698例（11.2%），R–化学療法群で54/692例（7.8%）であった。

2) 未治療 FL 患者

心臓障害の概要を5.3.5.1-1-1 Table 62に示し，IRR の徴候・症状を除いた心臓障害の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_card_exirr_foly_223_SE に示した。

心臓障害は，G–化学療法群の78/595例（13.1%），R–化学療法群の58/597例（9.7%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の心臓障害が33/595例（5.5%）及び27/597例（4.5%），Grade 2の心臓障害が23/595例（3.9%）及び14/597例（2.3%）に認められ，Grade 3～5の心臓障害が22/595例（3.7%）及び17/597例（2.8%）に認められた。Grade 5の心臓障害は，G–化学療法群で2/595例（0.3%），R–化学療法群で2/597例（0.3%）に認められた。重篤な心臓障害は，G–化学療法群に26/595例（4.4%），R–化学療法群に12/597例（2.0%）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で2/78例（2.6%），R–化学療法群で1/58例（1.7%）であった。

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

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

心臓障害の概要を5.3.5.1-3-1 Table 65に，IRR の徴候・症状を除いた心臓障害の概要を5.3.5.1-3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_card_exirr_297_SE に示した。

心臓障害は，G–B 療法群で22/194例（11.3%），Benda 群で11/198例（5.6%）に認められた。心臓障害の重症度は，Grade 1又は2が多く，Grade 1又は2は G–B 療法群で13/194例，Benda 群で8/198例件であった。Grade 3以上の心臓障害は，G–B 療法群で9/194例，Benda 群で3/198例に認められた。Grade 5の心臓障害は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は，G–B 療法群で1/22例（4.5%）に認められた。

心臓障害として集約された事象の中には，IRR の徴候・症状も含まれており，IRR の徴候・症状を除いた事象は，G–B 療法群の17/194例（8.8%），Benda 群の9/198例（4.5%）であった。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

心臓障害の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_card_foly_297_SE に，Grade 3～5の心臓障害の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_card_foly_297_SE に示した。

心臓障害は，G–B 療法群で19/155例（12.3%），Benda 群で8/163例（4.9%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の心臓障害が6/155例（3.9%）及び4/163例（2.5%），Grade 2の心臓障害が5/155例（3.2%）及び2/163例（1.2%）に認められた。Grade 3～5の心臓障害が8/155例（5.2%）及び2/163例（1.2%）に認められたが，Grade 5の心臓障害は認められなかった。重篤な心臓障害は，G–B 療法群に6/155例（3.9%），Benda 群に2/163例（1.2%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群のみで1/19例（5.3%）であった。

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

心臓障害の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-40に示した。

心臓障害は1例（2.9%）に認められた。その内訳は，動悸が1例であった。

2.7.4.2.1.5.9 二次性悪性腫瘍

BO21223試験，GAO4753g 試験，JO29737試験では，二次性悪性腫瘍に関連する事象を網羅的に評価するために，治療開始後6カ月以降に認められた「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の SOC に該当する事象を集計した。BO20999試験，BO21000試験及び JO21900試験では二次性悪性腫瘍の網羅的な評価，集計は実施しなかった。

(1) BO21223試験（GALLIUM 試験）

1) 未治療 iNHL 患者

二次性悪性腫瘍に該当する事象の一覧を5.3.5.1-1-1 t_ae_byterm_emerge_secmal_223_SE に示した。

二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群72/698例（10.3%），R–化学療法群52/692例（7.5%）に認められた。

2) 未治療 FL 患者

二次性悪性腫瘍の概要を5.3.5.1-1-1 t_ae_c_aespecial_emerge_secmal_foly_223_SE に示し，該当する事象の一覧を5.3.5.1-1-1 Table 64に示した。

二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群の62/595例（10.4%），R–化学療法群の42/597例（7.0%）に認められた。G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，Grade 1の二次性悪性腫瘍が17/595例（2.9%）及び12/597例（2.0%），Grade 2の二次性悪性腫瘍が15/595例（2.5%）及び13/597例（2.2%）に認められ，Grade 3～5の二次性悪性腫瘍が30/595例（5.0%）及び17/597例（2.8%）に認められた。Grade 5の二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群6/595例（1.0%），R–化学療法群5/597例（0.8%）に認められた。重篤な二次性悪性腫瘍は，G–化学療法群に34/595例（5.7%），R–化学療法群に18/597例（3.0%）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–化学療法群で13/62例（21.0%），R–化学療法群で7/42例（16.7%）であった。

(2) GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

1) リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者

二次性悪性腫瘍に該当する事象の一覧を5.3.5.1-3-1 Table 66に示した。

二次性悪性腫瘍は，G–B 療法群の14/194例（7.2%），Benda 群の10/198例（5.1%）に認められた。

2) リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者

二次性悪性腫瘍の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_secmal_foly_297_SE に，Grade 3～5の二次性悪性腫瘍の概要を5.3.5.3-1 t_ae_c_aespecial_emerge_gr345_secmal_foly_297_SE に示した。

二次性悪性腫瘍は，G–B 療法群の10/155例（6.5%），Benda 群の9/163例（5.5%）に認められた。G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，Grade 1の二次性悪性腫瘍が4/155例（2.6%）及び0/163例（0.0%），Grade 2の二次性悪性腫瘍が3/155例（1.9%）及び2/163例（1.2%），Grade 3～5の二次性悪性腫瘍が3/155例（1.9%）及び7/163例（4.3%）に認められた。Grade 5の二次性悪性腫瘍は1/155例（0.6%）及び2/163例（1.2%）であった。重篤な二次性悪性腫瘍は，G–B 療法群に4/155例（2.6%），Benda 群に7/163例（4.3%）であった。有害事象によっていずれかの治験薬の投与中止に至った患者は，G–B 療法群のみで2/10例（20.0%）であった。

(3) その他の安全性評価試験

1) 未治療患者

① JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

二次性悪性腫瘍の発現状況の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-41に示した。

二次性悪性腫瘍は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 期間ごとの安全性

2.7.4.2.1.6.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

FL 患者の導入療法期間，維持療法期間，フォローアップ期間の主たる安全性の情報の概要を表 2.7.4.2.1.6.1-1に示した。期間をまたがって発現した事象や，複数回発現した事象は，最初に発現した時期で集計した。

(1) 導入療法期間

有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ580/595例（97.5%）及び577/597例（96.6%）認められた。いずれかの群で30%以上の発現が認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，注入に伴う反応58.0%及び46.7%，悪心45.7%及び44.6%，好中球減少症41.5%及び39.4%，便秘33.1%及び29.5%，疲労32.8%及び31.2%であった。

Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，357/595例（60.0%）及び336/597例（56.3%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，好中球減少症37.1%及び34.0%，白血球減少症7.7%及び8.0%，注入に伴う反応6.6%及び3.5%，血小板減少症5.9%及び2.7%，発熱性好中球減少症4.9%及び3.7%，貧血3.4%及び2.0%，呼吸困難2.4%及び1.2%，高血圧2.0%及び1.3%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で4/595例（0.7%）及び3/597例（0.5%）認められた。G–化学療法群に認められた事象の内訳は，肺炎2例，心原性ショック1例，脱水1例であり，R–化学療法群に認められた事象の内訳は，多臓器不全1例，敗血症性ショック1例，多発ニューロパチー1例であった。

重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，166/595例（27.9%）及び144/597例（24.1%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，注入に伴う反応4.4%及び1.8%，発熱性好中球減少症3.0%及び2.2%，好中球減少症2.9%及び3.2%，発熱2.5%及び2.7%であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，47/595例（7.9%）及び49/597例（8.2%）認められた。いずれかの群で1%以上認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，末梢性感覚ニューロパチー1.0%及び1.3%，好中球減少症0.8%及び1.2%であった。

因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，550/595例（92.4%）及び536/597例（89.8%）認められた。いずれかの群で30%以上認められた因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，注入に伴う反応58.0%及び46.6%，悪心42.4%及び40.5%，好中球減少症39.3%及び37.7%であった。

(2) 維持療法期間

有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ501/548例（91.4%）及び458/535例（85.6%）認められた。いずれかの群で10%以上の発現が認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，好中球減少症19.2%及び13.1%，咳嗽15.7%及び16.4%，鼻咽頭炎13.7%及び13.6%，上気道感染11.7%及び11.0%，疲労7.3%及び11.0%であった。

Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，205/548例（37.4%）及び169/535例（31.6%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，好中球減少症16.4%及び10.7%，肺炎2.6%及び3.0%，発熱性好中球減少症2.2%及び1.1%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で10/548例（1.8%）及び10/535例（1.9%）認められた。G–化学療法群に認められた事象の内訳は，心原性ショック，胃出血，原因不明の死亡，肺炎，ブドウ球菌性菌血症，急性リンパ性白血病，急性骨髄性白血病，肝新生物，急性肺損傷，呼吸不全であり，R–化学療法群に認められた事象の内訳は，心停止，心筋梗塞，原因不明の死亡，多臓器不全，結腸癌，胃癌，肺腺癌，悪性黒色腫，皮膚神経内分泌癌，脳症であった。

重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，134/548例（24.5%），110/535例（20.6%）認められた。いずれかの群で1%以上認められた重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，肺炎2.4%及び3.0%，発熱性好中球減少症1.8%及び1.1%，発熱1.1%及び0.2%，好中球減少症0.7%及び1.5%であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，51/548例（9.3%）及び36/535例（6.7%）認められた。いずれかの群で1%以上認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，好中球減少症1.5%及び0.9%，肺炎1.1%及び0.2%であった。

因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，290/548例（52.9%）及び230/535例（43.0%）認められた。いずれかの群で5%以上認められた因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，好中球減少症16.1%及び10.8%，注入に伴う反応7.1%及び6.7%であった。

(3) フォローアップ期間

有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ130/444例（29.3%）及び106/451例（23.5%）認められた。いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，肺炎2.5%及び1.6%，尿路感染2.5%及び1.1%，上気道感染2.3%及び2.0%，下痢2.0%及び0.9%，好中球減少症2.0%及び0.2%であった。

Grade 3以上の有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，56/444例（12.6%）及び33/451例（7.3%）認められた。いずれかの群で1%以上認められた Grade 3以上の有害事象は G–化学療法群及び R–化学療法群で，それぞれ，肺炎1.8%及び0.4%，好中球減少症1.8%及び0.2%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群で10/444例（2.3%）及び7/451例（1.6%）認められた。G–化学療法群に認められた事象の内訳は，上部消化管出血，不明確な障害，肺炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，下気道感染，肺感染，気道感染，敗血症，骨髄異形成症候群，非小細胞肺癌，非小細胞肺癌第4期，前立腺癌であり，R–化学療法群に認められた事象の内訳は，全身健康状態低下，肺炎，高カルシウム血症，脳血腫，脳血管障害，虚血性脳卒中，慢性閉塞性肺疾患であった。

重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，47/444例（10.6%），34/451例（7.5%）認められた。いずれかの群で0.5%以上認められた重篤な有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，肺炎1.6%及び0.7%，尿路感染0.7%及び0.0%，帯状疱疹0.5%及び0.7%，下痢0.5%及び0.4%，下気道感染0.5%及び0.2%，基底細胞癌0.5%及び0.2%，前立腺癌0.5%及び0.2%，骨髄異形成症候群0.5%及び0.0%，ホジキン病0.5%及び0.0%，急性心筋梗塞0.5%及び0.0%であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，2/444例（0.5%）及び0/451例（0.0%）認められた。G–化学療法群で認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は好中球減少症0.5%であった。

因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，31/444例（7.0%）及び17/451例（3.8%）認められた。いずれかの群で1%以上認められた因果関係が否定できない有害事象は，G–化学療法群及び R–化学療法群でそれぞれ，好中球減少症1.8%及び0.2%であった。

表 2.7.4.2.1.6.1-1 療法期間ごとの安全性の概要（B021223試験, 未治療 FL 患者）

	導入療法期間		維持療法期間		フォローアップ期間	
	G–化学療法群	R–化学療法群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–化学療法群	R–化学療法群
	n = 595	n = 597	n = 548	n = 535	n = 444	n = 451
有害事象	580 (97.5%)	577 (96.6%)	501 (91.4%)	458 (85.6%)	130 (29.3%)	106 (23.5%)
Grade 3 以上の有害事象	357 (60.0%)	336 (56.3%)	205 (37.4%)	169 (31.6%)	56 (12.6%)	33 (7.3%)
Grade 5 の有害事象（有害事象による死亡）	4 (0.7%)	3 (0.5%)	10 (1.8%)	10 (1.9%)	10 (2.3%)	7 (1.6%)
重篤な有害事象	166 (27.9%)	144 (24.1%)	134 (24.5%)	110 (20.6%)	47 (10.6%)	34 (7.5%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	47 (7.9%)	49 (8.2%)	51 (9.3%)	36 (6.7%)	2 (0.5%)	0
因果関係が否定できない有害事象	550 (92.4%)	536 (89.8%)	290 (52.9%)	230 (43.0%)	31 (7.0%)	17 (3.8%)
IRR	400 (67.2%)	340 (57.0%)	40 (7.3%)	38 (7.1%)	0	0
好中球減少症	258 (43.4%)	240 (40.2%)	111 (20.3%)	72 (13.5%)	10 (2.3%)	5 (1.1%)
感染症	284 (47.7%)	276 (46.2%)	353 (64.4%)	290 (54.2%)	74 (16.7%)	49 (10.9%)
TLS	6 (1.0%)	3 (0.5%)	0	0	0	0
血小板減少症	63 (10.6%)	43 (7.2%)	9 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性血小板減少症	7 (1.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
出血事象	37 (6.2%)	41 (6.9%)	21 (3.8%)	18 (3.4%)	2 (0.5%)	6 (1.3%)
消化管穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0
心臓障害	57 (9.6%)	38 (6.4%)	24 (4.4%)	20 (3.7%)	5 (1.1%)	2 (0.4%)
二次性悪性腫瘍	1 (0.2%)	2 (0.3%)	46 (8.4%)	35 (6.5%)	17 (3.8%)	5 (1.1%)
HBV の再活性化	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0

[5.3.5.1-1-1 t_ae_byphase_emerge_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_rel_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_ser_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_gr345_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_fatal_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_twithd_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_haem_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_neu_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_inf_foly_223_SE, 5.3.5.4-8 t_ae_byphase_emerge_acthrom_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_gip_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_hepbre_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_rel24_foly_223_SE, t_ae_byphase_emerge_secmal_foly_223_SE を改変]

2.7.4.2.1.6.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

FL 患者の導入療法期間，維持療法期間，フォローアップ期間の安全性の情報の概要を表2.7.4.2.1.6.2-1に示した。期間をまたがって発現した事象や，複数回発現した事象は，最初に発現した時期で集計した。

(1) 導入療法期間

有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，154/155例（99.4%）及び158/163例（96.9%）認められた。いずれかの群で30%以上の発現が認められた有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，注入に伴う反応65.2%及び60.7%，悪心49.7%及び62.6%，疲労38.7%及び35.0%であった。

Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，79/155例（51.0%）及び79/163例（48.5%）認められた。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象はG–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，好中球減少症25.2%及び22.7%，血小板減少症10.3%及び15.3%，注入に伴う反応9.0%及び3.7%，貧血3.9%及び7.4%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，2/155例（1.3%）及び3/163例（1.8%）認められた。G–B 療法群に認められた事象の内訳は，無顆粒球症，結腸直腸癌であり，Benda 群に認められた事象の内訳は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，TLS，腺癌であった。

重篤な有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，39/155例（25.2%），35/163例（21.5%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた重篤な有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，発熱性好中球減少症3.2%及び2.5%，好中球減少症3.2%及び0.0%，注入に伴う反応3.2%及び1.2%，肺炎1.3%及び2.5%，敗血症0.6%及び2.5%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，19/155例（12.3%）及び27/163例（16.6%）認められた。いずれかの群で2%以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，血小板減少症3.9%及び7.4%，好中球減少症2.6%及び2.5%であった。

因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，148/155例（95.5%）及び149/163例（91.4%）認められた。いずれかの群で20%以上認められた因果関係が否定できない有害事象は，G–B 療法群及び Benda 群で，それぞれ，注入に伴う反応65.2%及び%，悪心47.1%及び60.7%，疲労34.2%及び29.4%，好中球減少症26.5%及び22.7%，嘔吐17.4%及び24.5%，下痢16.1%及び20.9%，血小板減少症14.2%及び20.9%であった。

(2) 維持療法期間

維持療法期間は G–B 療法群のみであった。

有害事象は85/114例（74.6%）認められた。10%以上の発現が認められた有害事象は，咳嗽14.9%，上気道感染11.4%，好中球減少症10.5%であった。

Grade 3以上の有害事象は30/114例（26.3%）認められた。2%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症10.5%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は，11/114例（9.6%）認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

因果関係が否定できない有害事象は47/114例（41.2%）認められた。5%以上認められた因果関係が否定できない有害事象は，好中球減少症7.9%であった。

(3) フォローアップ期間

Grade 3以上の有害事象は，G–B 療法群（維持療法実施），G–B 療法群（維持療法未実施）及び Benda 群で，それぞれ，20/73例（27.4%），3/28例（10.7%）及び31/141（22.0%）認められた。いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の有害事象は G–B 療法群（維持療法実施），G–B 療法群（維持療法未実施）及び Benda 群で，それぞれ，好中球減少症5.5%，0.0%及び0.7%であった。

Grade 5の死亡に至った有害事象は，G–B 療法群（維持療法実施），G–B 療法群（維持療法未実施）及び Benda 群で，それぞれ，4/73例（5.5%），2/28例（7.1%）及び7/141（5.0%）認められた。G–B 療法群（維持療法実施）に認められた事象の内訳は，急性骨髄性白血病，移

植片対宿主病，真菌性敗血症，胃腸炎であり，G–B 療法群（維持療法未実施）に認められた事象の内訳は，敗血症，腎不全であり，Benda 群で認められた事象の内訳は，敗血症，急性骨髄性白血病，好中球減少性敗血症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，白血病，虚血性脳卒中であった。

重篤な有害事象は，G–B 療法群（維持療法実施），G–B 療法群（維持療法未実施）及び Benda 群で，それぞれ，11/73例（15.1%），3/28例（10.7%）及び22/141例（15.6%）認められた。いずれかの群で，2例以上認められた重篤な有害事象は，G–B 療法群（維持療法実施），G–B 療法群（維持療法未実施）及び Benda 群で，それぞれ，貧血0.0%，0.0%及び2.1%，肺炎1.4%，0.0%及び2.1%，肺塞栓症0.0%，0.0%及び1.4%であった。

表 2.7.4.2.1.6.2-1　療法期間ごとの安全性の概要（GA04753g, リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

	導入療法期間		維持療法期間	フォローアップ期間		
	G–B 療法群	Benda 群	G–B 療法群	G–B 療法群 維持療法実施	G–B 療法群 維持療法未実施	Benda 群
	n = 155	n = 163	n = 114	n = 73	n = 28	n = 141
有害事象	154 (99.4%)	158 (96.9%)	85 (74.6%)	-	-	-
Grade 3 以上の有害事象	79 (51.0%)	79 (48.5%)	30 (26.3%)	20 (27.4%)	3 (10.7%)	31 (22.0%)
Grade 5 の有害事象（有害事象による死亡）	2 (1.3%)	3 (1.8%)	0	4 (5.5%)	2 (7.1%)	7 (5.0%)
重篤な有害事象	39 (25.2%)	35 (21.5%)	11 (9.6%)	11 (15.1%)	3 (10.7%)	22 (15.6%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	19 (12.3%)	27 (16.6%)	-	-	-	-
因果関係が否定できない有害事象	148 (95.5%)	149 (91.4%)	47 (41.2%)	-	-	-
IRR	107 (69.0%)	108 (66.3%)	11 (9.6%)	0	0	0
好中球減少症	46 (29.7%)	43 (26.4%)	13 (11.4%)	5 (6.8%)	0	3 (2.1%)
感染症	67 (43.2%)	75 (46.0%)	50 (43.9%)	14 (19.2%)	1 (3.6%)	35 (24.8%)
TLS	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	-	-	-
血小板減少症	23 (14.8%)	37 (22.7%)	0	3 (4.1%)	0	2 (1.4%)
急性血小板減少症	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
出血事象	11 (7.1%)	12 (7.4%)	5 (4.4%)	2 (2.7%)	1 (3.6%)	6 (4.3%)
消化管穿孔	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
心臓障害	12 (7.7%)	6 (3.7%)	6 (5.3%)	1 (1.4%)	0	2 (1.4%)
二次性悪性腫瘍	1 (0.6%)	0	7 (6.1%)	2 (2.7%)	0	9 (6.4%)
HBV の再活性化	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	0

[5.3.5.1-3-1　t_ae_byterm_emerge_ind_foly_297_SE , t_ae_byterm_emerge_rel_ind_foly_297_SE , t_ae_byterm_emerge_gr345_ind_foly_297_SE , t_ae_death_fatal_ind_foly_297_SE , t_ae_byterm_emerge_ser_ind_foly_297_SE , t_ae_byterm_emerge_twithd_ind_foly_297_SE , t_ae_byterm_emerge_mnt_foly_297_SEM , t_ae_byterm_emerge_rel_mnt_foly_297_SEM , t_ae_byterm_emerge_gr345_mnt_foly_297_SEM , t_ae_death_fatal_mnt_foly_297_SEM , t_ae_byterm_emerge_ser_mnt_foly_297_SEM , t_ae_byterm_emerge_gr345_fup_foly_297_SEF , t_ae_death_fatal_fup_foly_297_SEF , t_ae_byterm_emerge_ser_fup_foly_297_SEF , 5.3.5.3-1　t_ae_c_aespecial_emerge_rel24_ind_foly_297_SE , t_ae_c_aespecial_emerge_neu_ind_foly_297_SE ,

t_ae_c_aespecial_emerge_inf_ind_foly_297_SE， t_ae_c_aespecial_emerge_throm_ind_foly_297_SE， t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_ind_foly_297_SE， t_ae_c_aespecial_emerge_haem_ind_foly_297_SE，
t_ae_c_aespecial_emerge_gip_ind_foly_297_SE ， t_ae_c_aespecial_emerge_card_ind_foly_297_SE ， t_ae_c_aespecial_emerge_secmal_ind_foly_297_SE ， l_lb_hbv_foly_297_SE ，
t_ae_c_aespecial_emerge_rel24_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_neu_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_inf_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_throm_mnt_foly_297_SEM，
t_ae_c_aespecial_emerge_throm_mnt_foly_297_SEM ， t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_mnt_foly_297_SEM ， t_ae_c_aespecial_emerge_haem_mnt_foly_297_SEM ，
t_ae_c_aespecial_emerge_gip_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_card_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_secmal_mnt_foly_297_SEM，t_ae_c_aespecial_emerge_rel24_fup_foly_297_SEF，
t_ae_c_aespecial_emerge_neu_fup_foly_297_SEF ， t_ae_c_aespecial_emerge_inf_fup_foly_297_SEF ， t_ae_c_aespecial_emerge_throm_foly_297_SE ， t_ae_c_aespecial_emerge_acthrom_fup_foly_297_SEF ，
t_ae_c_aespecial_emerge_haem_fup_foly_297_SEF，t_ae_c_aespecial_emerge_gip_fup_foly_297_SEF，t_ae_c_aespecial_emerge_card_fup_foly_297_SEF，t_ae_c_aespecial_emerge_secmal_fup_foly_297_SEF を
改変]

2.7.4.2.1.7 併用化学療法ごとの安全性

2.7.4.2.1.7.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

未治療 FL 患者の化学療法ごとの安全性の概要を表 2.7.4.2.1.7.1-1に示す。

有害事象は，G–B 群及び R–B 群で337/338例（99.7%）及び330/338例（97.6%），G–CHOP 療法群及び R–CHOP 療法群で191/193例（99.0%）及び201/203例（99.0%），G–CVP 療法群及び R–CVP 療法群で61/61例（100.0%）及び56/56例（100.0%）であり，併用療法間で同様であった。

Grade 3以上の有害事象は，G–B 群231/338例（68.3%）及び R–B 群224/338例（66.3%）は両群で同様であった。G–CHOP 療法群170/193例（88.1%）と G–CVP 療法群40/61例（65.6%）は，それぞれ R–CHOP 療法群151/203例（74.4%）と R–CVP 療法群30/56例（53.6%）より発現率が高かった。

死亡に至った有害事象は，G–B 群20/338例（5.9%）及び R–B 群15/338例（4.4%）であり，両群ともに CVP 療法群及び CHOP 療法群（1.6%～2.0%の範囲）よりも高かった。

重篤な有害事象は，いずれの併用療法においても G–化学療法群が R–化学療法群よりも高かった。G–B 群171/338例（50.6%）及び R–B 群155/338例（45.9%），G–CHOP 療法群74/193例（38.3%）及び R–CHOP 療法群64/203例（31.5%），G–CVP 療法群26/61例（42.6%）及び R–CVP 療法群19/56例（33.9%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–B 群27/338例（8.0%）及び R–B 群21/338例（6.2%），G–CHOP 療法群12/193例（6.2%）及び R–CHOP 療法群12/203例（5.9%），G–CVP 療法群2/61例（3.3%）及び R–CVP 療法群3/56例（5.4%）で，本剤，リツキシマブのいずれの併用療法でも同様であった。

表 2.7.4.2.1.7.1-1　併用した化学療法ごとの安全性の概要（B021223試験，未治療 FL 患者）

	G–B 療法群	G–CHOP 療法群	G–CVP 療法群	R–B 療法群	R–CHOP 療法群	R–CVP 療法群
例数	n = 338	n = 193	n = 61	n = 338	n = 203	n = 56
有害事象	337 (99.7%)	191 (99.0%)	61 (100.0%)	330 (97.6%)	201 (99.0%)	56 (100.0%)
死亡	26 (7.7%)	7 (3.6%)	2 (3.3%)	32 (9.5%)	9 (4.4%)	5 (8.9%)
死亡に至った有害事象	20 (5.9%)	3 (1.6%)	1 (1.6%)	15 (4.4%)	4 (2.0%)	1 (1.8%)
Grade 3以上の有害事象	231 (68.3%)	170 (88.1%)	40 (65.6%)	224 (66.3%)	151 (74.4%)	30 (53.6%)
重篤な有害事象	171 (50.6%)	74 (38.3%)	26 (42.6%)	155 (45.9%)	64 (31.5%)	19 (33.9%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	27 (8.0%)	12 (6.2%)	2 (3.3%)	21 (6.2%)	12 (5.9%)	3 (5.4%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	81 (24.0%)	51 (26.4%)	17 (27.9%)	68 (20.1%)	44 (21.7%)	10 (17.9%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	52 (15.4%)	31 (16.1%)	11 (18.0%)	46 (13.6%)	30 (14.8%)	9 (16.1%)
因果関係が否定できない有害事象	317 (93.8%)	183 (94.8%)	61 (100.0%)	304 (89.9%)	192 (94.6%)	51 (91.1%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象	38 (11.2%)	23 (11.9%)	11 (18.0%)	30 (8.9%)	27 (13.3%)	8 (14.3%)

[5.3.5.1-1-1 Table 67を改変]

2.7.4.2.1.8 日本人患者の安全性

国内第 I 相臨床試験 JO21900試験では，リツキシマブを含む治療後に再発あるいは抵抗性を示した NHL を対象として，本剤の日本人に対する静脈投与時の安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び有効性を検討した。本剤の安全性プロファイルは，海外で実施された第 I/II 相臨床試験（BO20999試験）と同様であり，本剤を単剤投与した場合，200 mg から2000 mg までの日本人での忍容性は良好であることが確認され，また，PK は海外と同様であることが確認された。

国際共同第 III 相試験 BO21223試験及び BO21005試験の日本人部分集団解析報告書を，5.3.5.1-2及び5.3.5.4-5に示した。

国際共同第 III 相試験 BO21223試験，BO21005試験の安全性対象集団と BO21223試験，BO21005試験の日本人患者集団，JO29737試験の安全性解析対象集団及びの安全性の結果概要を表 2.7.4.2.1.8-1に示し，いずれかの群において30%以上認められた有害事象を Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.8-2に示す。

有害事象，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，死亡，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象，因果関係の否定できない有害事象の発現率は，BO21223試験，BO21005試験の安全性対象集団と BO21223試験，BO21005試験及び JO29737試験の日本人集団との間に違いは認められなかった。

また，発現率10%以上の Grade 3以上の有害事象として，本剤投与群で好中球減少症，白血球減少症及び発熱性好中球減少症が高頻度で認められる傾向も，全集団と日本人の集団の間で同様であった。

BO21223試験の未治療 FL 患者において，日本人集団と日本人以外集団のいずれかの群で30%以上認められた有害事象及び Grade 3以上の有害事象の発現率を表 2.7.4.2.1.8-3に示す。G–化学療法群で，日本人以外の集団に比べて日本人集団で20%以上高く認められた有害事象は，日本人集団及び日本人以外集団でそれぞれ，好中球減少症60/65例（92.3%）及び229/530例（43.2%），便秘45/65例（69.2%）及び165/530例（31.1%），脱毛症38/65例（58.5%）及び42/530例（7.9%），末梢性感覚ニューロパチー31/65例（47.7%）及び18/530例（3.4%），鼻咽頭炎27/65例（41.5%）及び75/530例（14.2%），不眠症22/65例（33.8%）及び64/530例（12.1%），口内炎21/65例（32.3%）及び29/530例（5.5%）であった。また，G–化学療法群で，日本人以外の集団に比べて日本人集団で20%以上高く認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症で，日本人集団及び日本人以外集団でそれぞれ59/65例（90.8%）及び202/530例（38.1%）であった。好中球減少症は R–化学療法群においても日本人集団で46/58例（79.3%）と，日本人以外集団180/539例（33.4%）に比べて高い傾向を示した。しかしながら死亡に至った好中球減少症は G–化学療法群，R–化学療法群のいずれにおいても認められず，重篤な好中球減少症は，G–化学療法群4/65例（6.2%），R–化学療法群2/58例（3.4%）であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，G–化学療法群2/65例（3.3%），R–化学療法群1/58例（2.2%）と低い発現率であった。

表 2.7.4.2.1.8-1　BO21223試験，BO21005試験及び JO29737試験の安全性関連情報の概要（日本人集団と全集団）

試験	BO21223試験								JO29737試験	BO21005試験（参考）			
組織型	iNHL				FL				NHL	DLBCL			
集団	全集団		日本人集団		全集団		日本人集団		日本人集団	全集団		日本人集団	
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 698)	R–化学療法群 (n = 692)	G–化学療法群 (n = 68)	R–化学療法群 (n = 61)	G–化学療法群 (n = 595)	R–化学療法群 (n = 597)	G–化学療法群 (n = 65)	R–化学療法群 (n = 58)	G–CHOP 療法群 (n = 35)	G–CHOP 療法群 (n = 704)	R–CHOP 療法群 (n = 703)	G–CHOP 療法群 (n = 49)	R–CHOP 療法群 (n = 61)
有害事象	695 (99.6%)	682 (98.6%)	68 (100.0%)	61 (100.0%)	592 (99.5%)	587 (98.3%)	65 (100.0%)	58 (100.0%)	35 (100.0%)	687 (97.6%)	667 (94.9%)	49 (100.0%)	61 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	528 (75.6%)	483 (69.8%)	65 (95.6%)	55 (90.2%)	444 (74.6%)	405 (67.8%)	63 (96.9%)	52 (89.7%)	30 (85.7%)	519 (73.7%)	455 (64.7%)	45 (91.8%)	58 (95.1%)
死亡に至った有害事象	36 (5.2%)	26 (3.8%)	1 (1.5%)	0	24 (4.0%)	20 (3.4%)	1 (1.5%)	0	0	41 (5.8%)	30 (4.3%)	0	1 (1.6%)
死亡	50 (7.2%)	63 (9.1%)	2 (2.9%)	1 (1.6%)	35 (5.9%)	46 (7.7%)	2 (3.1%)	1 (1.7%)	0	126 (17.9%)	122 (17.4%)	8 (16.3%)	6 (9.8%)
重篤な有害事象	340 (48.7%)	286 (41.3%)	23 (33.8%)	14 (23.0%)	274 (46.1%)	238 (39.9%)	23 (35.4%)	13 (22.4%)	9 (25.7%)	300 (42.6%)	264 (37.6%)	18 (36.7%)	21 (34.4%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	125 (17.9%)	104 (15.0%)	11 (16.2%)	11 (18.0%)	97 (16.3%)	85 (14.2%)	11 (16.9%)	11 (19.0%)	3 (8.6%)	84 (11.9%)	60 (8.5%)	5 (10.2%)	6 (9.8%)
因果関係が否定できない有害事象	663 (95.0%)	634 (91.6%)	68 (100.0%)	61 (100.0%)	564 (94.8%)	547 (91.6%)	65 (100.0%)	58 (100.0%)	35 (100.0%)	639 (90.8%)	596 (84.8%)	49 (100.0%)	61 (100.0%)

[5.3.5.1-1-1 Table 73，5.3.5.1-2 t_ae_osafe_emerge_JP_223_SE，5.3.5.1-1-1 Table 40，5.3.5.1-2 t_ae_osafe_emerge_foly_JP_223_SE，5.3.3.2-2 表 12.3.1-1，表 12.3.2.2-1，表 12.4.1.2-1，表 12.4.1.3-1，5.3.5.4-4 t_ae_osafe_emerge_005_SE，5.3.5.4-5 t_ae_osafe_emerge_jpn_005_SE を改変]

表 2.7.4.2.1.8-2　BO21223試験，BO21005試験及び JO29737試験のいずれかの群において30%以上発現が認められた有害事象

試験	BO21223試験								JO29737試験	BO21005試験（参考）			
組織型	iNHL				FL				NHL	DLBCL			
集団	日本人以外集団		日本人集団		日本人以外集団		日本人集団		日本人	全集団		日本人集団	
投与群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–化学療法群	R–化学療法群	G–CHOP療法群	G–CHOP療法群	R–CHOP療法群	G–CHOP療法群	R–CHOP療法群
例数	(n = 630)	(n = 631)	(n = 68)	(n = 61)	(n = 530)	(n = 539)	(n = 65)	(n =58)	(n =35)	(n = 704)	(n = 703)	(n = 49)	(n = 61)
好中球減少症	274 (43.5%)	249 (39.5%)	62 (91.2%)	49 (80.3%)	229 (43.2%)	214 (39.7%)	60 (92.3%)	46 (79.3%)	14 (40.0%)	340 (48.3%)	286 (40.7%)	40 (81.6%)	58 (95.1%)
注入に伴う反応	378 (60.0%)	301 (47.7%)	48 (70.6%)	38 (62.3%)	306 (57.7%)	256 (47.5%)	45 (69.2%)	36 (62.1%)	17 (48.6%)	254 (36.1%)	165 (23.5%)	19 (38.8%)	19 (31.1%)
便秘	193 (30.6%)	168 (26.6%)	47 (69.1%)	37 (60.7%)	165 (31.1%)	152 (28.2%)	45 (69.2%)	36 (62.1%)	15 (42.9%)	165 (23.4%)	172 (24.5%)	29 (59.2%)	38 (62.3%)
脱毛症	47 (7.5%)	41 (6.5%)	41 (60.3%)	34 (55.7%)	42 (7.9%)	36 (6.7%)	38 (58.5%)	32 (55.2%)	10 (28.6%)	145 (20.6%)	142 (20.2%)	33 (67.3%)	41 (67.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	22 (3.5%)	14 (2.2%)	33 (48.5%)	33 (54.1%)	18 (3.4%)	12 (2.2%)	31 (47.7%)	30 (51.7%)	17 (48.6%)	54 (7.7%)	57 (8.1%)	19 (38.8%)	25 (41.0%)
悪心	298 (47.3%)	274 (43.4%)	32 (47.1%)	39 (63.9%)	250 (47.2%)	242 (44.9%)	29 (44.6%)	36 (62.1%)	17 (48.6%)	207 (29.4%)	199 (28.3%)	22 (44.9%)	33 (54.1%)
発熱	180 (28.6%)	130 (20.6%)	29 (42.6%)	26 (42.6%)	135 (25.5%)	104 (19.3%)	29 (44.6%)	23 (39.7%)	12 (34.3%)	142 (20.2%)	83 (11.8%)	12 (24.5%)	10 (16.4%)
鼻咽頭炎	89 (14.1%)	93 (14.7%)	28 (41.2%)	27 (44.3%)	75 (14.2%)	85 (15.8%)	27 (41.5%)	24 (41.4%)	3 (8.6%)	26 (3.7%)	24 (3.4%)	1 (2.0%)	2 (3.3%)
不眠症	80 (12.7%)	59 (9.4%)	24 (35.3%)	19 (31.1%)	64 (12.1%)	52 (9.6%)	22 (33.8%)	19 (32.8%)	8 (22.9%)	76 (10.8%)	58 (8.3%)	10 (20.4%)	13 (21.3%)
口内炎	33 (5.2%)	31 (4.9%)	21 (30.9%)	19 (31.1%)	29 (5.5%)	28 (5.2%)	21 (32.3%)	18 (31.0%)	6 (17.1%)	45 (6.4%)	63 (9.0%)	13 (26.5%)	24 (39.3%)
食欲減退	68 (10.8%)	53 (8.4%)	19 (27.9%)	24 (39.3%)	50 (9.4%)	51 (9.5%)	19 (29.2%)	23 (39.7%)	9 (25.7%)	97 (13.8%)	71 (10.1%)	17 (34.7%)	16 (26.2%)
背部痛	80 (12.7%)	92 (14.6%)	16 (23.5%)	18 (29.5%)	64 (12.1%)	78 (14.5%)	15 (23.1%)	18 (31.0%)	4 (11.4%)	59 (8.4%)	43 (6.1%)	7 (14.3%)	5 (8.2%)
疲労	250 (39.7%)	229 (36.3%)	9 (13.2%)	18 (29.5%)	205 (38.7%)	202 (37.5%)	9 (13.8%)	16 (27.6%)	1 (2.9%)	137 (19.5%)	123 (17.5%)	5 (10.2%)	3 (9.3%)
味覚異常	40 (6.3%)	40 (6.3%)	20 (29.4%)	15 (24.6%)	30 (5.7%)	35 (6.5%)	19 (29.2%)	14 (24.1%)	11 (31.4%)	44 (6.3%)	37 (5.3%)	17 (34.7%)	16 (26.2%)
発熱性好中球減少症	35 (5.6%)	31 (4.9%)	13 (19.1%)	8 (13.1%)	30 (5.7%)	23 (4.3%)	13 (20.0%)	6 (10.3%)	6 (17.1%)	127 (18.0%)	108 (15.4%)	22 (44.9%)	23 (37.7%)
末梢性ニューロパチー	39 (6.2%)	40 (6.3%)	10 (14.7%)	9 (14.8%)	34 (6.4%)	33 (6.1%)	10 (15.4%)	9 (15.5%)	17 (48.6%)	88 (12.5%)	89 (12.7%)	15 (30.6%)	14 (23.0%)

[5.3.5.1-2 saerace_223_SE，saerace_foly_223_SE，5.3.3.2-2 Table 15.3-10，5.3.5.4-4 t_ae_byterm_emerge_005_SE，5.3.5.4-5 t_ae_byterm_emerge_jpn_005_SE を改変]

表 2.7.4.2.1.8-3　いずれかの群において10%以上発現が認められた Grade 3以上の有害事象（日本人集団と全集団）

	BO21223試験								JO29737試験	BO21005試験（参考）			
組織型	iNHL				FL				NHL	DLBCL			
	日本人以外集団		日本人集団		日本人以外集団		日本人集団		日本人集団	全集団		日本人集団	
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 630)	R–化学療法群 (n = 631)	G–化学療法群 (n = 68)	R–化学療法群 (n = 61)	G–化学療法群 (n = 530)	R–化学療法群 (n = 539)	G–化学療法群 (n = 65)	R–化学療法群 (n = 58)	G–CHOP 療法群 (n = 35)	G–CHOP 療法群 (n = 704)	R–CHOP 療法群 (n = 703)	G–CHOP 療法群 (n = 49)	R–CHOP 療法群 (n = 61)
好中球減少症	246 (39.0%)	213 (33.8%)	61 (89.7%)	49 (80.3%)	202 (38.1%)	180 (33.4%)	59 (90.8%)	46 (79.3%)	14 (40.0%)	325 (46.2%)	268 (38.1%)	40 (81.6%)	57 (93.4%)
白血球減少症	41 (6.5%)	51 (8.1%)	15 (22.1%)	8 (13.1%)	37 (7.0%)	43 (8.0%)	14 (21.5%)	7 (12.1%)	5 (14.3%)	96 (13.6%)	71 (10.1%)	6 (12.2%)	8 (13.1%)
発熱性好中球減少症	32 (5.1%)	30 (4.8%)	13 (19.1%)	8 (13.1%)	28 (5.3%)	23 (4.3%)	13 (20.0%)	6 (10.3%)	6 (17.1%)	122 (17.3%)	107 (15.2%)	22 (44.9%)	23 (37.7%)
貧血	23 (3.7%)	11 (1.7%)	6 (8.8%)	4 (6.6%)	18 (3.4%)	9 (1.7%)	6 (9.2%)	4 (6.9%)	1 (2.9%)	51 (7.2%)	53 (7.5%)	5 (10.2%)	10 (16.4%)

[5.3.5.1-2　saerace_223_SE，　5.3.5.1-1-1　t_ae_byterm_emerge_gr345_foly_223_SE，　5.3.5.1-2　t_ae_byterm_emerge_gr345_foly_JP_223_SE，　5.3.3.2-2　表　12.3.2.2-1，　5.3.5.4-5　aerelp2g3_005_SE，t_ae_byterm_emerge_gr345_jpn_005_SE，5.3.5.4-4 t_ae_bygrade_emerge_005_SE を改変]

2.7.4.2.1.9　未治療患者と再発・治療抵抗性患者の安全性

未治療患者を対象とした BO21223試験の FL 患者とリツキシマブ治療抵抗性患者を対象とした GAO4753g 試験の FL 患者安全性関連情報の概要を表 2.7.4.2.1.9-1に示す。BO21223試験の未治療 FL 患者集団の G–B 療法群と GAO4753g 試験の治療抵抗性 FL 患者集団の G–B 療法群において有害事象，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，死亡に至った有害事象，死亡，重篤な有害事象，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象，因果関係の否定できない有害事象の発現率は同様であった。

また，いずれかの集団で発現率30%以上の全 Grade 及び Grade 3以上の有害事象（BO21223試験と GAO4753g 試験の比較）を表 2.7.4.2.1.9-2示す。注入に伴う反応，悪心，好中球減少症，疲労及び便秘は，BO21223試験の G–B 療法群と GAO4753g 試験の G–B 療法群で，全 Grade 及び Grade 3以上のいずれの発現率も，同様であった。

本剤投与前の治療の有無にかかわらず，G–B 療法群では同様の安全性の傾向を示し，前治療の違いによって新たに見出された特筆すべき安全性の徴候は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.9-1　安全性関連情報の概要（BO21223試験と GAO4753g 試験の比較）

試験	BO21223試験		GAO4753g 試験
投与群（例数）	G–化学療法群 (n = 595)	G–B 療法群 (n = 338)	G–B 療法群 (n = 155)
組織型	FL 患者	FL 患者	FL 患者
有害事象	592 (99.5%)	337 (99.7%)	154 (99.4%)
因果関係が否定できない有害事象	564 (94.8%)	317 (93.8%)	148 (95.5%)
死亡	35 (5.9%)	26 (7.7%)	25 (16.1%)
死亡に至った有害事象	24 (4.0%)	20 (5.9%)	8 (5.2%)
Grade 3以上の有害事象	444 (74.6%)	231 (68.3%)	102 (65.8%)
重篤な有害事象	274 (46.1%)	171 (50.6%))	54 (34.8%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	97 (16.3%)	38 (11.2%)	21 (13.5%)

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

表 2.7.4.2.1.9-2　いずれかの群で発現率30%以上の全 Grade と Grade 3以上の有害事象（BO21223試験と GAO4753g 試験の比較）

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

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

2.7.4.2.1.10　投与時間短縮投与の安全性

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

本項では，未治療の DLBCL 患者対象の海外第 II 相臨床試験である GAO4915g 試験の SDI 実

施基準に合致した患者75例及び NHL 患者対象の国内第 II 相臨床試験である JO29737試験の SDI 実施患者35例と，iNHL 患者対象の国際第 III 相臨床試験である BO21223試験の RI を行った G–化学療法群の患者698例の結果を基に，RI と SDI の安全性プロファイルの違いを評価した。なお，GAO4915g 試験概要は2.7.6.1.5に示した。

2.7.4.2.1.10.1 GAO4915g 試験（GATHER 試験）

GAO4915g 試験では，RI での安全性が最初の20例の安全性データから確認された後，SDI での投与基準に合致した被験者（サイクル1の Day 1，8及び15の通常速度での本剤の投与中に Grade 3以上の infusion reaction 関連の有害事象が発現せず，サイクル2 Day 1の本剤の投与前に末梢血中リンパ球数が5000/μL 未満であった被験者）に対し SDI 投与した。RI の安全性が確認された後に，5例を対象として120分間の SDI を行い，その後，各サイクル2～8に本薬の90分間の SDI を行い，IRR 発現や重症度に及ぼす影響を検討した。1回でも4.5時間（標準時間）投与を行った（RI）患者は100例，1回でも120分投与を行った（SDI 120）患者は5例，1回でも90分投与を行った（SDI 90）患者は70例で，それぞれの投与時の IRR 発現率と重症度を表 2.7.4.2.1.10.1-1に示す。また，RI 投与時，SDI 120投与時及び SDI 90投与時の IRR の要約を，表 2.7.4.7.6.1-1，表 2.7.4.7.6.1-2及び表 2.7.4.7.6.1-3に示した。

IRR は，RI 投与時に68/100例（68.0%），SDI 120投与時に1/5例（20.0%），SDI 90投与時に5/70例（7.1%）に認められた。いずれの投与方法においても，IRR は最初の投与時に最も多く発現した。重篤な有害事象は認められなかった。GAO4915g 試験において，投与時間の短縮による IRR の発現上昇や発現した IRR の重症化は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.10.1-1 RI 及び SDI 時の重症度別 IRR 発現例数（発現率）（GAO4915g，DLBCL 患者）

	RI 投与時（n = 100）	SDI 120投与時（n = 5）	SDI 90投与時（n = 70）
IRR	68 (68.0%)	1 (20.0%)	5 (7.1%)
Grade 1の IRR	17 (17.0%)	1 (20.0%)	3 (4.3%)
Grade 2の IRR	46 (46.0%)	0	2 (2.9%)
Grade 3の IRR	4 (4.0%)	0	0
Grade 4の IRR	1 (1.0%)	0	0
Grade 5の IRR	0	0	0
重篤な有害事象の IRR	2 (2.0%)	0	0
投与中止に至った IRR	0	0	0

[5.3.5.2-1 staespecial_rel24SI2_SI_324_SE，5.3.5.2-1 staespecial_rel24S12_SDI120_324_SE，5.3.5.2-1 staespecial_rel24S92_SDI90_324_SE を改変]

2.7.4.2.1.10.2 JO29737試験（GATS 試験）

JO29737試験では，SDI 移行例のサイクル2における Grade 3以上の IRR の発現割合を用いて本剤の SDI の忍容性を検討した。事前分布として GAO4915g 試験の情報を利用して推定した SDI 移行例におけるサイクル2中の Grade 3以上の IRR 発現確率の真値が5%を超える確率の要約を表 2.7.4.2.1.10.2-1に示す。SDI 移行例のサイクル2において Grade 3以上の IRR の発現は認められず，サイクル2中の Grade 3以上の IRR 発現確率の真値が5%を超える確率は推定不能であった。また，本推定を補足するために，事前分布として無情報事前分布を利用した推定も実施した。事前分布に無情報事前分布を利用して推定した SDI 移行例におけるサイクル2中の Grade 3以上の IRR 発現確率の真値が5%を超える確率は0.05%であった。

表 2.7.4.2.1.10.2-1　事前分布として GAO4915g 試験の情報を利用して推定した SDI 移行例におけるサイクル2中の Grade 3以上の IRR 発現確率の真値が5%を超える確率の要約（JO29737，未治療 NHL 患者）

Posterior Probability of >=Grade 3 Infusion Related Reaction Occurred in Cycle 2 with the Informative Prior Distribution
Protocol(s): JO29737
Analysis: SDI in Cycle 2 Population

	G-CHOP (N=31)
Pts. Who experienced >= Grade 3 infusion related reaction	0
Posterior mean and 95% credible interval	0.0 [-; -]
Pr {Prob. of >= Grade 3 infusion related reaction in C2 >= 5% }	-

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/tirc2bp.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/tirc2bp_s2.out
14JUN2016 18:29　Page 1 of 1

[5.3.3.2-2 表 12.2-1を再掲]

2.7.4.2.1.10.3　GAO4915g 試験と JO29737試験の比較

GAO4915g 試験において，SDI 実施予定例75例（SDI 120群5例，SDI 90群70例）と，JO29737試験の SDI 実施例33例のいずれかの群において20%以上発現した Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.10.3-1に示す。なお，GAO4915g は DLBCL 患者対象の試験であるため，JO29737試験の DLBCL 患者，FL/MZL 患者ごとの事象も同一表内に示す。

いずれの試験のいずれの集団においても，好中球減少に関連する事象が多く発現しており，試験間，組織型間で有害事象の発現傾向に違いは認められなかった。

表 2.7.4.2.1.10.3-1　いずれかの群において20%以上発現した Grade 3以上の有害事象（GAO4915g 試験と JO29737試験の SDI 投与患者対象）

	GAO4915g 試験		JO29737試験		
組織型	DLBCL	DLBCL	NHL	DLBCL	FL/MZL
	全体	SDI 実施予定例	全体	SDI 実施例	SDI 実施例
群	G-CHOP 療法群 (n = 100)	G-CHOP 療法群 (n = 75)	G-CHOP 療法群 (n = 35)	G-CHOP 療法群 (n = 19)	G-CHOP 群 (n = 14)
好中球減少症	41 (41.0%)	33 (44.0%)	14 (40.0%)	8 (42.1%)	6 (42.9%)
発熱性好中球減少症	16 (16.0%)	14 (18.7%)	6 (17.1%)	4 (21.1%)	4 (28.6%)
好中球数減少	-	-	9 (25.7%)	4 (21.1%)	1 (7.1%)

[5.3.5.3-1 aerelp10_915_SE，5.3.5.3-1 p696を改変]

2.7.4.2.1.10.4　SDI 群と RI 群の比較

SDI 群として，GAO4915g 試験の SDI 実施予定症例75例と JO29737試験の SDI 実施例33例の安全性情報を統合し，SDI 群と，RI 実施試験であった BO21223試験の安全性解析対象集団698例（RI 群）の比較を行った。GAO4915g 試験の SDI 実施予定症例及び JO29737試験の SDI 実施例の患者背景は5.3.5.3-1 dmt01_915_SDI_SE，5.3.5.3-1 dmt01_915_RI_SE 及び5.3.5.3-1 Demographic Data に示した。

GAO4915g の RI 時と SDI 時の IRR の要約を表 2.7.4.7.6.1-1~表 2.7.4.7.6.1-3に示した。また，JO29737試験のサイクル別の IRR の要約を表 2.7.4.7.6.2-2及び表 2.7.4.7.6.2-3に示した。

いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.10.4-1に示す。有害事象は，SDI 群及び RI 群で，それぞれ，110/110例（100.0%）及び682/698例（97.7%）に認められた。いずれかの群で40%以上認められた有害事象は，SDI 群及び RI 群で，それぞれ，注入に伴う反応60/110例（54.5%）及び415/698例（59.5%），好中球減少症47/110例（42.7%）

及び287/698例（41.1%），悪心61/110例（55.5%）及び319/698例（45.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.10.4-1　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別の有害事象
（BO21223試験［RI 集団］，JO29737試験 ＋ GA04915g 試験［SDI 集団］）

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

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
Total	682 (97.7%)	110 (100.0%)	645 (92.4%)	108 (98.2%)
注入に伴う反応	415 (59.5%)	60 (54.5%)	415 (59.5%)	59 (53.6%)
悪心	319 (45.7%)	61 (55.5%)	295 (42.3%)	49 (44.5%)
好中球減少症	287 (41.1%)	47 (42.7%)	274 (39.3%)	43 (39.1%)
疲労	232 (33.2%)	38 (34.5%)	186 (26.6%)	32 (29.1%)
便秘	224 (32.1%)	35 (31.8%)	131 (18.8%)	25 (22.7%)
発熱	181 (25.9%)	28 (25.5%)	138 (19.8%)	21 (19.1%)
嘔吐	141 (20.2%)	28 (25.5%)	117 (16.8%)	22 (20.0%)
下痢	139 (19.9%)	28 (25.5%)	73 (10.5%)	17 (15.5%)
悪寒	119 (17.0%)	30 (27.3%)	113 (16.2%)	30 (27.3%)
頭痛	117 (16.8%)	17 (15.5%)	68 (9.7%)	9 (8.2%)
咳嗽	102 (14.6%)	14 (12.7%)	29 (4.2%)	4 (3.6%)
発疹	100 (14.3%)	6 (5.5%)	64 (9.2%)	1 (0.9%)
呼吸困難	99 (14.2%)	27 (24.5%)	70 (10.0%)	14 (12.7%)
不眠症	85 (12.2%)	18 (16.4%)	37 (5.3%)	11 (10.0%)
脱毛症	84 (12.0%)	43 (39.1%)	82 (11.7%)	42 (38.2%)
血小板減少症	80 (11.5%)	6 (5.5%)	70 (10.0%)	6 (5.5%)
食欲減退	77 (11.0%)	26 (23.6%)	64 (9.2%)	22 (20.0%)
そう痒症	75 (10.7%)	6 (5.5%)	47 (6.7%)	3 (2.7%)
口腔咽頭痛	61 (8.7%)	11 (10.0%)	30 (4.3%)	5 (4.5%)
背部痛	60 (8.6%)	13 (11.8%)	14 (2.0%)	1 (0.9%)
貧血	59 (8.5%)	17 (15.5%)	47 (6.7%)	12 (10.9%)
味覚異常	58 (8.3%)	18 (16.4%)	54 (7.7%)	17 (15.5%)
腹痛	57 (8.2%)	11 (10.0%)	26 (3.7%)	4 (3.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	55 (7.9%)	22 (20.0%)	48 (6.9%)	22 (20.0%)
浮動性めまい	48 (6.9%)	14 (12.7%)	25 (3.6%)	8 (7.3%)
口内炎	47 (6.7%)	18 (16.4%)	42 (6.0%)	16 (14.5%)
末梢性ニューロパチー	46 (6.6%)	25 (22.7%)	43 (6.2%)	24 (21.8%)
低血圧	40 (5.7%)	12 (10.9%)	36 (5.2%)	8 (7.3%)
発熱性好中球減少症	34 (4.9%)	20 (18.2%)	29 (4.2%)	17 (15.5%)
低カリウム血症	34 (4.9%)	11 (10.0%)	12 (1.7%)	2 (1.8%)
体重減少	25 (3.6%)	12 (10.9%)	14 (2.0%)	9 (8.2%)
骨痛	23 (3.3%)	12 (10.9%)	1 (0.1%)	0
脱水	11 (1.6%)	13 (11.8%)	4 (0.6%)	9 (8.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g)，4.0(BO21223, JO29737)

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

[5.3.5.3-1 aerelp10_ia2_ind_SE を再掲]

いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象を表 2.7.4.2.1.10.4-2に示す。Grade 3以上の有害事象は，SDI 群及び RI 群で，それぞれ，81/110例（73.6%）及び429/698例（61.5%）に認められた。いずれかの群で10%以上認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症44/110例（40.0%）及び260/698例（37.2%），発熱性好中球減少症20/110例（18.2%）及び31/698例（4.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.10.4-2　いずれかの群で5%以上認められた Grade 3以上の因果関係別有害事象（BO21223試験［RI 集団］，JO29737試験 ＋ GAO4915g 試験［SDI 集団］）

aerelp5g3_ia2_ind_SE　Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 5% by Relation (BO21223, Induction phase)

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

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

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelp5g3_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelp5g3_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:40　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 aerelp5g3_ia2_ind_SE を再掲]

重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.10.4-3に示した。重篤な有害事象は，SDI 群及び RI 群で，それぞれ，42/110例（38.2%）及び211/698例（30.2%）に認められた。いずれかの群で5%以上認められた重篤な有害事象は，SDI 群及び RI 群で，それぞれ，発熱性好中球減少症15/110例（13.6%）及び21/698例（3.0%），肺炎7/110例（6.4%）及び10/698例（1.4%），注入に伴う反応1/110例（0.9%）及び35/698例（5.0%）であった。

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

表 2.7.4.2.1.10.4-3　因果関係別重篤な有害事象
(BO21223試験 [RI 集団], JO29737試験 ＋ GAO4915g 試験 [SDI 集団])

aerelser_ia2_ind_SE　Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total	211 (30.2%)	42 (38.2%)	139 (19.9%)	30 (27.3%)
感染症および寄生虫症	62 (8.9%)	20 (18.2%)	36 (5.2%)	12 (10.9%)
肺炎	10 (1.4%)	7 (6.4%)	5 (0.7%)	3 (2.7%)
敗血症	8 (1.1%)	2 (1.8%)	5 (0.7%)	2 (1.8%)
肺感染	6 (0.9%)	0	4 (0.6%)	0
下気道感染	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
感染	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
胃腸炎	3 (0.4%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
気管支炎	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
蜂巣炎	2 (0.3%)	3 (2.7%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
帯状疱疹	2 (0.3%)	2 (1.8%)	2 (0.3%)	2 (1.8%)
好中球減少性敗血症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
尿路感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
インフルエンザ	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連感染	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
菌血症	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
腸管膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
ＢＫウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連敗血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
気道感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
好中球減少性感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
歯周炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
食道カンジダ症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
大腸菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
尿路性敗血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ウイルス感染	1 (0.1%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.1%)	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42

aerelser_ia2_ind_SE Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
レジオネラ菌性肺炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.9%)	0	0
腸球菌感染	0	1 (0.9%)	0	0
脳炎	0	1 (0.9%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.9%)	0	0
血液およびリンパ系障害	50 (7.2%)	17 (15.5%)	46 (6.6%)	14 (12.7%)
発熱性好中球減少症	21 (3.0%)	15 (13.6%)	19 (2.7%)	12 (10.9%)
好中球減少症	20 (2.9%)	1 (0.9%)	19 (2.7%)	1 (0.9%)
貧血	5 (0.7%)	1 (0.9%)	5 (0.7%)	1 (0.9%)
血小板減少症	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
白血球減少症	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0
骨髄機能不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (5.9%)	3 (2.7%)	35 (5.0%)	1 (0.9%)
注入に伴う反応	35 (5.0%)	1 (0.9%)	35 (5.0%)	1 (0.9%)
転倒	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
大腿骨骨折	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	0
足骨折	1 (0.1%)	0	0	0
投薬過誤	1 (0.1%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.1%)	0	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (5.2%)	1 (0.9%)	23 (3.3%)	0
発熱	29 (4.2%)	0	17 (2.4%)	0
悪寒	4 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胸部不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
粘膜の炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
注射部位漏出	1 (0.1%)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42

aerelser_ia2_ind_SE Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
胃腸障害	35 (5.0%)	9 (8.2%)	17 (2.4%)	0
下痢	8 (1.1%)	2 (1.8%)	7 (1.0%)	0
腹痛	8 (1.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
悪心	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
嘔吐	5 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
便秘	3 (0.4%)	0	0	0
膵炎	2 (0.3%)	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
イレウス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
消化不良	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胃炎	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	1 (0.1%)	0	0	0
痔核	1 (0.1%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.1%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.1%)	0	0	0
腹水	1 (0.1%)	0	0	0
糞塊	1 (0.1%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	0
下腹部痛	0	1 (0.9%)	0	0
上部消化管出血	0	1 (0.9%)	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.9%)	0	0
直腸出血	0	1 (0.9%)	0	0
腹腔内出血	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42 Page 3 of 7

aerelser_ia2_ind_SE　Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (4.2%)	7 (6.4%)	15 (2.1%)	3 (2.7%)
肺塞栓症	7 (1.0%)	2 (1.8%)	2 (0.3%)	2 (1.8%)
呼吸困難	7 (1.0%)	1 (0.9%)	6 (0.9%)	0
胸水	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
間質性肺疾患	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
肺水腫	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
低酸素症	1 (0.1%)	2 (1.8%)	1 (0.1%)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
気管支痙攣	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸停止	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
咽頭の炎症	1 (0.1%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1%)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	0
鼻出血	1 (0.1%)	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
心臓障害	25 (3.6%)	5 (4.5%)	14 (2.0%)	3 (2.7%)
心房細動	6 (0.9%)	0	1 (0.1%)	0
洞性徐脈	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
頻脈	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0
うっ血性心不全	2 (0.3%)	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)
洞性頻脈	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
不整脈	2 (0.3%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
狭心症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
徐脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
心不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
心原性ショック	1 (0.1%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.1%)	0	0	0
左室機能不全	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
急性心不全	0	1 (0.9%)	0	0
心血管障害	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42

aerelser_ia2_ind_SE　Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
代謝および栄養障害	15 (2.1%)	2 (1.8%)	8 (1.1%)	1 (0.9%)
脱水	3 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.9%)
低ナトリウム血症	3 (0.4%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
腫瘍崩壊症候群	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0
糖尿病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
高カルシウム血症	1 (0.1%)	0	0	0
高血糖	1 (0.1%)	0	0	0
水分過負荷	1 (0.1%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	11 (1.6%)	0	7 (1.0%)	0
低血圧	7 (1.0%)	0	5 (0.7%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
循環虚脱	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	9 (1.3%)	4 (3.6%)	5 (0.7%)	1 (0.9%)
失神	2 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
意識消失	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
嗜眠	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
起立不耐性	1 (0.1%)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.1%)	0	0	0
第７脳神経麻痺	1 (0.1%)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
失神寸前の状態	0	1 (0.9%)	0	0
脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.9%)	0	0
不全片麻痺	0	1 (0.9%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (1.1%)	1 (0.9%)	6 (0.9%)	0
発疹	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
蕁麻疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
斑状出血	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42

aerelser_ia2_ind_SE　Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
肝胆道系障害	5 (0.7%)	0	2 (0.3%)	0
薬物性肝障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
胆石症	1 (0.1%)	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.1%)	0	0	0
精神障害	4 (0.6%)	4 (3.6%)	2 (0.3%)	1 (0.9%)
精神状態変化	1 (0.1%)	2 (1.8%)	0	0
うつ病	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
錯乱状態	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
精神病性障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
自殺企図	0	1 (0.9%)	0	0
譫妄	0	1 (0.9%)	0	0
免疫系障害	4 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
サイトカイン放出症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
アナフィラキシーショック	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.6%)	0	0	0
エストロゲン受容体陽性乳癌	1 (0.1%)	0	0	0
癌疼痛	1 (0.1%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.1%)	0	0	0
聴神経腫	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	2 (1.8%)	0	0
背部痛	1 (0.1%)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.1%)	0	0	0
関節痛	0	1 (0.9%)	0	0
病的骨折	0	1 (0.9%)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.3%)	0	0	0
腎不全	1 (0.1%)	0	0	0
尿管閉塞	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.3%)	0	0	0
外陰腟痛	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42　Page 6 of 7

aerelser_ia2_ind_SE　Serious Adverse Events by Relation (BO21223, Induction phase)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
臨床検査	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
国際標準比増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
白内障	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_ind_SE.out
23JAN2017 3:42　Page 7 of 7

[5.3.5.3-1 aerelser_ia2_ind_SE を再掲]

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

因果関係の否定できない死亡例及び重篤な副作用発現例の叙述は2.7.6.2.2項に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本項では FL 患者を対象患者に含む試験について記載する。

2.7.4.3.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

治験期間中において，両群ともに，血液学的検査の Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常として，ヘモグロビン（減少，上昇），リンパ球数（減少，上昇），好中球数減少，血小板数減少，international normalized ratio（INR）上昇，及び白血球数減少が報告された。Grade 4のリンパ球減少（G–化学療法群30.8%，R–化学療法群19.4%，以下同順），Grade 4の好中球数減少（36.6%，25.9%）及び Grade 4の白血球数減少（16.5%，11.1%）は，G–化学療法群で多く報告される事象だった。

2.7.4.3.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

治験期間中において，両群ともに，血液学的検査の Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常として，CD4+細胞数，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，INR 上昇及び白血球数減少／上昇が報告された。Grade 4の CD4+細胞数減少（G–B 群30.9%，Benda 群20.7%，以下同順），Grade 3/4のリンパ球数減少（93.3%，85.3%）及び Grade 4の好中球数減少（32.0%，21.2%）は，G–B 療法群でより多く報告された。

また，血液生化学検査の Grade 3又は Grade 4の臨床検査値異常としてアルブミン低下，アルカリフォスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，カルシウム減少／増加，クレアチニンクリアランス低下，体表面積（BSA）補正クレアチニンクリアランス低下，クレアチニン上昇，リン低下，カリウム低下／上昇，ナトリウム低下／上昇，ビリルビン上昇，尿酸上昇が報告された。低カルシウム血症（37.6%，25.9%）は G–B 療法群で多く報告されたが，尿酸上昇（15.9%，

40.0%），高カルシウム血症（8.8%，17.8%），クリアチニンクリアランス低下（BSA 補正，66.3%，72.8%）及びクレアチニン上昇（87.1%，92.9%）は Benda 群に比べ，G–B 療法群で報告された頻度が低かった。

2.7.4.3.3 その他の安全性評価試験

2.7.4.3.3.1 未治療患者

2.7.4.3.3.1.1 BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

治験期間を通しての臨床検査値の要約を5.3.5.4-3-2 p201及び5.3.5.4-3-2 p266に，シフトテーブルを5.3.5.4-3-2 p225及び5.3.5.4-3-2 p288に示した。両群ともに，ヘモグロビン減少及び血小板数減少の変化は軽度であり，多くの被験者がベースラインで Grade 0～2であり，治験薬投与後に Grade 3又は4に悪化した被験者はほとんどみられなかった。G–B 療法群では，投与後新たに Grade 3又は4の白血球数減少が18例，Grade 3又は4のリンパ球数減少が41例，Grade 3又は4の好中球数減少が24例みられた。G–CHOP 療法群では，投与後新たに Grade 3又は4の白血球数減少が34例，Grade 3又は4のリンパ球数減少が26例，Grade 3又は4の好中球数減少が37例みられた。

G–B 療法群に比べて，G–CHOP 療法群で Grade 3又は4の好中球数減少の臨床検査値異常が多くみられ，被験者ごとの好中球数減少の発現回数も多かった（5.3.5.4-3-2 Table 32）。発現した好中球数減少の臨床検査値異常のほとんどは一時的なものであり，次回の投与までに回復した。用量変更を要した好中球数減少はほとんど発現しなかった。

G–B 療法群で肝機能検査値異常（Grade 3の AST 増加及び ALT 増加）が1例みられたが，治験薬の用量変更も必要とせず，後遺症なく回復した。両群ともに，その他の生化学的パラメータで臨床的に問題となる変動はみられなかった。

2.7.4.3.3.1.2 JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

臨床検査値の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-52に，臨床検査値異常の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-53に，臨床検査値の平均値の推移を5.3.3.2-2 Figure 15.3-1に示した。SOC が「臨床検査」に分類される有害事象で，重篤な有害事象，治験治療のいずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象及び治験治療のいずれかの薬剤の減量に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与延期に至った有害事象として，好中球数減少が3例，ALT 増加及び AST 増加が各1例に認められた。

2.7.4.3.3.2 再発・治療抵抗性患者

2.7.4.3.3.2.1 BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

治験期間を通しての臨床検査値の要約を G–CHOP 療法群については5.3.5.4-3 p360及び p3388に，G–FC 療法群については5.3.5.4-3 p384及び p3412に示し，シフトテーブルを G–CHOP 療法群については5.3.5.4-3 p1445及び5.3.5.4-3 p1505に，G–FC 療法群については5.3.5.4-3 p1469及び5.3.5.4-3 p1565に示した。

導入投与期間中には両群ともに，ヘモグロビン減少及び血小板数減少の Grade の悪化は1～2段階と軽度であったが，白血球数減少，リンパ球数減少，好中球数減少の Grade は3～4段階の悪化がみられた。両群ともに，用量間でベースラインからの臨床検査値異常の発現率に違いはみられなかった。この結果は，追跡調査期間中も含めたデータカットオフ日までの結果と違いはみられなかった。

治験薬投与に伴い，すべての被験者で B 細胞数は0.04 × 10^9 /L に低下した。データカットオフ時には多くの被験者が維持療法を継続中であり回復はみられず，少数の被験者は一時的に B 細胞数の回復がみられたものの，明確な結論をつけることはできなかった。

導入投与期間中の Grade 3又は4の好中球数減少の臨床検査値異常は，G–CHOP 療法群では3/4以上の被験者が2回以上発現したが（5.3.5.4-3 Table 46），G–FC 療法群ではほとんどの被験

者が1～3回の発現であった（5.3.5.4-3 Table 47）。導入投与期間中にベースラインから Grade 3又は4への好中球数減少を発現した被験者は G–CHOP 療法群では25例（89%；低用量群13例，高用量群12例）であり，G–FC 療法群では26例（93%；低用量群，高用量群各13例）であった。両群ともに用量群間で Grade 3又は4への好中球数減少の発現率に違いはみられなかった。

両群ともに血液化学的パラメータで臨床的に問題となる変動はみられず，Grade 0から Grade 1への悪化が少数の被験者にみられたのみであった。

2.7.4.3.3.2.2 BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

臨床検査値の要約を5.3.5.4-1-3 p761に，シフトテーブルを5.3.5.4-1-3 p786及び5.3.5.4-1-3 p800に示した。

投与期間中に臨床的に問題となる血液系パラメータの変化はみられなかったが，白血球数減少，リンパ球数減少，好中球数減少の発現傾向が示唆された。

ベースラインでは多くの被験者が臨床検査値の Grade が0であった。ベースラインから投与後に Grade 3又は4への悪化がみられた臨床検査値の多くは血液系パラメータであり，特にリンパ球，好中球及び白血球の変化が認められた。iNHL 患者においてベースラインから投与後に Grade 3又は4への悪化がみられた臨床検査値の内訳は，ヘモグロビン減少が1/40例，白血球減少が5例，血小板減少は3例，リンパ球数減少が9例，好中球数減少が5例であった。

生化学的パラメータは Grade 0，1，2から Grade 3又は4への悪化はほとんどみられなかった。iNHL 患者においてベースラインから投与後に Grade 3又は4への悪化がみられた臨床検査値の内訳は，Grade 0から Grade 3への ALT 増加が1例，Grade 0から Grade 3へのカルシウム低下が1例であった。

2.7.4.3.3.2.3 JO21900試験：再発・治療抵抗性 NHL 患者

治験期間を通しての臨床検査値の要約を5.3.3.2-1 表 15.3.4-1に，シフトテーブルを5.3.3.2-1表 15.3.4-2に，臨床検査値の Grade の要約を5.3.3.2-1 表 15.3.4-3に示した。また，患者ごと及びコホートごとの臨床検査値の推移を5.3.3.2-1 図 15.3.4-1～14に示した。

フォローアップ期間を含む各コホートの好中球数の平均値の推移を5.3.3.2-1 図 12.4.2.1-1に示した。いずれのコホートでも，初回投与後に好中球数は減少し，その後増減を繰り返しながら，投与前に近い値にゆるやかに回復する傾向が認められた。

本治験では，重篤な有害事象とみなされた臨床検査値異常は認められなかった。

好中球数減少により投与を延期した被験者が，コホート2で1例（被験者識別番号：23002，Grade 4），コホート4で1例（被験者識別番号：43004，Grade 3）認められた。いずれの被験者もサイクル3投与開始前に好中球数減少を発現したため本剤の投与を延期し，無治療にて経過を観察したが，2週間経過しても Grade 2に回復しなかったため，プロトコール基準に従い投与を中止した。被験者識別番号23002及び43004の好中球数の経時的変化をそれぞれ，5.3.3.2-1 図 12.4.2.3-1及び5.3.3.2-1 図 12.4.2.3-2に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では，本項では FL 患者を対象患者に含む試験について，バイタルサイン（血圧，心拍数及び体温）及び ECOG PS，抗治療薬抗体について記載する。

2.7.4.4.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

ベースラインから治験薬投与後へのバイタルサインの変化の要約を5.3.5.1-1-1 p4300に示した。

G–化学療法群，R–化学療法群ともに，治療期間を通して，バイタルサインのすべての項目で，臨床的に問題となる変動は，認められなかった。

ECOG PS の変化の要約を5.3.5.1-1-1 p4294に示した。導入療法期間と維持療法期間において，いずれの群も ECOG PS の大きな変化は認められなかった。

ヒト抗ヒト抗体（HAHA）の要約を5.3.5.1-1-1 p4298に示した。G–化学療法群の患者25例（5.1%）がベースライン時に HAHA 陽性と判定されたが，いずれの患者も本剤投与歴がなかったことから，ベースライン時の HAHA 陽性の判定は偽陽性と考えられた。本剤投与後に HAHA 陽性と判定された患者はいなかった。

2.7.4.4.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

ベースラインから治験薬投与後へのバイタルサインの変化の要約を5.3.5.1-3 p2311に示した。Benda 群，G–B 療法群ともに，治療期間を通してバイタルサインの臨床的に問題となる変動は，認められなかった。

ベースラインから治験薬投与後への ECOG PS の変化の要約を5.3.5.1-3 p2108に示した。両群とも ECOG PS の大きな変化は認められなかった。

HAHA の要約を5.3.5.1-3 p2111に示した。G–Benda 群の患者2例（1.1%）がベースライン時に HAHA 陽性と判定され，2例とも同日に infusion reaction が認められたが，2例とも本剤投与歴がなかったことからベースライン時の HAHA 陽性の判定は偽陽性と考えられた。本薬投与後に HAHA 陽性と判定された患者はいなかった。

2.7.4.4.3 その他の安全性評価試験

2.7.4.4.3.1 未治療患者

2.7.4.4.3.1.1 BO21000試験（GAUDI 試験）：未治療 FL 患者

バイタルサインの要約を5.3.5.4-3-2 p3239に，ECOG PS の要約を5.3.5.4-3-2 p4849に，HAHA の結果を5.3.5.4-3-2 p424に示した。

両群ともに，バイタルサインのすべての項目で臨床的に問題となる変動は認められず，また，ECOG PS の大きな変化も認められなかった。

G–Benda 群1例，G–CHOP 療法群2例がベースライン時に検出限界より高値が認められた，いずれの患者も本剤投与歴がなかったことから，ベースライン時の HAHA 陽性の判定は偽陽性と考えられた。本剤投与後に検出可能な HAHA 値を認められた患者はいなかった。

2.7.4.4.3.1.2 JO29737試験（GATS 試験）：未治療 NHL 患者

バイタルサイン（体重，体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数）とベースラインからの変化量の要約を5.3.3.2-2 Table 15.3-55に，バイタルサイン（体重，体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数）の平均値の推移を5.3.3.2-2 Figure 15.3-7に，被験者ごとのバイタルサイン（体重，体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数）の推移を5.3.3.2-2 Figure 15.3-8に，サイクル別の被験者ごとのバイタルサイン（体重，体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数）の推移を5.3.3.2-2 Figure 15.3-9に示した。試験期間を通じてバイタルサインの臨床的に問題となる変動は，認められなかった。また，ECOG PS のベースラインから治療開始後のシフトテーブルを5.3.3.2-2 Table 15.3-56に示した。治療開始前後で ECOG PS の大きな変化は認められなかった。

2.7.4.4.3.2 再発・治療抵抗性患者

2.7.4.4.3.2.1 BO21000試験（GAUDI 試験）：再発・治療抵抗性 FL 患者

バイタルサインの要約を5.3.5.4-3-1 p3964及び p4806に，ECOG PS の要約を5.3.5.4-3-1 p3798及び p3899に，HAHA の結果を5.3.5.4-3-1 p3736及び p3739に示した。

両群ともに，バイタルサインのすべての項目で臨床的に問題となる変動は認められず，また，ECOG PS の大きな変化も認められなかった。

G–Benda 群1例，G–CHOP 療法群2例がベースライン時に検出限界より高値が認められた，い

ずれの患者も本剤投与歴がなかったことから，ベースライン時の HAHA 陽性の判定は偽陽性と考えられた。本剤投与後に検出可能な HAHA 値を認められた患者はいなかった。

2.7.4.4.3.2.2 BO20999試験（GAUGUIN 試験）：第 II 相試験部分，再発・治療抵抗性 iNHL 患者

バイタルサインの要約を5.3.5.4-1-3 p858，5.3.5.4-1-3 p909に示した。また，試験終了時の解析結果を5.3.5.4-1-4 p180に示した。

投与期間及び追跡調査期間を通してベースラインからのバイタルサインの変動は小さく，臨床的に問題となる変動ではなかった。

HAHA の結果を5.3.5.4-1-3 p625に示した。第 II 相部分 iNHL 患者40例中35例から採取されたサンプル中で，HAHA 陽性となった患者はいなかった。フォローアップ期間中，4カ月及び12カ月間時点のそれぞれ25例及び14例の iNHL 患者の HAHA 濃度は検出限界以下であった。

2.7.4.4.3.2.3 JO21900試験

体重の要約を5.3.3.2-1 表 15.3.4-4に，ECOG PS のシフトテーブルを5.3.3.2-1 表 15.3.4-5に示した。また，被験者ごとのバイタル及び体重の推移を5.3.3.2-1 図 15.3.4-15～5.3.3.2-1 図 15.3.4-17に示した。

IRR を注意深く観察するため，バイタルサインについては投与開始前，投与開始90分までは15分ごと，90分以降投与終了までは30分ごと，投与終了後ラインを抜去するまでは60分ごとの測定を行った。

バイタルサインに関連する有害事象は，発熱（1例）以外は IRR の症状の一部として報告された。バイタルサインに関連した IRR の症状は，発熱（10例），高血圧（3例），低血圧（2例）であった。なお，発熱，高血圧はいずれも Grade 1，低血圧はいずれも Grade 2であった。

JO21900試験では，HAHA がフォローアップ期間中の1例で検出された。当該症例で認められた有害事象は，他症例で認められた事象と同様であった。また，当該症例の血清中オビヌツズマブ濃度は非 HAHA 発現例の範囲内にあった。HAHA 発現に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響，及び血清中オビヌツズマブ濃度に対する HAHA 発現の影響のいずれも観察されなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢別

BO21223試験，GAO4753g 試験及び JO29737試験では，有害事象の発現率を年齢別（65歳未満，65歳以上）及び性別に分析した。BO20999試験，BO21000試験，JO21900試験では年齢別，性別の解析は実施しなかった。本項では，主たる評価試験である BO21223試験，GAO4753g 試験の結果を示した。

2.7.4.5.1.1.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

BO21223試験の年齢別有害事象の要約を FL 患者は表 2.7.4.7.4.1.2-1に iNHL 患者は表 2.7.4.7.4.1.1-1に示した。

G–化学療法群，R–化学療法群ともに男女別で有害事象の発現率は変わらなかった。

G–化学療法群，R–化学療法群ともに年齢別で有害事象の発現頻度に大きな違いは認められなかったが，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率は，G–化学療法群，R–化学療法群ともに65歳以上の患者群で高かった。

2.7.4.5.1.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

GAO4753g 試験の iNHL 患者対象の年齢別有害事象の要約を表 2.7.4.7.4.2-1に示した。

G–B 群，Benda 群ともに男女別で有害事象の発現率は変わらなかった。

G–B 群，Benda 群ともに年齢別で有害事象の発現頻度に大きな違いは認められなかったが，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率は，G–B 群，Benda 群ともに65歳以上の患者群で高かった。

2.7.4.5.1.2 腎機能別

BO21223試験，GAO4753g 試験で，腎機能別（ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満，50 mL/min 以上）に有害事象の分析をした。BO20999試験，BO21000試験，JO29737試験及び JO21900試験では，腎機能別の解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.2.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

BO21223試験の FL 患者の腎機能別有害事象の要約を表 2.7.4.7.5.1.1-1及び表 2.7.4.7.5.1.1-2にに示した。G–化学療法群，R–化学療法群とも，クレアチニンクリアランス値により，有害事象の発現頻度に大きな違いは認められなかったが，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率はベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50未満の群で高かった。

2.7.4.5.1.2.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

GAO4753g 試験の FL 患者の腎機能別有害事象の要約を表 2.7.4.7.5.2.2-1及び表 2.7.4.7.5.2.2-2に，iNHL 患者の腎機能別有害事象の要約を表 2.7.4.7.5.2.1-1及び表 2.7.4.7.5.2.1-2に示した。

G–B 群，Benda 群ともに，クレアチニンクリアランス値により，有害事象の発現頻度に大きな違いは認められなかったが，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率はベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50未満の群で高かった。

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性評価に用いた臨床試験のいずれにおいても，安全性に関して，外因性要因別に部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用を目的とした比較対象試験は実施されていないが，JO21900試験，BO21005試験及び BO21000試験における薬物相互作用の検討の結果，CHOP 療法，FC 療法，ベンダムスチンの併用は本剤の PK に影響を与えないことが考えられた。また，GAO4915g 試験及び BO21000試験における薬物相互作用の検討の結果，CHOP，ベンダムスチンの PK に対する本剤の影響は認められなかった（2.7.2.3.3）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず，妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性は確立されていない。なお，現在までに，CD20陽性の B 細胞性 NHL 患者を対象とした本剤の臨床試験において，5件の妊娠に関する報告がなされている。2件は，BO21223試験に参加した女性被験者の妊娠であり，G–化学療法群の1例は自然流産し，R–化学療法群の1例は人工妊娠中絶を受けた。他の3件は BO21000試験及び BO21223試験に参加した男性被験者のパートナーの妊娠であり，BO21000試験の1例は人工妊娠中絶を受け，BO21223試験の G–化学療法群の1例は自然流産し，R–化学療法群の1例は健康な子供を出産した。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の予定用法・用量に基づき，本剤1000 mg を8サイクル投与した場合の累積投与量は10000 mg となるが，この累積投与量を超える用法・用量を検討した臨床試験として，海外で実施された BO20999試験の第 I 相試験部分及び国内で実施された JO21900試験では，再発・治療抵抗性 NHL 患者を対象に初回投与量1200 mg，2回目以降の投与量2000 mg 投与を最高用量として用量漸増試験を行い，本剤の安全性を評価した。両試験における本剤の累積投与量は17200 mg であったが，いずれの試験においても用量制限毒性（DLT）は認められなかった。

これまでに，本剤の過量投与は報告されていない。もし過量投与が疑われる場合には患者の徴候，有害事象の発現を観察し，状況に応じて一般的な対処療法を行うべきと考えられる。また，本剤の過量投与の拮抗薬は認められていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでに本剤に対する依存性を検討する目的で臨床試験は実施していない。しかし，本剤の作用機序及び国内外で実施した臨床試験の結果から，依存性に対する懸念はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに本剤の離脱症状及び反跳現象への影響を検討する目的で臨床試験は実施していない。また，国内外で実施した臨床試験において投与終了後に新たに発現した有害事象又は悪化した有害事象に特別な傾向は認められず，離脱症状及び反跳現象に対する懸念はないものと考えられる。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに本剤の自動車運転及び機械操作への影響について検討する目的で臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 本剤に特徴的な有害事象及び注目すべき有害事象の解析

本剤の使用に伴う重要な特定されたリスクは，IRR，TLS，血小板減少症，好中球減少症（遅延性又は遷延性を含む），感染症，HBV の再活性化，PML，既存の心疾患の悪化，消化管穿孔であり，重要な潜在的リスクは，免疫反応障害，免疫原性，二次性悪性腫瘍である。

臨床試験成績，重篤な有害事象，重篤な副作用，死亡例，及び試験中止例，非臨床試験データ，及び製造データをレビューした結果，安全性に関する新たな懸念は確認されなかった。

本剤の累積的なベネフィット・リスクプロファイルは肯定的なものであり，海外における初回製造販売承認取得時から安全性に関する新たな懸念は確認されなかった。

2.7.4.6.2 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）

以下に，現時点で有効な定期的ベネフィット･リスク評価報告（PBRER）の要約を記載する。

本文書は，GAZYVA®／GAZYVARO™／obinutuzumab／RO5072759（以下，「本剤」と表記）の第6回定期的ベネフィットリスク評価報告（PBRER）である。本 PBRER（No.1077877）は，本剤のベネフィット・リスクバランスに関する包括的，簡潔かつ批判的な分析を示しており，ベネフィット及びリスクに関する累積データに基づき，新規の情報又は明らかになりつつある情報を考慮している。本 PBRER の報告対象期間は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであり，データロックポイント（DLP）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。Roche 及び Genentech（以降，「Roche」と表記）が依頼した本剤の最初の臨床試験がいずれかの国で認可された日（開発国際誕生日［DIBD］）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり，国際誕生日（IBD）は2013年11月1日である。

本 PBRER には，Roche 並びにビジネスパートナーである中外製薬株式会社，Medipharm，Stamatis & Co. Ltd.から報告された本剤のベネフィット・リスクプロファイルに関する臨床試験，非臨床試験，科学文献及びその他の情報源から得た情報の分析が含まれている。

(1) 特性及び作用機序

本剤は，免疫グロブリン G1（IgG1）アイソタイプの遺伝子組換えヒト化糖鎖改変型タイプII抗 CD20モノクローナル抗体である。非悪性及び悪性のプレ B 細胞及び成熟 B 細胞の表面にあり，造血幹細胞やプロ B 細胞，正常形質細胞，その他の正常組織にはない CD20膜貫通型抗原の細胞外大ループを特異的に標的とする。本剤の Fc 領域の糖鎖改変によって，ナチュラルキラー細胞等の免疫エフェクター細胞，マクロファージ及び単球上の fragment crystallizable γ receptor III（FcγRIII）受容体への親和性が糖鎖改変前の抗体よりも高くなった。

(2) 剤型

本剤は無色又はわずかに褐色を帯びた澄明な液体で，保存剤及びパイロジェンを含まない無菌の50 mL バイアルに濃縮液40 mL（25 mg/mL）が充填され，1000 mg 単回投与用製剤として供給される。

(3) 適応

本剤は以下の適応に対する治療薬として承認されている。

CLL

本剤 + クロラムブシルの併用投与の適応は，未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）である。

FL

本剤 + ベンダムスチン併用投与後，本剤単独投与での維持療法の適応は，リツキシマブ単独投与又はリツキシマブ含有化学療法に不応，あるいは同化学療法中又は同化学療法後に進行した濾胞性リンパ腫（FL）である。

(4) 臨床開発計画

本報告対象期間中，本剤を治験薬とする企業主導介入試験が計[redacted]試験実施中であり，[redacted]試験が終了した。

臨床試験では，以下の適応について本剤の研究が行われている。

1) CLL，非ホジキンリンパ腫（NHL）（亜型 FL 及び辺縁帯リンパ腫（MZL）を含む低悪性度 NHL（iNHL）），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）の治療
2) 免疫領域の適応症（増殖性ループス腎炎患者，過敏化を伴う腎移植待機中の末期腎不全患者）
3) 免疫刺激剤に対する抗体生成防止
4) 固形腫瘍の治療
5) サイトカイン放出症候群のリスク軽減のための他剤投与前の単回の前投薬として

・ 2016年10月7日，BO21223試験の結果に基づき，未治療の進行濾胞性リンパ腫を適応として本剤と化学療法の併用投与後，本剤の単独投与による維持療法の承認申請資料が欧州連合（EU）保健当局（HA）に提出された。この申請は現在 EU 及び世界のその他の地域（ROW）の HA にて審査中である。

(5) 世界各国における販売承認状況

2013年11月1日に米国で初めて製造販売承認を取得して以来，本 PBRER の報告対象期間終了日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で，本剤は世界約86カ国で承認されている。

(6) 累積使用患者数

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

IBD（2013年11月1日）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の本剤の推定累積使用患者数は[redacted]例で，この内，本報告対象期間中の本剤の推定使用患者数は[redacted]例である。

(7) 安全性上の理由により実施した措置

<u>治験薬に関連する措置</u>

本剤での二次性悪性腫瘍の分類が，この有害事象（AE）をより緊密に監視するため，腫瘍領域の適応症について重点調査すべき有害事象から特に注目すべき有害事象（AESI）に変更された。これにより，二次性悪性腫瘍は今後，因果関係の可能性が存在しない場合も，迅速（たとえ非重篤とみなされる場合でも24時間以内に）かつ無期限に（たとえ試験が終了していても）報告されることになる。[redacted]

過去の PBRER（No.1071928）で報告したとおり，BO21005（GOYA）試験で有効性主要評価項目が達成されなかった（本剤 + 化学療法はリツキシマブ + 化学療法と比較して優位性がみられなかった）ため，実施中及び計画されている再発・治療抵抗性（R/R）及び未治療 DLBCL を対象とした試験で使用される本剤をリツキシマブに変更することが決まった。[redacted]

本剤の腫瘍領域治験薬概要書（IB）第[redacted]版の補遺1にすでに記載されていた情報が，第[redacted]版への IB の年次更新で不注意から抜け落ちてしまったため，腫瘍領域 IB 第[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）の補遺1が発行された。この補遺は，本剤をベンダムスチンと併用した場合の腫瘍崩壊症候群のリスクがある CLL 患者のリスク最小化措置に関するものである。

・ <u>本剤と Atezolizumab の併用試験</u>

[redacted]

[redacted]

[redacted]

・ RO6958688の前投薬としての本剤：

[redacted]

・ RO7030816の前投薬としての本剤：

[redacted]

・ 本剤と RO7032005の併用：

[redacted]

[redacted]

市販後の使用経験に関連する措置

本剤の企業中核データシート（CDS）第[redacted]版は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認された。この CDS の更新では，過敏症に関する警告及び使用上の注意の内容が更新され，遅発性過敏症反応（血清病等）が発現する可能性ありとの記述が加えられた。MAH は，[redacted]年第3四半期までに各地の添付文書の更新版を提出する予定である。

本報告対象期間中に，現地国レベルで以下の追加的リスク最小化措置がとられた。

- アルゼンチンでは，CLL を適応症とした本剤の製造販売承認の条件として，追加モニタリングプランが求められた。この追加モニタリングプランは[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に施行されて，本剤の効能，効果及び安全性がモニターされ，本剤の投与前に患者に同意文書に署名してもらうことが義務づけられるようになった。
- 韓国では，現地リスクマネジメントプラン（RMP）規則，及び CLL 及び R/R FL の承認済み適応症についての HA からの意見に従い，医療従事者（HCP）向け教育資料及び患者向け小冊子等の追加的リスク最小化措置が提案された。これらは，HCP と患者への安全性情報の提供を目的として，EU の製品特性概要（SmPC）及び現地添付文書に基づいて策定され，本剤の新薬承認申請書類一式とともに HA に提出される現地 RMP に含められた。これらの追加的措置は HA から[redacted]年[redacted]月[redacted]日に要求され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認を受けたが，まだ施行されていない。
- メキシコでは，モニターが契約医師及び登録医師を訪ねて，本剤を投与されている患者について更に詳しい安全性情報を監視及び収集するという現地 RMP が要求された。この現地 RMP と追加的措置は，本剤の CLL 適応症については[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，FL 適応症については[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HA に承認され，安全性監視プログラムに最初の患者が登録された時点から施行されることになっている。

本報告対象期間中に，現地国レベルで以下の安全性に関する変更が行われた。

- 韓国では，R/R FL を適応症とする本剤の承認の際に，米国の添付文書と整合させるため，GAO4753g（GADOLIN）試験の結果に基づいて添付文書の安全性に関する記述を変更するよう要求された。韓国の HA は，添付文書の副作用の項に器官別大分類（SOC）の「筋骨格系障害」に該当する有害事象の発現率を記載するよう要求した。これらの変更は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に韓国の HA に承認された。

本報告対象期間中に，現地国レベルで医療従事者に対し以下の追加連絡票が発出された。

- イスラエルでは，新しい小冊子が利用可能になったこと及び新たな適応（リツキシマブ併用療法による治療中又は治療後6カ月までに奏効がみられなかった又は病勢進行がみられた FL 患者の治療としての，本剤とベンダムスチンの併用療法及びそれに続く本剤の単剤療法）が登録されたことを医療従事者に知らせる連絡票が発出された。この連絡票は，現地の規則を遵守するために発出された。

- 韓国では食品医薬品安全処が，GAO4753g（GADOLIN）試験の結果に基づく適応症 R/R FL についての本剤の承認後，本剤のステータスを「希少疾病用医薬品」から「新薬」へと変更した。これにより，[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までを対象期間とする市販後調査が開始された。

(8) 安全性参照情報の変更

本 PBRER の安全性参照情報は，DLP の時点で発効した本剤の CDS 第[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）である。本剤の CDS 第[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）は，本報告対象期間の開始時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発効したものであった。本報告対象期間中に，CDS の2.4項（警告及び使用上の注意）が更新され，遅発性過敏症反応（血清病等）の可能性が追記された。

(9) シグナル及びリスクの評価

本 PBRER の報告対象期間中は，三つのシグナル（血清病，二次性悪性腫瘍，及び免疫介在性糸球体腎炎）が継続中であり，一つの新たなシグナル（膵炎）が検出されたが，これら四つのシグナルは，いずれもすでに評価が終了している。

血清病：

投与再開による事象再発（positive rechallenge）がみられた血清病症例の報告を受けて，国際安全性データベース及び利用可能なあらゆる文献データから得られたすべての過敏症事象をレビューすることを目的として，簡略 drug safety report（DSR）No. 1072198が作成された。そのレビューでは，本剤の投与が1型過敏症（アナフィラキシー反応等）及び3型過敏症（血清病等）に関連している可能性が確認された。これにより本剤の CDS が更新され，遅発性過敏症（すなわち血清病）に関する文言が追記された。その結果，血清病のシグナルは評価終了となった。

二次性悪性腫瘍：

本剤-ベンダムスチン併用療法を受けた患者で，リツキシマブ-ベンダムスチン併用療法を受けた患者よりも高い二次性悪性腫瘍発現率が報告された GALLIUM 試験（BO21223試験；低悪性度非ホジキンリンパ腫［iNHL］，患者1401人）の結果を受けて，本報告対象期間中に，治験，安全性データベース，文献及び疫学的情報源から得られたすべてのデータを評価することを目的として，DSR No. 1068498が作成された。得られたすべてのデータを評価した MAH は，本剤と二次性悪性腫瘍事象発現の因果関係を確定することはできなかったことから，二次性悪性腫瘍に関して本剤の現行 CDS を更新する必要はないと結論づけた。ただし，二次性悪性腫瘍は依然として本剤の重要な潜在的リスクのままとなっている。MAH は，通常の安全性監視活動を通じて，今後も本件の監視を継続してゆく。

免疫介在性糸球体腎炎：

本報告対象期間中に，EU 特有の重要な潜在的リスクである免疫介在性糸球体腎炎を再評価するようにとのファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）からの要求を受けて，それまでに得られたすべてのデータを考慮に入れた DSR No. 1076905が作成された。臨床及び安全性データベース，疫学的情報源並びに科学文献から得られたデータをレビューした MAH は，本剤と免疫介在性糸球体腎炎を含む糸球体腎炎の因果関係を確定することはできないと結論づけた。これにより MAH は，EU RMP から免疫介在性糸球体腎炎の潜在的リスクを削除することを提案している。

膵炎：

本報告対象期間中に，Roche 国際安全性データベースからの累積データをレビューすること，及び膵炎／急性膵炎（AP）並びにリパーゼ及びアミラーゼ増加と本剤投与の因果関係

を示すエビデンスの有無を評価することを目的として，簡略 DSR No. 1078210が作成された。詳細な症例分析の結果，膵炎／AP 及びアミラーゼ及びリパーゼ増加等の関連有害事象と本剤投与の因果関係を確定することはできなかった。したがって，添付文書の更新は不要である。MAH は，所定の安全性監視活動を通じて，今後も膵炎／AP 及び関連有害事象（リパーゼ増加及びアミラーゼ増加）の監視を継続してゆく。

本報告対象期間中に利用可能なあらゆる情報源から入手した新情報をレビューし評価したが，新情報は本剤の既知の安全性プロファイルに影響するものではなかった。

(10) ベネフィット・リスク評価

上記ですでに検討したとおり，本 PBRER の報告対象期間中に，遅発性過敏症（血清病）に関する文言を追記して CDS が更新された。本 PBRER の報告対象期間中に得られた新たな情報を考慮したところ，本剤の安全性プロファイルはその最初の製造販売承認以来，変化していないと認められた。

臨床試験から得られた新たなデータの分析や本報告対象期間中に実施した文献検索の結果，MAH は，承認された適応において，過去に報告されている本剤のベネフィットに影響すると考えられる追加情報は特定されなかったと考える。

本報告対象期間中に入手したベネフィットとリスクに関するすべての新情報の評価に基づき，MAH は，本剤の累積的なベネフィット・リスクプロファイルは，本報告対象期間中は肯定的なものであり変化していないと考える。

(11) 結論

MAH は，臨床試験，市販後，公表文献からのデータ及びその他の安全性リスクマネジメントの情報源からのデータを含め，本 PBRER の報告対象期間中に入手した関連データを評価した。これらのデータの評価に基づき，新規の安全性の懸念事項は特定されず，市販後において認められた安全性プロファイルは臨床試験において認められた安全性プロファイルと一致している。既承認の適応における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であり，現時点で推奨される CDS の変更や更なるリスク最小化策はない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7.1.1-1 患者背景の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者） 99
表 2.7.4.7.1.1-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者） 101
表 2.7.4.7.1.2-1 患者背景の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者） 103
表 2.7.4.7.1.2-2 ベースライン時の疾患特性の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者） 105
表 2.7.4.7.1.3-1 患者背景の要約（BO21000試験，未治療 FL 患者） 107
表 2.7.4.7.1.3-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，未治療 FL 患者） 108
表 2.7.4.7.1.3-3 ベースライン時の腫瘍評価結果（BO21000試験，未治療 FL 患者） 109
表 2.7.4.7.1.3-4 CD20陽性悪性腫瘍の疾患歴（BO21000試験，未治療 FL 患者） 110
表 2.7.4.7.1.4-1 患者背景の要約（JO29737試験，未治療 NHL 患者）（日本人集団） 111
表 2.7.4.7.1.4-2 ベースライン時の疾患特性の要約（JO29737試験，未治療 NHL 患者）（日本人集団） 112
表 2.7.4.7.1.5.1-1 患者背景の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-CHOP 療法群） 114
表 2.7.4.7.1.5.1-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G–CHOP 療法群） 115
表 2.7.4.7.1.5.1-3 疾患歴（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G–CHOP 療法群） 116
表 2.7.4.7.1.5.2-1 患者背景の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-FC 療法群） 117
表 2.7.4.7.1.5.2-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G–FC 療法群） 118
表 2.7.4.7.1.5.2-3 疾患歴（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G–FC 療法群） .. 119
表 2.7.4.7.1.6-1 患者背景の要約（BO20999試験，再発・治療抵抗性 iNHL 患者） 120
表 2.7.4.7.1.6-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO20999試験，再発・治療抵抗性 iNHL 患者） 121
表 2.7.4.7.1.7-1 患者背景の要約（JO21900試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者）（日本人集団） 122
表 2.7.4.7.1.7-2 ベースライン時の疾患特性の要約（JO21900試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者）（日本人集団） 125
表 2.7.4.7.2.1.1-1 死亡例一覧（BO21223試験，未治療 FL 患者） 127
表 2.7.4.7.2.1.2-1 死亡例一覧（BO21223試験，未治療 iNHL 患者） 129
表 2.7.4.7.2.2-1 死亡例一覧（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者） ... 137
表 2.7.4.7.2.3-1 死亡例一覧（BO21000試験，未治療 FL 患者） 141
表 2.7.4.7.2.5-1 死亡例一覧（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-FC 療法群） 142
表 2.7.4.7.2.6-1 死亡例一覧（BO20999試験，再発・治療抵抗性，iNHL 患者） 143
表 2.7.4.7.2.8-1 死亡例一覧（BO21003試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者） 144
表 2.7.4.7.2.9-1 死亡例一覧（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者） 145
表 2.7.4.7.2.10-1 死亡例一覧（BO21005試験，未治療 DLBCL 患者） 146
表 2.7.4.7.3.1.1-1 因果関係別重篤な有害事象（BO21223試験，未治療 FL 患者） 164
表 2.7.4.7.3.1.2-1 因果関係別重篤な有害事象（BO21223試験，未治療 iNHL 患者） 174
表 2.7.4.7.3.2.1-1 因果関係別重篤な有害事象（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者） 185
表 2.7.4.7.3.2.2-1 因果関係別重篤な有害事象（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性

iNHL 患者） 188
表 2.7.4.7.4.1.1-1 年齢別の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 iNHL 患者） 192
表 2.7.4.7.4.1.2-1 年齢別の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者） 193
表 2.7.4.7.4.2-1 年齢別有害事象の要約 （GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者） 194
表 2.7.4.7.5.1.1-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者） 195
表 2.7.4.7.5.1.1-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者） 196
表 2.7.4.7.5.2.1-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者） 197
表 2.7.4.7.5.2.1-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者） 198
表 2.7.4.7.5.2.2-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者） 199
表 2.7.4.7.5.2.2-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者） 200
表 2.7.4.7.6.1-1 RI 時の IRR の要約（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者） 201
表 2.7.4.7.6.1-2 120分 SDI 時の IRR の要約（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者） 202
表 2.7.4.7.6.1-3 90分 SDI 時の IRR の要約（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者） 203
表 2.7.4.7.6.2-1 IRR の有害事象一覧（JO29737試験，未治療 iNHL 患者） 204
表 2.7.4.7.6.2-2 サイクル別の IRR の要約（JO29737試験，未治療 iNHL 患者） 205
表 2.7.4.7.6.2-3 サイクル別の IRR の要約（JO29737試験，未治療 NHL 患者，SDI 移行例） 207
表 2.7.4.7.6.3-1 いずれかの群で10%以上認められた因果関係別有害事象（BO21223試験（RI 群）と JO29737＋GAO4753g 試験（SDI 群）の比較） 209
表 2.7.4.7.6.3-2 いずれかの群で5%以上認められた Grade3以上の因果関係別有害事象（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GAO4753g 試験の SDI 投与群の比較） 210
表 2.7.4.7.6.3-3 重篤な有害事象（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GAO4753g 試験の SDI 投与群の比較） 211
表 2.7.4.7.6.3-4 IRR の発現状況（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GAO4753g 試験の SDI 投与群の比較） 223

2.7.4.7.1 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.7.1.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

表 2.7.4.7.1.1-1 患者背景の要約（BO21223試験，未治療 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 Page 1 of 2

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 2.7.4.7.1.1-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21223試験，未治療 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]

2.7.4.7.1.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

表 2.7.4.7.1.2-1 患者背景の要約（GA04753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

t_dm_c_foly_297_IT APPROVED Demographic Data - 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

	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): GA04753g/GO01297 (J01297A)
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]

表 2.7.4.7.1.2-2 ベースライン時の疾患特性の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 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): GA04753g/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/j01297a/reports/t_dm_bdc_foly_297_IT.out_PDRD 23APR2015 17:35
[5.3.5.1-3-1 Table 17を再掲]

2.7.4.7.1.3 BO21000試験（GAUDI 試験）未治療患者

表 2.7.4.7.1.3-1 患者背景の要約（B021000試験，未治療 FL 患者）

dm16hcd_sa Demographic Data (SAP)
Protocol(s): BO21000 (I21000K) - Phase Ib - First Line Population
Analysis: SAP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 11MAY2012 Cutoff Date: 06MAR2012

	1000 mg RO5072759 + Bendamustine N = 41	1000 mg RO5072759 + CHOP N = 40	Total N = 81
Age (years) at randomisation			
Mean	56.7	53.0	54.9
SD	10.94	11.46	11.29
SEM	1.71	1.81	1.25
Median	57.0	53.5	55.0
Min-Max	34 - 84	27 - 74	27 - 84
n	41	40	81
Age (years) at randomization			
< 60	26 (63%)	27 (68%)	53 (65%)
>= 60	15 (37%)	13 (33%)	28 (35%)
n	41	40	81
Sex			
MALE	17 (41%)	19 (48%)	36 (44%)
FEMALE	24 (59%)	21 (53%)	45 (56%)
n	41	40	81
Weight (kg)			
Mean	79.43	76.85	78.16
SD	17.113	17.923	17.456
SEM	2.673	2.834	1.940
Median	78.50	73.45	76.20
Min-Max	54.4 - 131.0	51.0 - 138.4	51.0 - 138.4
n	41	40	81
Height (cm)			
Mean	168.2	170.5	169.4
SD	11.24	11.83	11.52
SEM	1.75	1.87	1.28
Median	164.0	169.0	168.0
Min-Max	148 - 191	146 - 199	146 - 199
n	41	40	81
Race			
WHITE	40 (98%)	39 (98%)	79 (98%)
ASIAN	1 (2%)	-	1 (1%)
LATIN AMERICAN	-	1 (3%)	1 (1%)
n	41	40	81
Agreed to use contraception? (male)			
YES	17 (100%)	19 (100%)	36 (100%)
n	17	19	36
Pregnancy test result			
NEGATIVE	3	6	9
n	3	6	9
Smoking status			
NEVER SMOKED	20 (49%)	26 (65%)	46 (57%)
CURRENT SMOKER	11 (27%)	8 (20%)	19 (23%)
PAST SMOKER	10 (24%)	6 (15%)	16 (20%)
n	41	40	81
Smoking status (pack-years)			
Mean	19.56	23.15	20.97
SD	15.583	18.575	16.580
SEM	3.780	5.601	3.133
Median	20.00	20.00	20.00
Min-Max	0.5 - 50.0	1.2 - 50.0	0.5 - 50.0
n	17	11	28

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 25MAY2012:13:24:18

[5.3.5.4-3-2 Table 11を再掲]

表 2.7.4.7.1.3-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，未治療 FL 患者）

dm16bdg_sa Baseline CD20+ Malignant Disease (SAP)
Protocol(s): BO21000 (I21000K) - Phase Ib - First Line Population
Analysis: SAP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 11MAY2012 Cutoff Date: 06MAR2012

	1000 mg RO5072759 + Bendamustine N = 41	1000 mg RO5072759 + CHOP N = 40	Total N = 81
Prognosis			
Low Risk (FLIPI 0-1)	8 (20%)	7 (18%)	15 (19%)
Intermediate Risk (FLIPI 2)	14 (34%)	15 (38%)	29 (36%)
High Risk (FLIPI 3-5)	19 (46%)	18 (45%)	37 (46%)
n	41	40	81
Lymphoma Involvement in Bone Marrow			
NEGATIVE	19 (46%)	19 (48%)	38 (47%)
POSITIVE	20 (49%)	21 (53%)	41 (51%)
INDETERMINATE	2 (5%)	-	2 (2%)
n	41	40	81
LDH			
<= High normal range	30 (73%)	29 (73%)	59 (73%)
> High normal range	11 (27%)	11 (28%)	22 (27%)
n	41	40	81
Hemoglobin			
< 120 g/L	13 (32%)	8 (20%)	21 (26%)
>= 120 g/L	28 (68%)	32 (80%)	60 (74%)
n	41	40	81
Bulky Disease (>= 7cm)			
YES	17 (41%)	18 (45%)	35 (43%)
NO	24 (59%)	22 (55%)	46 (57%)
n	41	40	81
Time from First Diagnosis (months)			
Mean	12.50	5.28	8.93
SD	30.799	12.849	23.832
SEM	4.810	2.032	2.648
Median	1.20	1.20	1.20
Min-Max	0.0 - 135.6	0.0 - 66.0	0.0 - 135.6
n	41	40	81

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 25MAY2012:13:16:12 (1 of 1)

[5.3.5.4-3-2 Table 12を再掲]

表 2.7.4.7.1.3-3 ベースライン時の腫瘍評価結果（BO21000試験，未治療 FL 患者）

st_tassess_S Tumor assessments at baseline (SAP)

Protocol(s): BO21000 (I21000K)
Analysis Population: SAP - Phase Ib - First Line Population
Snapshot Date: 11MAY2012 Cutoff Date: 06MAR2012

	1000 mg RO5072759 + Bendamustine N = 41	1000 mg RO5072759 + CHOP N = 40	Total N = 81
Number of patients with at least one measureable lesion	41	40	81
Sum of products [mm2]			
Mean	5763	7513	6627
SD	5259	6465	5914
Min	324	622	324
Max	28100	32743	32743
Median	5094	5925	5095
Q1	2880	3039	3001
Q3	6732	11050	8667
n	41	40	81
Number of patients with at least one lesion >= 5 cm in the largest dimension	23 (56%)	25 (63%)	48 (59%)
at least one lesion >=10 cm in the largest dimension	7 (17%)	10 (25%)	17 (21%)

- n represents the number of patients with at least one measurable lesion
- Percentages are based on n
Program : $PROD/cdpt7159/i21000k/st_tassess.sas
Output : $PROD/cdpt7159/i21000k/reports/st_tassess_S.out
25MAY2012 13:20 Page 1 of 1

[5.3.5.4-3-2 Table 13を再掲]

表 2.7.4.7.1.3-4 CD20陽性悪性腫瘍の疾患歴（BO21000試験，未治療 FL 患者）

dm16ddg_sa History Of CD20+ Malignant Disease (SAP)
Protocol(s): BO21000 (I21000K) - Phase Ib - First Line Population
Analysis: SAP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 11MAY2012 Cutoff Date: 06MAR2012

	1000 mg RO5072759 + Bendamustine N = 41	1000 mg RO5072759 + CHOP N = 40	Total N = 81
CD20 Status			
POSITIVE	41 (100%)	40 (100%)	81 (100%)
n	41	40	81
Extra Nodal Involvement			
YES	24 (59%)	30 (75%)	54 (67%)
NO	17 (41%)	10 (25%)	27 (33%)
n	41	40	81
Number of Extra Nodal Sites			
1	15 (63%)	15 (50%)	30 (56%)
2	8 (33%)	12 (40%)	20 (37%)
>2	1 (4%)	3 (10%)	4 (7%)
n	24	30	54
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
I	2 (5%)	1 (3%)	3 (4%)
II	4 (10%)	2 (5%)	6 (7%)
III	14 (34%)	11 (28%)	25 (31%)
IV	21 (51%)	26 (65%)	47 (58%)
n	41	40	81
Ann Arbor Stage at Enrolment			
I	2 (5%)	-	2 (2%)
II	3 (7%)	2 (5%)	5 (6%)
III	15 (37%)	10 (25%)	25 (31%)
IV	21 (51%)	28 (70%)	49 (60%)
n	41	40	81
Number of Nodal Areas > 4?			
YES	24 (59%)	29 (73%)	53 (65%)
NO	17 (41%)	11 (28%)	28 (35%)
n	41	40	81
Number of Risk Factors for FLIPI			
0	3 (7%)	3 (8%)	6 (7%)
1	5 (12%)	4 (10%)	9 (11%)
2	14 (34%)	15 (38%)	29 (36%)
3	8 (20%)	11 (28%)	19 (23%)
4	10 (24%)	5 (13%)	15 (19%)
5	1 (2%)	2 (5%)	3 (4%)
n	41	40	81
Follicular Cell Lymphoma Grading			
A	14 (34%)	15 (38%)	29 (36%)
B	15 (37%)	15 (38%)	30 (37%)
C	1 (2%)	-	1 (1%)
D	6 (15%)	9 (23%)	15 (19%)
E	2 (5%)	-	2 (2%)
F	1 (2%)	-	1 (1%)
NK	2 (5%)	1 (3%)	3 (4%)
n	41	40	81

Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 25MAY2012:13:22:14

[5.3.5.4-3-2 Table 14を再掲]

2.7.4.7.1.4 JO29737試験（GATS 試験）

表 2.7.4.7.1.4-1 患者背景の要約（JO29737試験, 未治療 NHL 患者）（日本人集団）

Demographic Data
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	G-CHOP (N=35)
Age yr	
n	35
Mean (SD)	63.3 (9.8)
Median	66.0
Min - Max	35 - 78
Age yr	
n	35
< 40	1 (2.9%)
40 - 59	7 (20.0%)
60 - 70	19 (54.3%)
70 <	8 (22.9%)
Sex	
n	35
Male	23 (65.7%)
Female	12 (34.3%)
Weight kg	
n	35
Mean (SD)	59.9 (12.0)
Median	58.1
Min - Max	39 - 87
Height cm	
n	35
Mean (SD)	163.3 (8.8)
Median	162.1
Min - Max	140 - 176
ECOG PS at baseline	
n	35
0	28 (80.0%)
1	6 (17.1%)
2	1 (2.9%)
HBV	
n	3
NEGATIVE	3 (100.0%)
HCV	
n	1
NEGATIVE	1 (100.0%)
HCG	
n	1
NEGATIVE	1 (100.0%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/dmt01_sp.out
10JUN2016 21:36 Page 1 of 1

[5.3.3.2-2 表 11.2-1を再掲]

表 2.7.4.7.1.4-2 ベースライン時の疾患特性の要約（JO29737試験，未治療 NHL 患者）（日本人集団）

History of Non-Hodgkin Lymphoma
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	G-CHOP (N=35)
Duration of Disease (Day)	
n	35
Mean (SD)	109.54 (214.20)
Median	40.00
Min - Max	8.0 - 1147.0
Cellular Classification	
n	35
DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	19 (54.3%)
FOLLICULAR LYMPHOMA	13 (37.1%)
MARGINAL ZONE LYMPHOMA	1 (2.9%)
OTHER	2 (5.7%)
Ann Arbor Stage	
n	35
STAGE I	4 (11.4%)
STAGE II	9 (25.7%)
STAGE III	7 (20.0%)
STAGE IV	15 (42.9%)
No. of FLIPI Risk Factors	
n	13
1	4 (30.8%)
2	7 (53.8%)
3	2 (15.4%)
No. of IPI Risk Factors	
n	22
0	2 (9.1%)
1	7 (31.8%)
2	5 (22.7%)
3	3 (13.6%)
4	4 (18.2%)
5	1 (4.5%)
B Symptoms / Weight Loss?	
n	35
Yes	4 (11.4%)
No	31 (88.6%)
B Symptoms / Fever?	
n	35
Yes	1 (2.9%)
No	34 (97.1%)
B Symptoms / Night Sweat?	
n	35
Yes	1 (2.9%)
No	34 (97.1%)

Adaptation from output dmt01nhl_sp
Page 1 of 2

History of Non-Hodgkin Lymphoma
Protocol(s): J029737
Analysis: Safety Population

	G-CHOP (N=35)
Physical Examination / Lymph node	
n	35
PALPABLE	22 (62.9%)
NOT PALPABLE	13 (37.1%)
Physical Examination / Splenomegaly	
n	35
NOT PALPABLE	35 (100.0%)
Physical Examination / Hepatomegaly	
n	35
NOT PALPABLE	35 (100.0%)
Bone Marrow Involvement	
n	35
POSITIVE	7 (20.0%)
NEGATIVE	28 (80.0%)

Adaptation from output dmt01nhl_sp
Page 2 of 2

[5.3.3.2-2 表 11.2-2を再掲]

2.7.4.7.1.5 BO21000試験（GAUDI 試験）再発・治療抵抗性患者

2.7.4.7.1.5.1 G-CHOP 療法

表 2.7.4.7.1.5.1-1 患者背景の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-CHOP 療法群）

dm16hcd_sh Demographic Data (SAP, CHOP)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, CHOP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011 Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + CHOP N = 14	RO5072759 High Dose + CHOP N = 14	Total N = 28
Age (years) at randomisation			
Mean	58.1	61.5	59.8
SD	12.31	12.58	12.34
SEM	3.29	3.36	2.33
Median	61.0	66.0	62.5
Min-Max	32 - 75	34 - 75	32 - 75
n	14	14	28
Age (years) at randomization			
< 60	6 (43%)	4 (29%)	10 (36%)
>= 60	8 (57%)	10 (71%)	18 (64%)
n	14	14	28
Sex			
MALE	5 (36%)	6 (43%)	11 (39%)
FEMALE	9 (64%)	8 (57%)	17 (61%)
n	14	14	28
Weight (kg)			
Mean	75.46	76.66	76.06
SD	10.002	15.084	12.573
SEM	2.673	4.031	2.376
Median	74.75	76.25	74.75
Min-Max	62.4 - 99.0	55.6 - 107.4	55.6 - 107.4
n	14	14	28
Height (cm)			
Mean	167.1	167.8	167.5
SD	8.24	10.98	9.53
SEM	2.20	2.93	1.80
Median	167.0	162.0	165.5
Min-Max	153 - 182	156 - 185	153 - 185
n	14	14	28
Race			
WHITE	14 (100%)	13 (93%)	27 (96%)
CARRIBEAN BRITISH	-	1 (7%)	1 (4%)
n	14	14	28
Agreed to use contraception? (male)			
YES	5	6	11 (100%)
n	5	6	11
Pregnancy test result			
NEGATIVE	1	1	2
n	1	1	2
Smoking status			
NEVER SMOKED	5 (36%)	7 (50%)	12 (43%)
CURRENT SMOKER	3 (21%)	4 (29%)	7 (25%)
PAST SMOKER	6 (43%)	3 (21%)	9 (32%)
n	14	14	28
Smoking status (pack-years)			
Mean	17.4	25.8	21.1
SD	17.64	20.76	18.35
SEM	7.89	10.38	6.12
Median	15.0	23.0	15.0
Min-Max	0 - 47	7 - 50	0 - 50
n	5	4	9

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:19:32 PDRD (1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 11を再掲]

表 2.7.4.7.1.5.1-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-CHOP 療法群）

dm16bdg_sh Baseline CD20+ Malignant Disease (SAP, CHOP)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, CHOP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011 Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + CHOP N = 14	RO5072759 High Dose + CHOP N = 14	Total N = 28
Prognosis			
Low Risk (FLIPI 0-1)	5 (36%)	3 (21%)	8 (29%)
Intermediate Risk (FLIPI 2)	5 (36%)	9 (64%)	14 (50%)
High Risk (FLIPI 3-5)	4 (29%)	2 (14%)	6 (21%)
n	14	14	28
Lymphoma Involvement in Bone Marrow			
NEGATIVE	9 (64%)	12 (86%)	21 (75%)
POSITIVE	5 (36%)	2 (14%)	7 (25%)
n	14	14	28
LDH			
<= High normal range	10 (71%)	13 (93%)	23 (82%)
> High normal range	4 (29%)	1 (7%)	5 (18%)
n	14	14	28
Hemoglobin			
< 120 g/L	5 (36%)	2 (14%)	7 (25%)
>= 120 g/L	9 (64%)	12 (86%)	21 (75%)
n	14	14	28
Bulky Disease (>= 7cm)			
YES	7 (50%)	2 (14%)	9 (32%)
NO	7 (50%)	12 (86%)	19 (68%)
n	14	14	28
Time from First Diagnosis (months)			
Mean	58.03	37.46	47.74
SD	54.260	24.061	42.497
SEM	14.502	6.431	8.031
Median	38.40	33.60	36.00
Min-Max	19.2 - 229.2	7.2 - 87.6	7.2 - 229.2
n	14	14	28

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:12:30 (1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 13を再掲]

表 2.7.4.7.1.5.1-3 疾患歴（BO21000試験，再発・治療抵抗性FL患者，G-CHOP療法群）

dm16ddg_sh History Of CD20+ Malignant Disease (SAP, CHOP)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, CHOP Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011 Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + CHOP N = 14	RO5072759 High Dose + CHOP N = 14	Total N = 28
CD20 Status			
POSITIVE	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)
n	14	14	28
Extra Nodal Involvement			
YES	8 (57%)	7 (50%)	15 (54%)
NO	6 (43%)	7 (50%)	13 (46%)
n	14	14	28
Number of Extra Nodal Sites			
1	7	5	12 (80%)
2	1	1	2 (13%)
>2	-	1	1 (7%)
n	8	7	15
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
I	1 (7%)	3 (21%)	4 (14%)
II	4 (29%)	2 (14%)	6 (21%)
III	5 (36%)	1 (7%)	6 (21%)
IV	4 (29%)	8 (57%)	12 (43%)
n	14	14	28
Ann Arbor Stage at Enrolment			
I	2 (14%)	2 (14%)	4 (14%)
II	1 (7%)	4 (29%)	5 (18%)
III	3 (21%)	4 (29%)	7 (25%)
IV	8 (57%)	4 (29%)	12 (43%)
n	14	14	28
Number of Nodal Areas > 4?			
YES	7 (50%)	5 (36%)	12 (43%)
NO	7 (50%)	9 (64%)	16 (57%)
n	14	14	28
Number of Risk Factors for FLIPI			
0	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
1	4 (29%)	2 (14%)	6 (21%)
2	5 (36%)	9 (64%)	14 (50%)
3	-	2 (14%)	2 (7%)
4	4 (29%)	-	4 (14%)
n	14	14	28
Follicular Cell Lymphoma Grading			
A	5 (36%)	3 (21%)	8 (29%)
B	4 (29%)	5 (36%)	9 (32%)
C	1 (7%)	2 (14%)	3 (11%)
D	2 (14%)	2 (14%)	4 (14%)
F	1 (7%)	-	1 (4%)
NK	1 (7%)	2 (14%)	3 (11%)
n	14	14	28

Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:14:27 (1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 15を再掲]

2.7.4.7.1.5.2 G-FC 療法

表 2.7.4.7.1.5.2-1 患者背景の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-FC 療法群）

dm16hcd_sj Demographic Data (SAP, FC)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, FC Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011 Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + FC N = 14	RO5072759 High Dose + FC N = 14	Total N = 28
Age (years) at randomisation			
Mean	61.8	60.6	61.2
SD	8.29	8.22	8.13
SEM	2.22	2.20	1.54
Median	61.5	60.5	61.0
Min-Max	48 - 77	45 - 77	45 - 77
n	14	14	28
Age (years) at randomization			
< 60	4 (29%)	6 (43%)	10 (36%)
>= 60	10 (71%)	8 (57%)	18 (64%)
n	14	14	28
Sex			
MALE	7 (50%)	10 (71%)	17 (61%)
FEMALE	7 (50%)	4 (29%)	11 (39%)
n	14	14	28
Weight (kg)			
Mean	76.19	81.49	78.84
SD	14.666	21.640	18.339
SEM	3.920	5.784	3.466
Median	74.40	78.85	75.25
Min-Max	53.0 - 101.2	48.0 - 135.6	48.0 - 135.6
n	14	14	28
Height (cm)			
Mean	163.9	171.9	167.9
SD	8.70	9.35	9.73
SEM	2.32	2.50	1.84
Median	165.0	170.0	167.5
Min-Max	151 - 180	158 - 190	151 - 190
n	14	14	28
Race			
WHITE	14 (100%)	13 (93%)	27 (96%)
HISPANIC	-	1 (7%)	1 (4%)
n	14	14	28
Agreed to use contraception? (male)			
YES	7	10 (100%)	17 (100%)
n	7	10	17
Pregnancy test result			
NEGATIVE	1	-	1
n	1	0	1
Smoking status			
NEVER SMOKED	5 (36%)	4 (29%)	9 (32%)
CURRENT SMOKER	2 (14%)	4 (29%)	6 (21%)
PAST SMOKER	7 (50%)	6 (43%)	13 (46%)
n	14	14	28
Smoking status (pack-years)			
Mean	21.44	34.86	28.15
SD	20.540	29.163	25.213
SEM	7.764	11.023	6.738
Median	15.00	40.00	22.50
Min-Max	0.1 - 60.0	0.0 - 80.0	0.0 - 80.0
n	7	7	14

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:20:32 PDRD (1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 12を再掲]

表 2.7.4.7.1.5.2-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-FC 療法群）

dm16bdg_sj Baseline CD20+ Malignant Disease (SAP, FC)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, FC Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011 Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + FC N = 14	RO5072759 High Dose + FC N = 14	Total N = 28
Prognosis			
Low Risk (FLIPI 0-1)	5 (36%)	3 (21%)	8 (29%)
Intermediate Risk (FLIPI 2)	4 (29%)	5 (36%)	9 (32%)
High Risk (FLIPI 3-5)	5 (36%)	6 (43%)	11 (39%)
n	14	14	28
Lymphoma Involvement in Bone Marrow			
NEGATIVE	11 (85%)	9 (64%)	20 (74%)
POSITIVE	2 (15%)	5 (36%)	7 (26%)
n	13	14	27
LDH			
<= High normal range	12 (86%)	12 (86%)	24 (86%)
> High normal range	2 (14%)	2 (14%)	4 (14%)
n	14	14	28
Hemoglobin			
< 120 g/L	-	4 (29%)	4 (14%)
>= 120 g/L	14 (100%)	10 (71%)	24 (86%)
n	14	14	28
Bulky Disease (>= 7cm)			
YES	1 (7%)	4 (29%)	5 (18%)
NO	13 (93%)	10 (71%)	23 (82%)
n	14	14	28
Time from First Diagnosis (months)			
Mean	62.23	89.57	75.90
SD	43.763	90.017	70.834
SEM	11.696	24.058	13.386
Median	51.00	48.60	51.00
Min-Max	14.4 - 181.2	19.2 - 304.8	14.4 - 304.8
n	14	14	28

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:13:27 (1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 14を再掲]

表 2.7.4.7.1.5.2-3　疾患歴（BO21000試験，再発・治療抵抗性FL患者，G-FC療法群）

dml6ddg_sj History Of CD20+ Malignant Disease (SAP, FC)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, FC　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 23MAR2011　　Cutoff Date: 03FEB2011

	RO5072759 Low Dose + FC N = 14	RO5072759 High Dose + FC N = 14	Total N = 28
CD20 Status			
POSITIVE	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)
n	14	14	28
Extra Nodal Involvement			
YES	5 (36%)	8 (57%)	13 (46%)
NO	9 (64%)	6 (43%)	15 (54%)
n	14	14	28
Number of Extra Nodal Sites			
1	3	6	9 (69%)
2	1	2	3 (23%)
>2	1	-	1 (8%)
n	5	8	13
Ann Arbor Stage at Diagnosis			
II	1 (7%)	-	1 (4%)
III	3 (21%)	6 (43%)	9 (32%)
IV	10 (71%)	8 (57%)	18 (64%)
n	14	14	28
Ann Arbor Stage at Enrolment			
I	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
II	3 (21%)	-	3 (11%)
III	5 (36%)	6 (43%)	11 (39%)
IV	5 (36%)	7 (50%)	12 (43%)
n	14	14	28
Number of Nodal Areas > 4?			
YES	7 (50%)	8 (57%)	15 (54%)
NO	7 (50%)	6 (43%)	13 (46%)
n	14	14	28
Number of Risk Factors for FLIPI			
0	2 (14%)	1 (7%)	3 (11%)
1	3 (21%)	2 (14%)	5 (18%)
2	4 (29%)	5 (36%)	9 (32%)
3	3 (21%)	3 (21%)	6 (21%)
4	2 (14%)	3 (21%)	5 (18%)
n	14	14	28
Follicular Cell Lymphoma Grading			
A	5 (36%)	5 (36%)	10 (36%)
B	6 (43%)	4 (29%)	10 (36%)
C	1 (7%)	-	1 (4%)
D	1 (7%)	3 (21%)	4 (14%)
NK	1 (7%)	2 (14%)	3 (11%)
n	14	14	28

Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 30MAR2011:13:18:30　　(1 of 1)

[5.3.5.4-3-1 Table 16を再掲]

2.7.4.7.1.6　BO20999試験（GAUGUIN 試験）

表 2.7.4.7.1.6-1　患者背景の要約（BO20999試験，再発・治療抵抗性 iNHL 患者）

dm11_si Summary Of Demographic Data (SAP, iNHL)
Protocol(s): BO20999 (I20999N) - Phase II
Analysis: SAP, iNHL　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 20JUL2010　　Cutoff Date: 27MAY2010

	RO5072759 400/400 N = 18	RO5072759 1600/800 N = 22	Total N = 40
Sex			
MALE	12 (67%)	13 (59%)	25 (63%)
FEMALE	6 (33%)	9 (41%)	15 (38%)
n	18	22	40
Race			
WHITE	18 (100%)	22 (100%)	40 (100%)
n	18	22	40
Weight in kg			
Mean	74.76	76.55	75.75
SD	14.118	15.498	14.732
SEM	3.328	3.304	2.329
Median	73.80	74.00	73.80
Min-Max	49.8 - 104.0	50.0 - 102.0	49.8 - 104.0
n	18	22	40
Height in cm			
Mean	171.5	168.7	170.0
SD	10.82	10.42	10.56
SEM	2.55	2.22	1.67
Median	171.0	173.0	172.5
Min-Max	148 - 193	146 - 183	146 - 193
n	18	22	40
Age (years)			
Mean	56.3	60.6	58.7
SD	12.59	9.80	11.21
SEM	2.97	2.09	1.77
Median	51.0	61.5	60.5
Min-Max	42 - 79	44 - 76	42 - 79
n	18	22	40
Age Categories (years)			
<65	14 (78%)	14 (64%)	28 (70%)
65-70	1 (6%)	5 (23%)	6 (15%)
>70	3 (17%)	3 (14%)	6 (15%)
n	18	22	40

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM11 27JUL2010:19:02:25　(1 of 2)

dm11_si Summary Of Demographic Data (SAP, iNHL)
Protocol(s): BO20999 (I20999N) - Phase II
Analysis: SAP, iNHL　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 20JUL2010　　Cutoff Date: 27MAY2010

	RO5072759 400/400 N = 18	RO5072759 1600/800 N = 22	Total N = 40
Female Reproductive Status			
POSTMENOPAUSAL	5	7	12 (80%)
SURGICALLY STERIL.	-	2	2 (13%)
WITH CONT. PROT.	1	-	1 (7%)
n	6	9	15
Pregnancy Test Result			
NEGATIVE	1	-	1
n	1	0	1
Smoking Status			
NEVER SMOKED	8 (44%)	9 (41%)	17 (43%)
CURRENT SMOKER	4 (22%)	4 (18%)	8 (20%)
PAST SMOKER	6 (33%)	9 (41%)	15 (38%)
n	18	22	40

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM11 27JUL2010:19:02:25　(2 of 2)

[5.3.5.4-1-3 dm11_si を再掲]

表 2.7.4.7.1.6-2 ベースライン時の疾患特性の要約（BO20999試験，再発・治療抵抗性 iNHL 患者）

dm16hcd_si Summary Of History Of CD20+ Malignant Disease (SAP, iNHL)
Protocol(s): BO20999 (I20999N) - Phase II
Analysis: SAP, iNHL Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 20JUL2010 Cutoff Date: 27MAY2010

	RO5072759 400/400 N = 18	RO5072759 1600/800 N = 22	Total N = 40
First Diagnosis			
B-CELL LYMPHOMA	2 (11%)	1 (5%)	3 (8%)
FOLLICULAR B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA	14 (78%)	20 (91%)	34 (85%)
LYMPHOCYTIC LYMPHOMA	-	1 (5%)	1 (3%)
LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA/IMMUNOCYTOMA	1 (6%)	-	1 (3%)
WALDENSTROM'S MACROGLOBULINAEMIA	1 (6%)	-	1 (3%)
n	18	22	40
Time from Diagnosis [yrs]			
Mean	5.27	6.70	6.06
SD	5.073	3.886	4.457
SEM	1.196	0.828	0.705
Median	4.00	6.25	5.05
Min-Max	0.1 - 21.1	0.9 - 17.0	0.1 - 21.1
n	18	22	40
CD20 Status			
POSITIVE	18 (100%)	22 (100%)	40 (100%)
n	18	22	40
Extra Nodal Involvement			
YES	6 (33%)	10 (45%)	16 (40%)
NO	11 (61%)	12 (55%)	23 (58%)
NK	1 (6%)	-	1 (3%)
n	18	22	40
Number of Extra Nodal Sites			
1	3	6 (60%)	9 (56%)
>1	1	3 (30%)	4 (25%)
NK	2	1 (10%)	3 (19%)
n	6	10	16

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 22JUL2010:02:37:40 (1 of 2)

dm16hcd_si Summary Of History Of CD20+ Malignant Disease (SAP, iNHL)
Protocol(s): BO20999 (I20999N) - Phase II
Analysis: SAP, iNHL Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 20JUL2010 Cutoff Date: 27MAY2010

	RO5072759 400/400 N = 18	RO5072759 1600/800 N = 22	Total N = 40
Ann Arbor Stage			
I	-	2 (10%)	2 (5%)
II	-	1 (5%)	1 (3%)
III	9 (50%)	2 (10%)	11 (28%)
IV	8 (44%)	16 (76%)	24 (62%)
NK	1 (6%)	-	1 (3%)
n	18	21	39

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
DM16 22JUL2010:02:37:40 (2 of 2)

[5.3.5.4-1-3 dm16hcd_si を再掲]

2.7.4.7.1.7　JO21900試験

表 2.7.4.7.1.7-1　患者背景の要約（JO21900試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者）（日本人集団）

dm11_a001 Summary of Demographic Data by Trial Treatment
Protocol(s): JO21900
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL PATIENTS

	Cohort 1 (200/400) N = 3	Cohort 2 (400/800) N = 3	Cohort 3 (800/1200) N = 3	Cohort 4 (1200/2000) N = 3	Total N = 12
Sex					
FEMALE	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)
MALE	3 (100%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (66.7%)
n	3	3	3	3	12
Age [yr]					
Mean	57.7	49.7	55.3	59.0	55.4
SD	10.02	2.89	8.14	1.73	6.80
Median	57.0	48.0	59.0	58.0	57.5
Min-Max	48 - 68	48 - 53	46 - 61	58 - 61	46 - 68
n	3	3	3	3	12
Height [cm]					
Mean	168.0	168.3	155.0	163.7	163.8
SD	5.57	6.43	6.08	5.13	7.50
Median	167.0	171.0	152.0	165.0	164.0
Min-Max	163 - 174	161 - 173	151 - 162	158 - 168	151 - 174
n	3	3	3	3	12
Weight [kg]					
Mean	56.23	61.83	46.17	68.63	58.22
SD	5.801	15.813	7.505	22.829	15.179
Median	56.10	61.10	42.50	60.10	55.45
Min-Max	50.5 - 62.1	46.4 - 78.0	41.2 - 54.8	51.3 - 94.5	41.2 - 94.5
n	3	3	3	3	12
PS					
0	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 12JAN2012:14:05:40　　(1 of 3)

dm11_a001 Summary of Demographic Data by Trial Treatment
Protocol(s): J021900
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL PATIENTS

	Cohort 1 (200/400) N = 3	Cohort 2 (400/800) N = 3	Cohort 3 (800/1200) N = 3	Cohort 4 (1200/2000) N = 3	Total N = 12
Smoking Status					
NEVER SMOKED	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	5 (41.7%)
CURRENT SMOKER	1 (33.3%)	2 (66.7%)	-	-	3 (25.0%)
PAST SMOKER	1 (33.3%)	-	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)
n	3	3	3	3	12
Brinkman Index					
Mean	975.0	372.5	490.0	280.0	565.0
SD	318.20	321.73	127.28	-	347.31
Median	975.0	372.5	490.0	280.0	580.0
Min-Max	750 - 1200	145 - 600	400 - 580	280 - 280	145 - 1200
n	2	2	2	1	7
Lymph Nodes Findings					
NORMAL	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100%)	6 (50.0%)
ABNORMAL	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	-	6 (50.0%)
n	3	3	3	3	12
Liver Enlargement					
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12
Spleen Enlargement					
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12
B-Symptom (Fever)					
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12
B-Symptom (Night Sweat)					
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 12JAN2012:14:05:40 (2 of 3)

dm11_a001 Summary of Demographic Data by Trial Treatment
Protocol(s): J021900
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL PATIENTS

	Cohort 1 (200/400) N = 3	Cohort 2 (400/800) N = 3	Cohort 3 (800/1200) N = 3	Cohort 4 (1200/2000) N = 3	Total N = 12
B-Symptom (Weight Loss)					
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12
PET Findings					
YES	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12
SPD [mm2]					
Mean	2539.7	586.3	6244.3	1403.3	2693.4
SD	3578.40	322.03	2288.70	1171.52	2942.61
Median	782.0	492.0	5716.0	841.0	893.0
Min-Max	180 - 6657	322 - 945	4266 - 8751	619 - 2750	180 - 8751
n	3	3	3	3	12
Bone Marrow Invasion					
YES	-	-	3 (100%)	-	3 (25.0%)
NO	3 (100%)	3 (100%)	-	3 (100%)	9 (75.0%)
n	3	3	3	3	12
Pregnancy Test					
NEGATIVE	-	1 (100%)	-	-	1 (100%)
n	0	1	0	0	1

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 12JAN2012:14:05:40 (3 of 3)
[5.3.3.2-1 表 11.2-1を再掲]

表 2.7.4.7.1.7-2　ベースライン時の疾患特性の要約（J021900試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者）（日本人集団）

dm11nhl_a001 Summary of History of CD20+ Malignant Disease and Previous Treatments
Protocol(s): J021900
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL PATIENTS

	Cohort 1 (200/400) N = 3	Cohort 2 (400/800) N = 3	Cohort 3 (800/1200) N = 3	Cohort 4 (1200/2000) N = 3	Total N = 12
Cellular Classification					
fNHL	3 (100%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (66.7%)
OTHER	-	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)
n	3	3	3	3	12
Ann Arbor Stage					
I	-	-	-	1 (33.3%)	1 (8.3%)
II	1 (33.3%)	-	-	1 (33.3%)	2 (16.7%)
III	1 (33.3%)	2 (66.7%)	-	-	3 (25.0%)
IV	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100%)	1 (33.3%)	6 (50.0%)
n	3	3	3	3	12
Extranodal Involvement					
YES	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100%)	2 (66.7%)	9 (75.0%)
NO	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	3 (25.0%)
n	3	3	3	3	12
Number of Sites					
1	2 (100%)	2 (100%)	-	2 (100%)	6 (66.7%)
2	-	-	3 (100%)	-	3 (33.3%)
n	2	2	3	2	9
Surgery					
YES	-	-	-	1 (33.3%)	1 (8.3%)
NO	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	11 (91.7%)
n	3	3	3	3	12
Radiotherapy					
YES	2 (66.7%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	4 (33.3%)
NO	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100%)	2 (66.7%)	8 (66.7%)
n	3	3	3	3	12
Rituximab Treatment					
YES	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12

Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 24JUN2011:14:05:35

dm11nhl_a001 Summary of History of CD20+ Malignant Disease and Previous Treatments
Protocol(s): J021900
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL PATIENTS

	Cohort 1 (200/400) N = 3	Cohort 2 (400/800) N = 3	Cohort 3 (800/1200) N = 3	Cohort 4 (1200/2000) N = 3	Total N = 12
Other Treatments					
YES	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)
n	3	3	3	3	12

Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 24JUN2011:14:05:35 (2 of 2)
[5.3.3.2-1 表 11.2-2を再掲]

2.7.4.7.2　死亡

2.7.4.7.2.1　BO21223試験（GALLIUM 試験）

2.7.4.7.2.1.1　FL 患者

表 2.7.4.7.2.1.1-1　死亡例一覧（BO21223試験，未治療 FL 患者）

l_ae_death_foly_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: R-CHEMO (N=601)

CRIN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7 /F/White	[redacted]	371	382	CARDIAC ARREST #	No
	7 /F/White		254	291	ENCEPHALOPATHY #	No
	5 /M/White		143	336	PNEUMONIA ###	No
	6 /M/White		897	1043	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ##	No
	8 /F/White		148	251	HYPERCALCAEMIA ###	U
	5 /M/White		437	590	NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE SKIN ###	No
	5 /F/[redacted]		843	1207	CEREBRAL HAEMATOMA ##	No
	8 /M/White		121	177	SEPTIC SHOCK ^	No
	8 /F/White		86	323	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION ##	No
	6 /F/White		519	582	DEATH #	No
	5 /M/White		310	358	GASTRIC CANCER #	U
	7 /M/White		31	97	POLYNEUROPATHY ^	Yes
	7 /M/White		142	211	MULTI-ORGAN FAILURE *	No
	6 /M/White		618	991	COLON CANCER ##	U
	5 /F/White		779	828	MYOCARDIAL INFARCTION #	No
	6 /M/White		509	675	MALIGNANT MELANOMA ###	No
	7 /M/White		147	374	ISCHAEMIC STROKE ###	No
	6 /M/Asian		819	863	LUNG ADENOCARCINOMA #	U
	6 /F/Asian		6	281	CEREBROVASCULAR ACCIDENT ##	No
	8 /M/White		5	18	MULTI-ORGAN FAILURE ^	U

For Autopsy Done U=Unknown.
CRIN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/l_ae_death.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/121223a/reports/l_ae_death_foly_223_ITC.out
15JUL2016 2:42

l_ae_death_foly_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

Protocol(s): B021223 (L21223A)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 29APR2016 Cutoff Date: 31JAN2016:23:59:59

Treatment Group: G-CHEMO (N=601)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7 /M/White	[redacted]	15	64	SEPSIS ###	No
	8 /M/White		237	269	PNEUMONIA #	U
	6 /M/White		484	979	LUNG INFECTION ###	Yes
	8 /M/White		44	46	CARDIOGENIC SHOCK ^	Yes
	6 /F/White		142	772	NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV ##	U
	7 /M/White		610	937	ACUTE MYELOID LEUKAEMIA ###	U
	7 /F/White		475	708	PNEUMONIA ###	U
	4 /M/[redacted]		114	263	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION ###	U
	7 /M/Asian		246	644	UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE ##	No
	5 /M/White		142	629	HEPATIC NEOPLASM ###	No
	8 /F/White		72	113	PNEUMONIA ^	U
	7 /F/White		686	988	ILL-DEFINED DISORDER ##	Yes
	6 /F/White		702	1210	RESPIRATORY TRACT INFECTION ##	U
	7 /M/White		904	1477	PROSTATE CANCER ##	U
	5 /M/White		384	508	STAPHYLOCOCCAL BACTERAEMIA #	U
	6 /M/White		144	338	RESPIRATORY FAILURE *	U
	6 /M/White		432	446	CARDIOGENIC SHOCK #	No
	6 /F/White		724	774	ACUTE LUNG INJURY #	No
	7 /F/White		105	187	DEHYDRATION ^	U
	5 /M/White		638	699	ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA #	No
	6 /F/Asian		274	297	DEATH #	No
	6 /M/White		48	62	PNEUMONIA ^	No
	6 /M/White		876	942	GASTRIC HAEMORRHAGE #	U

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/l_ae_death.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/121223a/reports/l_ae_death_foly_223_ITC.out
15JUL2016 2:42

[5.3.5.1-1-1 Table 50を再掲]

2.7.4.7.2.1.2　　iNHL 患者

表 2.7.4.7.2.1.2-1　死亡例一覧（BO21223試験，未治療 iNHL 患者）

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: R-B (N=408)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /F/White	[redacted]	243	471	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /M/White		448	586	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /M/White		134	186	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /M/White		2	75	DEATH DUE TO METASTATIC LUNG CARCINOMA ^	No
	6 /M/White		253	325	NEUTROPENIC SEPSIS #	No
	7 /F/White		371	382	CARDIAC ARREST #	No
	7 /F/White		254	291	ENCEPHALOPATHY #	No
	5 /M/White		143	336	PNEUMONIA ###	No
	6 /M/White		143	644	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /F/White		157	394	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /M/White		582	660	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /M/White		897	1043	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ##	No
	6 /F/White		127	486	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /M/White		114	539	DEATH DUE TO AT THIS TIME UNKNOWN, FINAL LETTER WILL BE EXPECTED ##	No
	5 /M/White		259	910	DEATH DUE TO PNEUMONITIS ###	No
	7 /M/White		323	496	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		310	769	DEATH DUE TO MYOCARDIAL INFARCT ###	No
	6 /M/White		139	279	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /F/White		148	251	HYPERCALCAEMIA ###	U
	6 /F/White		338	715	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		437	590	NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE SKIN ###	No
	5 /F/[redacted]		843	1207	CEREBRAL HAEMATOMA ##	No
	7 /F/White		192	354	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /M/White		121	177	SEPTIC SHOCK ^	No
	8 /F/White		86	323	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION ##	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/l_ae_death_223_ITC.out
15JUL2016 2:43　　Page 1 of 8

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: R-B (N=408)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /F/White	[redacted]	877	1155	PNEUMONIA ##	Yes
	4 /F/White		58	262	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /F/White		519	582	DEATH #	No
	7 /M/White		815	1323	DEATH DUE TO HEART FAILURE ##	No
	5 /F/White		38	75	AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA ^	No
	5 /M/White		310	358	GASTRIC CANCER #	U
	7 /M/White		31	97	POLYNEUROPATHY ^	Yes
	7 /F/White		759	1331	DEATH DUE TO COMPLICATIONS OF EMPHYSEMA ##	No
	7 /M/White		142	211	MULTI-ORGAN FAILURE *	No
	5 /F/White		30	302	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /F/White		86	1009	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ##	U
	5 /M/White		114	442	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /M/White		583	1270	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		629	659	DEATH #	No
	4 /F/White		427	531	LUNG NEOPLASM MALIGNANT #	No
	6 /F/White		114	276	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		86	293	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	7 /M/White		258	710	DEATH DUE TO HEART ATTACK ###	No
	6 /M/White		618	991	COLON CANCER ##	U
	5 /F/White		779	828	MYOCARDIAL INFARCTION #	No
	8 /M/White		86	175	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: R-CHOP (N=222)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/M/White	[redacted]	509	675	MALIGNANT MELANOMA ###	No
	7[redacted]/F/White		624	688	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	4[redacted]/M/White		288	620	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	4[redacted]/F/White		48	160	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/White		204	662	DUCTAL ADENOCARCINOMA OF PANCREAS ##	U
	7[redacted]/M/White		147	374	ISCHAEMIC STROKE ###	No
	6[redacted]/F/White		74	273	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/Asian		819	863	LUNG ADENOCARCINOMA #	U
	6[redacted]/F/Asian		6	281	CEREBROVASCULAR ACCIDENT ##	No
	4[redacted]/F/Asian		165	493	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/Asian		268	528	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: R-CVP (N=69)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7[redacted]/F/White	[redacted]	435	1324	DEATH DUE TO SEPTIC SHOCK ###	No
	5[redacted]/F/White		68	522	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/White		6	680	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8[redacted]/M/White		5	18	MULTI-ORGAN FAILURE ^	U
	7[redacted]/F/White		91	123	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	7[redacted]/M/White		98	486	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: G-B (N=419)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /M/White	[redacted]	331	812	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION ##	No
	7 /F/White		122	156	SEPSIS ^	No
	6 /M/White		86	248	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	4 /F/White		129	258	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME ^	No
	7 /M/White		15	64	SEPSIS ###	No
	8 /M/White		237	269	PNEUMONIA #	U
	6 /M/White		86	266	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6 /M/White		484	979	LUNG INFECTION ###	Yes
	7 /F/White		149	220	LUNG INFECTION *	No
	6 /F/White		218	808	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	8 /M/White		44	46	CARDIOGENIC SHOCK ^	Yes
	6 /F/White		142	772	NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV ##	U
	5 /M/White		842	1258	OESOPHAGEAL CARCINOMA ###	U
	6 /F/White		591	603	INFECTIVE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE #	No
	7 /M/White		610	937	ACUTE MYELOID LEUKAEMIA ###	U
	7 /F/White		365	562	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE #	U
	7 /M/White		238	754	DYSPNOEA ##	U
	7 /M/White		400	979	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION ##	No
	7 /M/White		142	528	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	7 /F/White		475	708	PNEUMONIA ###	U
	4 /M/[redacted]		114	263	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION ###	U
	7 /M/Asian		246	644	UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE ##	No
	8 /F/White		338	483	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		157	511	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5 /M/White		142	629	HEPATIC NEOPLASM ###	No
	8 /F/White		72	113	PNEUMONIA ^	U
	6 /M/White		261	286	PNEUMONIA #	Yes

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: G-B (N=419)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/F/White	[redacted]	58	959	DEATH DUE TO COPD ###	No
	7[redacted]/F/White		686	988	ILL-DEFINED DISORDER ##	Yes
	6[redacted]/F/White		702	1210	RESPIRATORY TRACT INFECTION ##	U
	7[redacted]/M/White		904	1477	PROSTATE CANCER ##	U
	5[redacted]/M/White		384	508	STAPHYLOCOCCAL BACTERAEMIA #	U
	6[redacted]/M/White		144	338	RESPIRATORY FAILURE *	U
	6[redacted]/M/White		432	446	CARDIOGENIC SHOCK #	No
	6[redacted]/F/White		724	774	ACUTE LUNG INJURY #	No
	5[redacted]/M/White		140	270	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	7[redacted]/F/White		105	187	DEHYDRATION ^	U

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: G-CHOP (N=211)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7[redacted]/F/White	[redacted]	212	623	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	5[redacted]/M/White		638	699	ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA #	No
	7[redacted]/M/White		234	316	PNEUMONIA FUNGAL #	No
	6[redacted]/M/White		5	86	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	7[redacted]/M/White		918	1053	CARDIAC FAILURE ##	No
	7[redacted]/F/White		146	366	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ##	No
	5[redacted]/M/Asian		130	703	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/F/Asian		274	297	DEATH #	No
	5[redacted]/M/Asian		70	715	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/White		48	62	PNEUMONIA ^	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_223_ITC APPROVED Listing of Patient Deaths (Intent-to-Treat Patients - by Chemotherapy Group)

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

Treatment Group: G-CVP (N=72)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	4[redacted]/M/White	[redacted]	166	464	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE ###	No
	6[redacted]/M/White		876	942	GASTRIC HAEMORRHAGE #	U
	6[redacted]/F/White		89	588	DEATH DUE TO 1A: NEUTROPENIC SEPSIS,1B: UPPER RISPIRATORY TRACT INFECTION. 2: B CELL LYMPHOMA ###	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, * = Observation Phase, # = Maintenance Treatment Phase,
= Follow-up Phase, ### = Survival Follow-up Phase
?? = Patients did not receive any treatment

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/l_ae_death_223_ITC.out
15JUL2016 2:43 Page 8 of 8

[5.3.5.1-1-1 l_ae_death_223_ITC を再掲]

2.7.4.7.2.2　GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

表 2.7.4.7.2.2-1　死亡例一覧（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

l_ae_death_297_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)

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

Treatment Group: B (N=198)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /M/White	[redacted]	142	884	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	8 /F/White		113	137	SEPSIS ^	No
	6 /M/White		125	690	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /M/White		142	1278	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	6 /M/Unknown		215	765	LEUKAEMIA *	No
	6 /M/Unknown		178	561	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	8 /M/Unknown		30	193	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	5 /F/White		143	1141	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	5 /F/White		114	1207	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /M/White		156	649	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /M/White		141	428	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6 /F/White		148	595	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		158	656	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		2	224	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		143	278	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		93	654	ISCHAEMIC STROKE *	No
	6 /M/White		157	283	ACUTE MYELOID LEUKAEMIA *	No
	7 /M/White		184	1044	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		2	121	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /M/White		142	767	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	7 /F/White		2	55	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION ^	No
	4 /M/White		142	486	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6 /F/White		163	485	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6 /M/White		142	442	NEUTROPENIC SEPSIS *	No
	7 /F/White		102	252	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	8 /M/White		149	462	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6 /F/White		59	129	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	4 /M/White		30	36	SEPSIS ^	No
	5 /F/White		114	279	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7 /F/White		142	187	ADENOCARCINOMA ^	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, # = Maintenance Treatment Phase, * = Follow-up Phase

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/l_ae_death_297_SE.out
22APR2015 8:05　　Page 1 of 4

l_ae_death_297_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)

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

Treatment Group: B (N=198)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/F/White	[redacted]	142	587	SEPSIS *	No
	5[redacted]/M/White		156	481	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6[redacted]/F/White		58	258	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/M/White		142	545	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		114	364	PNEUMONIA *	No
	5[redacted]/M/White		86	120	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION ^	No
	6[redacted]/M/White		2	29	TUMOUR LYSIS SYNDROME ^	No
	3[redacted]/M/[redacted]		92	289	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		65	329	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	8[redacted]/M/Unknown		141	305	PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNEUMONIA *	No
	7[redacted]/F/White		101	162	PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNEUMONIA *	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, # = Maintenance Treatment Phase, * = Follow-up Phase

l_ae_death_297_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)

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

Treatment Group: G-B (N=194)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/M/White	[redacted]	144	610	COLORECTAL CANCER *	No
	6[redacted]/M/White		197	273	T-CELL LYMPHOMA *	No
	7[redacted]/F/White		38	275	ESCHERICHIA SEPSIS *	No
	6[redacted]/M/White		345	677	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6[redacted]/F/White		178	297	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		154	411	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	4[redacted]/M/White		277	456	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		330	592	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	5[redacted]/M/White		282	367	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	5[redacted]/F/White		309	360	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6[redacted]/M/White		213	657	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		30	104	RENAL FAILURE CHRONIC *	No
	8[redacted]/M/Black or African American		715	1037	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	5[redacted]/F/Unknown		1	662	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	4[redacted]/M/White		205	348	ACUTE MYELOID LEUKAEMIA *	No
	5[redacted]/M/White		389	1033	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	4[redacted]/M/White		58	336	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	6[redacted]/M/White		407	720	FUNGAL SEPSIS *	No
	7[redacted]/F/White		30	69	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION ^	No
	7[redacted]/F/White		59	164	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	5[redacted]/F/White		15	48	AGRANULOCYTOSIS *	No
	7[redacted]/M/White		758	811	GASTROENTERITIS *	No
	7[redacted]/F/Black or African American		30	82	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	6[redacted]/M/White		283	439	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	5[redacted]/F/White		221	434	GRAFT VERSUS HOST DISEASE *	No
	6[redacted]/F/White		8	25	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION ^	Yes
	7[redacted]/M/White		121	191	VASCULAR PSEUDOANEURYSM *	No
	7[redacted]/M/White		2	142	SEPSIS *	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, # = Maintenance Treatment Phase, * = Follow-up Phase

l_ae_death_297_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)

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

Treatment Group: G-B (N=194)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/M/White	[redacted]	269	388	PSEUDOMONAL SEPSIS *	Yes
	6[redacted]/M/White		73	171	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No
	7[redacted]/F/White		115	190	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	7[redacted]/F/White		30	131	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	8[redacted]/M/White		59	229	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	U
	5[redacted]/M/White		30	616	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION *	No

For Autopsy Done U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Study Period: ^ = Induction Treatment Phase, # = Maintenance Treatment Phase, * = Follow-up Phase

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/l_ae_death_297_SE.out
22APR2015 8:05 Page 4 of 4

[5.3.5.1-3-1 l_ae_death_297_SE を再掲]

2.7.4.7.2.3　BO21000試験（GAUDI 試験）未治療患者

表 2.7.4.7.2.3-1　死亡例一覧（B021000試験，未治療 FL 患者）

dd01_sa Listing Of Patient Deaths (SAP)
Protocol(s): BO21000 (I21000K) - Phase Ib - First Line Population
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: [redacted]　　Cutoff Date: [redacted]

Treatment Group CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Cause of Death	Last Trt Day	Day of Death	Relation to Trial Treatment	Autopsy
1000mg RO5072759+Bendamustine (N = 41)									
[redacted]	8[redacted]	F	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	8	32	NO	NO
1000mg RO5072759+CHOP (N = 40)									
[redacted]	6[redacted]	F	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	232	281	YES	NO

Investigator text for Cause of Death encoded using MedDRA version 15.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
DD01 25MAY2012:13:23:57　　(1 of 1)

[5.3.5.4.3-2 dd01_sa を再掲]

2.7.4.7.2.4　JO29737試験（GATS 試験）

該当例なし

2.7.4.7.2.5　BO21000試験（GAUDI 試験）再発・治療抵抗性患者患者

表 2.7.4.7.2.5-1　死亡例一覧（BO21000試験，再発・治療抵抗性 FL 患者，G-FC 療法群）

dd01_sj Listing Of Patient Deaths (SAP, FC)
Protocol(s): BO21000 (I21000F) - Phase Ib
Analysis: SAP, FC　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: [redacted]　　Cutoff Date: [redacted]

Treatment Group CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Cause of Death	Last Trt Day	Day of Death	Relation to Trial Treatment	Autopsy
RO5072759 High Dose + FC (N = 14)									
[redacted]	6[redacted]	M	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	115	225	NO	YES
	5[redacted]	M		WHITE	ADVERSE EVENT	241	318	NO	YES
	6[redacted]	F		WHITE	DISEASE PROGRESSION	9			

Investigator text for Cause of Death encoded using MedDRA version 13.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
DD01 15APR2011:11:47:15　　(1 of 1)

[5.3.5.4.3-1 dd01_sj を再掲]

CHOP 群は該当例なし

2.7.4.7.2.6　BO20999試験（GAUGUIN 試験）

表 2.7.4.7.2.6-1　死亡例一覧（BO20999試験，再発・治療抵抗性，iNHL 患者）

dd01_si Listing Of Patient Deaths (SAP, iNHL)
Protocol(s): BO20999 (I20999N) - Phase II
Analysis: SAP, iNHL　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 20JUL2010　　Cutoff Date: 27MAY2010

Analysis Group CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Cause of Death	Last Trt Day	Day of Death	Relation to Trial Treatment	Autopsy
Treatment: RO5072759 400/400 (N = 18)									
[redacted]	4[redacted]	F	[redacted]	WHITE	***NK	43	236		

Investigator text for Cause of Death encoded using MedDRA version 13.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
*** - no preferrred term available
DD01 22JUL2010:01:49:11　　(1 of 1)

[5.3.5.4-1-3 dd01_si を再掲]

2.7.4.7.2.7　JO21900試験

該当例なし

2.7.4.7.2.8　BO21003試験（GAUSS 試験）

表 2.7.4.7.2.8-1　死亡例一覧（BO21003試験，再発・治療抵抗性 NHL 患者）

Protocol(s): BO21003 (I21003T) - Phase II
Analysis: Intent to Treat, fNHL　　Center: ALL CENTERS
Snapshot Date: 07OCT2011　　Cutoff Date: 01SEP2011

Treatment Group CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Cause of Death	Last Trt Day	Day of Death	Relation To Trial Treatment	Autopsy
Treatment: RITUXIMAB; N = 75									
RITUXIMAB # [redacted]	4[redacted]	M	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	128	193	NO	NO
RITUXIMAB # [redacted]	6[redacted]	F	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	1	177		
RITUXIMAB [redacted]	6[redacted]	M	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	1	13	NO	NO
Treatment: RO5072759; N = 74									
RO5072759 # [redacted]	6[redacted]	M	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	134	419	NO	NO
RO5072759 # [redacted]	7[redacted]	M	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	22	159	NO	NO
RO5072759 # [redacted]	8[redacted]	M	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	171	223	NO	NO

dd01 bx Listing Of Patient Deaths (Intent to Treat, non-fNHL)
Treatment: RITUXIMAB; N = 12

Treatment Group CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Cause of Death	Last Trt Day	Day of Death	Relation To Trial Treatment	Autopsy
RITUXIMAB # [redacted]	7[redacted]	F	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	246	577	NO	NO
RITUXIMAB [redacted]	8[redacted]	F	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	1	17	NO	NO
RITUXIMAB @ [redacted]	6[redacted]	M	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	80	107	NO	NO
Treatment: RO5072759; N = 14									
RO5072759 # [redacted]	6[redacted]	M	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	365	666		
RO5072759 # [redacted]	7[redacted]	M	[redacted]	WHITE	DISEASE PROGRESSION	144	321		
RO5072759 # [redacted]	5[redacted]	F	[redacted]	WHITE	ADVERSE EVENT	21	58	NO	YES

Investigator text for Cause of Death encoded using MedDRA version 14.0.
# = Death occurred in FU period
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
DD08/None 03MAY2012:11:25:15
Source page 779 and page 781
*Note added by PDRD: Patient died in hospital post-transplant from graft-versus-host disease. This is erroneously captured as a death due to an AE.

[5.3.5.4-2-3 Table 32を再掲] (フットノートのページ番号は5.3.5.4-2-3 p779及び p781を示す)

2.7.4.7.2.9　GAO4915g 試験（GATHER 試験）

表 2.7.4.7.2.9-1　死亡例一覧（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者）

slde01_324_ALL Listing of Patient Deaths
Protocol: BO25324/GAO4915g (k25324h)
Population: All Patients

Group: GA101 + CHOP (N=100)

Center/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Last Trt Day	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Done
[redacted]	5	M	[redacted]	WHITE	148	380	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
[redacted]	5	M	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	148	291	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
[redacted]	3	M	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	157	486	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	
[redacted]	4	M	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	114	218	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
[redacted]	6	F	[redacted]	WHITE	153	177	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
[redacted]	5	F	[redacted]	WHITE	151	367	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
[redacted]	6	F	[redacted]	WHITE	149	244	DEATH DUE TO ADVERSE EVENT	No
[redacted]	6	M	[redacted]	WHITE	117	337	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
[redacted]	7	M	[redacted]	WHITE	124	162	DEATH DUE TO OTHER	No

Cut-off Date: 20DEC2013:23:59:59
^ Patient enrolled but not included in the safety-evaluable population.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/slde01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/reports/slde01_324_ALL.out
17APR2014 10:47　　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 slde01_324を再掲]

2.7.4.7.2.10　BO21005試験（GOYA 試験）

表 2.7.4.7.2.10-1　死亡例一覧（BO21005試験，未治療 DLBCL 患者）

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /F/White	[redacted]	122	603	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		68	117	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		118	147	INTERSTITIAL LUNG DISEASE	No
	6 /M/Other		145	619	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /M/White		75	106	FAILURE TO THRIVE	No
	4 /F/Asian		152	542	DEATH DUE TO INTRACRANIAL HAEMORRHAGE SECONDARY TO THROMBOCYTOPENIA	No
	6 /F/Asian		158	172	PNEUMONIA	Yes
	6 /F/Asian		123	185	PNEUMONIA	No
	6 /M/Asian		156	1098	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		152	337	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 /F/Asian		71	142	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/Asian		154	475	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/Asian		5	33	SEPSIS	No
	5 /F/Asian		165	203	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 /M/Asian		152	472	PNEUMONIA	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21005d/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159u/l21005a/reports/l_ae_death_005_SE.out
15JUL2016 13:58　　Page 1 of 18

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /F/Asian	[redacted]	119	638	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		151	755	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		88	1077	DEATH DUE TO VALVULAR HEART DISEASE	U
	6 /M/Asian		68	93	PNEUMONIA	No
	6 /F/Asian		90	755	PNEUMONIA	No
	7 /M/Asian		166	220	DEATH	No
	7 /F/White		50	60	CARDIAC ARREST	No
	6 /F/White		150	317	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /F/White		148	618	DEATH DUE TO SECONDARY HEPATIC INSUFFICIENCY	No
	6 /F/White		50	123	GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	No
	7 /F/White		154	605	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		148	471	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/White		116	161	IMPAIRED GASTRIC EMPTYING	No
	6 /M/White		152	622	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/White		154	454	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7[redacted]/F/White	[redacted]	160	359	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		149	617	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/White		127	269	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/White		146	601	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		128	315	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/White		148	230	CARDIOPULMONARY FAILURE	U
	5[redacted]/F/White		148	291	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		148	1547	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		150	624	DEATH DUE TO SUICIDE	No
	7[redacted]/F/White		152	391	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/F/White		136	1335	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8[redacted]/F/White		5	59	RESPIRATORY FAILURE	Yes
	7[redacted]/F/Other		90	146	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	No
	7[redacted]/M/White		153	325	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		155	295	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7[redacted]/F/White	[redacted]	148	284	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		165	307	ESCHERICHIA SEPSIS	No
	5[redacted]/M/White		148	301	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		69	88	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	Yes
	7[redacted]/F/White		89	265	CANDIDA SEPSIS	No
	5[redacted]/F/White		64	333	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/F/White		73	227	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/F/White		72	139	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		26	173	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		1	100	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/White		47	74	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	1[redacted]/M/White		157	473	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted]/F/White		135	430	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/F/White		148	247	SEPSIS	No
	3[redacted]/F/White		149	437	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7 /F/White	[redacted]	23	206	DEATH DUE TO STROKE	No
	6 /M/White		156	681	ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	No
	5 /M/White		148	201	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/White		56	1355	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		149	986	DEATH DUE TO PNEUMONIA	No
	6 /F/White		26	31	CARDIAC FAILURE	No
	4 /M/White		148	842	DEATH DUE TO PULMONARY AEDEMA DUE TO PROGRASSION DISEASE	No
	4 /M/White		69	112	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/Asian		32	251	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		150	830	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		146	602	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/Asian		118	183	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 /F/White		91	361	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/White		111	129	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /M/White		5	435	DEATH DUE TO UNKNOWN	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	4[redacted]/M/White	[redacted]	155	572	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/White		53	61	DEATH	No
	7[redacted]/F/White		48	55	ABDOMINAL WOUND DEHISCENCE	No
	6[redacted]/F/Other		142	555	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		71	187	DEATH DUE TO UNKNOWN	No
	5[redacted]/M/Asian		160	638	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/F/White		151	183	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/Asian		148	388	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/Asian		170	691	COLON CANCER	No
	7[redacted]/F/White		152	193	SUDDEN DEATH	No
	7[redacted]/F/White		156	435	LUNG ADENOCARCINOMA	No
	7[redacted]/F/White		110	228	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/Asian		5	20	GASTRIC HAEMORRHAGE	No
	4[redacted]/M/Asian		48	392	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/Asian		157	472	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 /M/Asian	[redacted]	176	703	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		127	346	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		127	261	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		149	666	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		168	380	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		158	528	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		81	191	PNEUMONIA	No
	1 /M/Asian		151	945	DEATH DUE TO INFECTIOUS SHOCK,RESPIRATORY FAILURE, HEART FAILURE	No
	6 /M/Asian		139	306	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		161	404	DEATH DUE TO PATIENT BEGUN NALT SINCE 22OCT2014 AND CONTINUOUSLY HAD AE OF THROMBOCYTOPENIA AND NEUTROPENIA AFTER RECEIVING NEW CANCER THERAPY. AE CAUSED HER HOSPITALIZED AT LOCAL HOSPITAL AND DEAD.	No
	2 /M/Asian		6	19	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/Asian		148	831	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /M/Asian		148	811	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		172	522	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted]/M/Asian	[redacted]	150	576	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/Asian		152	314	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/Asian		66	175	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		160	806	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/White		155	689	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		5	40	INTESTINAL OBSTRUCTION	No
	2[redacted]/F/White		152	270	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3[redacted]/M/White		68	120	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/F/White		94	109	TOXIC ENCEPHALOPATHY	No
	6[redacted]/M/White		70	71	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	U
	3[redacted]/M/White		77	266	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3[redacted]/M/Asian		83	270	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/Asian		148	326	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/Asian		148	521	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/Asian		166	541	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: R-CHOP (N=703)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted]/M/White	[redacted]	47	159	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/White		159	492	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/F/Asian		151	425	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	8 /F/White	[redacted]	103	949	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		159	913	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		5	29	PNEUMONIA	No
	3 /M/Asian		171	215	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 /M/Asian		155	482	DEATH DUE TO DEATH AT HOME.	No
	6 /F/Asian		26	150	CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	No
	6 /M/Asian		5	52	SEPTIC SHOCK	No
	6 /M/Asian		54	570	HEPATIC NEOPLASM	No
	2 /F/Asian		159	289	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		8	9	SEPTIC SHOCK	No
	4 /M/Asian		68	113	SEPTIC SHOCK	No
	6 /F/Asian		5	238	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/Asian		179	1288	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		5	15	PNEUMONIA	Yes
	5 /M/Asian		171	454	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 /F/Asian	[redacted]	166	1249	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		161	202	PNEUMONIA	No
	7 /F/White		148	824	SUBDURAL HAEMATOMA	No
	4 /M/White		148	439	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		159	211	CORONARY ARTERY THROMBOSIS	Yes
	6 /M/White		8	11	SUDDEN DEATH	No
	7 /F/White		156	278	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/White		166	508	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		153	1391	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/White		156	360	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		70	80	DEATH	No
	6 /M/White		149	463	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 /M/White		68	75	INTESTINAL ISCHAEMIA	Yes
	5 /M/White		160	973	NEUROENDOCRINE TUMOUR	No
	7 /F/White		150	775	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /M/White	[redacted]	161	391	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /M/White		166	658	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /F/White		73	77	SEPTIC SHOCK	Yes
	7 /M/White		8	16	SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	Yes
	8 /M/White		152	600	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /F/White		131	133	CARDIAC ARREST	No
	6 /M/White		158	654	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/White		154	427	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /M/White		97	148	DEATH DUE TO THE AGE, COMORBIDITY AND CARDIAC INSUFFICIENCY	No
	7 /F/White		151	789	DEATH DUE TO UNRELATED SAE (STROKE) THAT HAPPENED AFTER 12 MONTHS AFTER LAST DOSE OF STUDY DRUG	No
	6 /M/White		147	654	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/White		89	103	DEATH DUE TO CAUSE OF DEATH IS UNKNOWN	No
	7 /F/White		134	286	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /M/White		57	270	OSTEOMYELITIS	No
	7 /M/White		2	3	MYOCARDIAL INFARCTION	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7 /M/White	[redacted]	8	40	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	No
	5 /M/White		152	162	SEPTIC SHOCK	No
	7 /F/White		152	411	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		127	1439	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/White		117	411	BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS	U
	6 /M/White		28	289	PNEUMONIA	U
	7 /F/White		128	186	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	No
	4 /F/White		127	341	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/White		148	463	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/White		157	324	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/White		95	131	PNEUMONIA	No
	7 /F/White		148	208	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 /M/White		148	667	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		54	131	PULMONARY OEDEMA	No
	7 /M/White		163	286	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /M/White	[redacted]	128	200	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/White		64	347	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		134	170	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/White		154	856	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /F/White		92	309	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/White		148	459	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/White		147	429	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/White		147	474	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/White		148	248	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		117	156	PULMONARY EMBOLISM	No
	2 /M/Asian		153	822	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/Asian		97	131	INFECTION	No
	7 /M/Asian		148	444	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	8 /M/White		88	366	DYSPNOEA	No
	6 /F/White		83	538	DEATH DUE TO UNKNOWN	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted]/M/Asian	[redacted]	156	738	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/F/White		159	323	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/White		9	16	SEPSIS	No
	7[redacted]/M/Asian		149	954	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/Asian		152	975	DEATH DUE TO PNEUMONIA	No
	5[redacted]/M/White		146	523	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/White		171	387	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted]/M/White		68	337	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	No
	6[redacted]/M/Asian		163	650	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7[redacted]/M/Asian		141	464	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted]/F/Asian		68	349	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted]/M/White		157	704	DEATH DUE TO SEPSIS	No
	5[redacted]/M/White		5	77	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted]/M/White		152	186	HISTIOCYTOSIS HAEMATOPHAGIC	No
	6[redacted]/M/White		61	180	DEATH	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 /F/Asian	[redacted]	158	390	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/Asian		152	610	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		147	569	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /M/Asian		140	389	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /M/Asian		151		DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /M/Asian		137	172	ACUTE KIDNEY INJURY	No
	4 /F/Asian		2	37	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 /M/Asian		159	360	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		163	435	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /F/Asian		148	769	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 /F/Asian		166	440	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		157	368	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 /M/Asian		48	209	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 /M/Asian		69	535	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		156	632	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 /F/Asian	[redacted]	148	659	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		148	261	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	No
	5 /F/Asian		174	540	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 /F/Asian		175	335	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		8	14	SEPTIC SHOCK	No
	6 /M/Asian		162	351	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	No
	4 /F/Asian		6	13	COMPLETED SUICIDE	No
	6 /M/Asian		48	391	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /M/Asian		149	505	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /M/Asian		89	339	DEATH DUE TO SEVERE BONE MARROW SUPPRESSION AFTER CHEMOTHERAPY, THE LACK OF GRANULOCYTE, WITH COPPER GREEN FALSE FORM SPORE FUNGUS SEPTICEMIA.	No
	6 /M/Asian		87	179	DEATH DUE TO THE DEATH CAUSE IS UNCLEAR	No
	5 /F/Asian		153	219	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 /F/White		152	329	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 /M/Asian		131	344	MENINGITIS VIRAL	No
	3 /M/Asian		148	654	DEATH DUE TO PULMONARY INFECTION	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

l_ae_death_005_SE APPROVED Listing of Patient Deaths (Safety-Evaluable Patients)
Protocol(s): BO21005 (L21005A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 12JUL2016 Cutoff Date: 29APR2016

Treatment Group: G-CHOP (N=704)

CRTN/Pt.No.	Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Day of Last Study Drug Administration	Day of Death	Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 [redacted]/M/Asian	[redacted]	156	364	DEATH DUE TO PNEUMONIA	No
	6 [redacted]/M/Asian		156	436	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 [redacted]/M/Asian		47	178	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 [redacted]/M/White		89	261	DEATH DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 [redacted]/F/White		128	512	PULMONARY EMBOLISM	No
	7 [redacted]/M/Other		139	635	DEATH	No

For Autopsy Done Y=Yes, N=No, U=Unknown.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
?? = Patients did not receive any treatment

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21005d/l_ae_death.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159u/l21005a/reports/l_ae_death_005_SE.out
15JUL2016 13:58　Page 18 of 18

[5.3.5.4-4 l_ae_death_005_SE を再掲]

2.7.4.7.3 重篤な有害事象

2.7.4.7.3.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

2.7.4.7.3.1.1 FL 患者

表 2.7.4.7.3.1.1-1 因果関係別重篤な有害事象（BO21223試験，未治療 FL 患者）

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
Total(%)	274 (46.1%)	238 (39.9%)	152 (25.5%)	122 (20.4%)
感染症および寄生虫症	108 (18.2%)	86 (14.4%)	49 (8.2%)	38 (6.4%)
肺炎	29 (4.9%)	25 (4.2%)	12 (2.0%)	10 (1.7%)
尿路感染	8 (1.3%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	0
下気道感染	8 (1.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
敗血症	8 (1.3%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
胃腸炎	7 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
帯状疱疹	6 (1.0%)	8 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)
気管支炎	6 (1.0%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0
感染	5 (0.8%)	7 (1.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
肺感染	5 (0.8%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	6 (1.0%)
上気道感染	5 (0.8%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0
尿路性敗血症	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
気道感染	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
インフルエンザ	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
播種性帯状疱疹	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
虫垂炎	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0
副鼻腔炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
菌血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
ウイルス性筋炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
カンピロバクター感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
結核	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
骨盤膿瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
歯周炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
大腸菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
膀胱炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
エンテロウイルス性髄膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.2%)	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.2%)	0	0	0
耳帯状疱疹	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0
腸管膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.2%)	0	0	0
肺敗血症	1 (0.2%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.2%)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	0	0
卵管卵巣膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)
異型肺炎	0	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
ウイルス感染	0	3 (0.5%)	0	0
皮下組織膿瘍	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
神経ボレリア症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
椎間板炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乳様突起炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
熱性感染症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
卵巣細菌感染	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	1 (0.2%)	0	0
感染性関節炎	0	1 (0.2%)	0	0
憩室炎	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性関節炎	0	1 (0.2%)	0	0
処置後感染	0	1 (0.2%)	0	0
膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害	56 (9.4%)	47 (7.9%)	52 (8.7%)	41 (6.9%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
発熱性好中球減少症	29 (4.9%)	19 (3.2%)	27 (4.5%)	19 (3.2%)
好中球減少症	22 (3.7%)	25 (4.2%)	21 (3.5%)	22 (3.7%)
血小板減少症	4 (0.7%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
貧血	4 (0.7%)	0	4 (0.7%)	0
白血球減少症	3 (0.5%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)
脾腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
骨髄機能不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
溶血	0	1 (0.2%)	0	0
溶血性貧血	0	1 (0.2%)	0	0
胃腸障害	43 (7.2%)	28 (4.7%)	16 (2.7%)	14 (2.3%)
下痢	8 (1.3%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
腹痛	8 (1.3%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
悪心	4 (0.7%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
膵炎	4 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
嘔吐	3 (0.5%)	7 (1.2%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
便秘	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腸閉塞	3 (0.5%)	0	0	0
大腸炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
小腸閉塞	2 (0.3%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹水	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
イレウス	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
胃出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
消化不良	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
上部消化管出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
メレナ	1 (0.2%)	0	0	0
胃炎	1 (0.2%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.2%)	0	0	0
痔核	1 (0.2%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.2%)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2%)	0	0	0
直腸出血	1 (0.2%)	0	0	0
吐血	1 (0.2%)	0	0	0
糞塊	1 (0.2%)	0	0	0
上腹部痛	0	2 (0.3%)	0	0
大腸閉塞	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腸絨毛萎縮	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
びらん性胃炎	0	1 (0.2%)	0	0
ミクリッツ症候群	0	1 (0.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.2%)	0	0
好酸球性胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (6.9%)	21 (3.5%)	27 (4.5%)	13 (2.2%)
注入に伴う反応	27 (4.5%)	11 (1.8%)	27 (4.5%)	11 (1.8%)
転倒	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
上肢骨折	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
外傷性気胸	1 (0.2%)	0	0	0
事故	1 (0.2%)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
足骨折	1 (0.2%)	0	0	0
投薬過誤	1 (0.2%)	0	0	0
軟骨損傷	1 (0.2%)	0	0	0
吻合部狭窄	1 (0.2%)	0	0	0
漿液腫	1 (0.2%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.2%)	0	0	0
圧迫骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腰椎骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
顔面骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
脊椎骨折	0	1 (0.2%)	0	0
多発骨折	0	1 (0.2%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	38 (6.4%)	21 (3.5%)	9 (1.5%)	4 (0.7%)
基底細胞癌	4 (0.7%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
乳癌	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
前立腺癌	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0
扁平上皮癌	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
急性骨髄性白血病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
骨髄異形成症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
ホジキン病	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (0.3%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
悪性黒色腫	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
浸潤性乳管癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
直腸腺癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
急性リンパ性白血病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
結腸腺癌	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
良性新生物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
エストロゲン受容体陽性乳癌	1 (0.2%)	0	0	0
シュワン細胞腫	1 (0.2%)	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.2%)	0	0	0
肝新生物	1 (0.2%)	0	0	0
癌疼痛	1 (0.2%)	0	0	0
結節性硬化型ホジキン病	1 (0.2%)	0	0	0
甲状腺癌	1 (0.2%)	0	0	0
腎癌	1 (0.2%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.2%)	0	0	0
聴神経腫	1 (0.2%)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2%)	0	0	0
非小細胞肺癌	1 (0.2%)	0	0	0
非小細胞肺癌第４期	1 (0.2%)	0	0	0
ケラトアカントーマ	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腫瘍フレア	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肺腺癌	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胃癌	0	1 (0.2%)	0	0
眼球内黒色腫	0	1 (0.2%)	0	0
結腸直腸癌	0	1 (0.2%)	0	0
腎細胞癌	0	1 (0.2%)	0	0
腺癌	0	1 (0.2%)	0	0
乳管内増殖性病変	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.2%)	0	0
良性腺腫	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (5.5%)	30 (5.0%)	14 (2.4%)	10 (1.7%)
呼吸困難	6 (1.0%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
肺塞栓症	6 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
胸水	3 (0.5%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0
間質性肺疾患	2 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)
呼吸不全	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
喘息	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
低酸素症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胸膜痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
気管支痙攣	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
急性肺損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
気胸	1 (0.2%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	1 (0.2%)	0	0	0
鼻出血	1 (0.2%)	0	0	0
副鼻腔嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (0.5%)	0	0
咳嗽	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
呼吸障害	0	1 (0.2%)	0	0
声帯肥厚	0	1 (0.2%)	0	0
肺うっ血	0	1 (0.2%)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.2%)	0	0
喀血	0	1 (0.2%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (5.0%)	34 (5.7%)	19 (3.2%)	11 (1.8%)
発熱	18 (3.0%)	17 (2.8%)	13 (2.2%)	8 (1.3%)
悪寒	3 (0.5%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
胸痛	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
全身健康状態低下	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
医療機器破損	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位漏出	1 (0.2%)	0	0	0
嚢胞破裂	1 (0.2%)	0	0	0
不明確な障害	1 (0.2%)	0	0	0
多臓器不全	0	3 (0.5%)	0	0
疼痛	0	2 (0.3%)	0	0
粘膜の炎症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ステントグラフトエンドリーク	0	1 (0.2%)	0	0
高熱	0	1 (0.2%)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	26 (4.4%)	12 (2.0%)	11 (1.8%)	5 (0.8%)
洞性徐脈	5 (0.8%)	0	5 (0.8%)	0
心房細動	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
心原性ショック	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
洞性頻脈	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
心不全	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
狭心症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
徐脈	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
頻脈	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
うっ血性心不全	1 (0.2%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2%)	0	0	0
不整脈	1 (0.2%)	0	0	0
冠動脈疾患	0	2 (0.3%)	0	0
冠動脈狭窄	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心停止	0	1 (0.2%)	0	0
大動脈弁狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
動悸	0	1 (0.2%)	0	0
神経系障害	16 (2.7%)	21 (3.5%)	4 (0.7%)	5 (0.8%)
一過性脳虚血発作	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
失神	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
神経痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痙攣発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
意識消失	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
起立不耐性	1 (0.2%)	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.2%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.2%)	0	0	0
大脳障害	1 (0.2%)	0	0	0
認知症	1 (0.2%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2%)	0	0	0
失神寸前の状態	0	3 (0.5%)	0	0
起立時振戦	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腕神経叢障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
くも膜下出血	0	1 (0.2%)	0	0
パーキンソン病	0	1 (0.2%)	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.2%)	0	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
出血性卒中	0	1 (0.2%)	0	0
頭蓋内出血	0	1 (0.2%)	0	0
脳虚血	0	1 (0.2%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
脳血管発作	0	1 (0.2%)	0	0
脳血腫	0	1 (0.2%)	0	0
脳症	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	16 (2.7%)	6 (1.0%)	8 (1.3%)	3 (0.5%)
低ナトリウム血症	4 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
脱水	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
高カルシウム血症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
糖尿病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
高血糖	1 (0.2%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	12 (2.0%)	7 (1.2%)	7 (1.2%)	1 (0.2%)
低血圧	6 (1.0%)	0	5 (0.8%)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
循環虚脱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
末梢性虚血	1 (0.2%)	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0
塞栓症	0	3 (0.5%)	0	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	11 (1.8%)	9 (1.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
胆嚢炎	4 (0.7%)	5 (0.8%)	0	0
薬物性肝障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
胆石症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胆道仙痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
急性肝炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
胆管結石	1 (0.2%)	0	0	0
胆嚢痛	1 (0.2%)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胆管炎	0	1 (0.2%)	0	0
胆管狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.8%)	12 (2.0%)	1 (0.2%)	0
変形性関節症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
背部痛	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0
筋炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
側腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ミオパチー	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
顎関節症候群	1 (0.2%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
関節障害	1 (0.2%)	0	0	0
頚部痛	1 (0.2%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2%)	0	0	0
病的骨折	1 (0.2%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	2 (0.3%)	0	0
滑膜炎	0	1 (0.2%)	0	0
四肢痛	0	1 (0.2%)	0	0
変形性骨炎	0	1 (0.2%)	0	0
腎および尿路障害	6 (1.0%)	6 (1.0%)	0	1 (0.2%)
急性腎不全	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
腎不全	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腎結石症	1 (0.2%)	0	0	0
水腎症	1 (0.2%)	0	0	0
排尿困難	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.2%)	0	0
腎梗塞	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	6 (1.0%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	0
うつ病	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
錯乱状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
精神病性障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
自殺企図	1 (0.2%)	0	0	0
不安	1 (0.2%)	0	0	0
情動障害	0	1 (0.2%)	0	0
物質誘発性精神病性障害	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (0.8%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
発疹	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外陰腟痛	1 (0.2%)	0	0	0
卵巣腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
前立腺炎	0	2 (0.3%)	0	0
腟潰瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14

aerelser_foly_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)	G-chemo (N=595)	R-chemo (N=597)
免疫系障害	3 (0.5%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
アナフィラキシー反応	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2%)	0	0	0
過敏症	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
低γグロブリン血症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
国際標準比増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
肝機能検査異常	1 (0.2%)	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
甲状腺摘除	1 (0.2%)	0	0	0
回腸切除	0	1 (0.2%)	0	0
癌手術	0	1 (0.2%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0	0	0
流産	1 (0.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)	0	0
耳痛	0	1 (0.2%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腓骨部筋萎縮症	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_foly_223_SE.out
03OCT2016 3:14 Page 10 of 10

[5.3.5.1-2 aerelser_foly_223_SE を再掲]

2.7.4.7.3.1.2　iNHL 患者

表 2.7.4.7.3.1.2-1　因果関係別重篤な有害事象（BO21223試験，未治療 iNHL 患者）

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
Total(%)	340 (48.7%)	286 (41.3%)	193 (27.7%)	149 (21.5%)
感染症および寄生虫症	145 (20.8%)	104 (15.0%)	69 (9.9%)	48 (6.9%)
肺炎	42 (6.0%)	30 (4.3%)	17 (2.4%)	13 (1.9%)
敗血症	13 (1.9%)	6 (0.9%)	7 (1.0%)	4 (0.6%)
下気道感染	12 (1.7%)	7 (1.0%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)
尿路感染	9 (1.3%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
肺感染	8 (1.1%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	6 (0.9%)
帯状疱疹	7 (1.0%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)
気管支炎	7 (1.0%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0
胃腸炎	7 (1.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
感染	6 (0.9%)	8 (1.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
上気道感染	6 (0.9%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0
好中球減少性敗血症	5 (0.7%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	5 (0.7%)
気道感染	5 (0.7%)	4 (0.6%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
尿路性敗血症	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)
インフルエンザ	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連感染	2 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0
播種性帯状疱疹	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
虫垂炎	1 (0.1%)	4 (0.6%)	0	0
異型肺炎	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)
ウイルス感染	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
菌血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
細菌性肺炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
好中球減少性感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ＢＫウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ウイルス性筋炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
エンテロウイルス性脳炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
カンピロバクター感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連敗血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
結核	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
骨盤膿瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
細菌性気管炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
歯周炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
食道カンジダ症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
真菌性肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
大腸菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
エンテロウイルス性髄膜炎	1 (0.1%)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.1%)	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.1%)	0	0	0
耳帯状疱疹	1 (0.1%)	0	0	0
食道感染	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.1%)	0	0	0
腸管膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
腸球菌感染	1 (0.1%)	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.1%)	0	0	0
肺敗血症	1 (0.1%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.1%)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	0	0
卵管卵巣膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
敗血症性ショック	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮下組織膿瘍	0	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
神経ボレリア症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
椎間板炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乳様突起炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
熱性感染症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
卵巣細菌感染	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	1 (0.1%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
感染性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
憩室炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
処置後感染	0	1 (0.1%)	0	0
膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	67 (9.6%)	60 (8.7%)	61 (8.7%)	53 (7.7%)
発熱性好中球減少症	34 (4.9%)	24 (3.5%)	32 (4.6%)	23 (3.3%)
好中球減少症	25 (3.6%)	30 (4.3%)	24 (3.4%)	27 (3.9%)
血小板減少症	5 (0.7%)	2 (0.3%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)
貧血	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
白血球減少症	3 (0.4%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
脾腫	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
骨髄機能不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.1%)	0	0	0
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
貪食細胞性組織球症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
溶血	0	1 (0.1%)	0	0
溶血性貧血	0	1 (0.1%)	0	0
胃腸障害	53 (7.6%)	32 (4.6%)	20 (2.9%)	16 (2.3%)
下痢	11 (1.6%)	7 (1.0%)	7 (1.0%)	3 (0.4%)
腹痛	10 (1.4%)	5 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
嘔吐	6 (0.9%)	9 (1.3%)	4 (0.6%)	7 (1.0%)
悪心	6 (0.9%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)
膵炎	5 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
大腸炎	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
便秘	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腸閉塞	3 (0.4%)	0	0	0
小腸閉塞	2 (0.3%)	0	0	0
腹水	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
急性膵炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
イレウス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胃出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
消化不良	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
上部消化管出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
メレナ	1 (0.1%)	0	0	0
胃炎	1 (0.1%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
口内炎	1 (0.1%)	0	0	0
痔核	1 (0.1%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.1%)	0	0	0
腸管虚血	1 (0.1%)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.1%)	0	0	0
直腸出血	1 (0.1%)	0	0	0
吐血	1 (0.1%)	0	0	0
糞塊	1 (0.1%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.1%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	0
上腹部痛	0	2 (0.3%)	0	0
大腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腸絨毛萎縮	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
びらん性胃炎	0	1 (0.1%)	0	0
ミクリッツ症候群	0	1 (0.1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.1%)	0	0
好酸球性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	53 (7.6%)	29 (4.2%)	36 (5.2%)	20 (2.9%)
注入に伴う反応	36 (5.2%)	18 (2.6%)	36 (5.2%)	18 (2.6%)
転倒	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
大腿骨骨折	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
アルコール中毒	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性気胸	1 (0.1%)	0	0	0
事故	1 (0.1%)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.1%)	0	0	0
足骨折	1 (0.1%)	0	0	0
投薬過誤	1 (0.1%)	0	0	0
軟骨損傷	1 (0.1%)	0	0	0
脳挫傷	1 (0.1%)	0	0	0
半月板損傷	1 (0.1%)	0	0	0
吻合部狭窄	1 (0.1%)	0	0	0
漿液腫	1 (0.1%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.1%)	0	0	0
圧迫骨折	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腰椎骨折	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
脊椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0
多発骨折	0	1 (0.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (7.3%)	45 (6.5%)	29 (4.2%)	16 (2.3%)
発熱	37 (5.3%)	24 (3.5%)	22 (3.2%)	12 (1.7%)
悪寒	4 (0.6%)	3 (0.4%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)
全身健康状態低下	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
胸痛	2 (0.3%)	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
死亡	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
粘膜の炎症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胸部不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器破損	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位漏出	1 (0.1%)	0	0	0
嚢胞破裂	1 (0.1%)	0	0	0
不明確な障害	1 (0.1%)	0	0	0
多臓器不全	0	3 (0.4%)	0	0
疼痛	0	3 (0.4%)	0	0
医薬品副作用	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ステントグラフトエンドリーク	0	1 (0.1%)	0	0
高熱	0	1 (0.1%)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (6.4%)	39 (5.6%)	19 (2.7%)	13 (1.9%)
呼吸困難	10 (1.4%)	8 (1.2%)	7 (1.0%)	3 (0.4%)
肺塞栓症	8 (1.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
胸水	5 (0.7%)	5 (0.7%)	1 (0.1%)	0
呼吸不全	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.3%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
喘息	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
低酸素症	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
肺水腫	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
胸膜痛	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
気管支痙攣	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肺臓炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
鼻出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
急性肺損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸停止	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
咽頭の炎症	1 (0.1%)	0	0	0
気胸	1 (0.1%)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.1%)	0	0	0
肺気腫	1 (0.1%)	0	0	0
肺障害	1 (0.1%)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0
咳嗽	0	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
呼吸障害	0	1 (0.1%)	0	0
湿性咳嗽	0	1 (0.1%)	0	0
声帯肥厚	0	1 (0.1%)	0	0
肺うっ血	0	1 (0.1%)	0	0
肺硬化	0	1 (0.1%)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0
喀血	0	1 (0.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	42 (6.0%)	26 (3.8%)	10 (1.4%)	4 (0.6%)
基底細胞癌	5 (0.7%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
扁平上皮癌	4 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0
乳癌	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
前立腺癌	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
皮膚有棘細胞癌	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
急性骨髄性白血病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
骨髄異形成症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
ホジキン病	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
非小細胞肺癌	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
結腸癌	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
悪性黒色腫	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
浸潤性乳管癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
直腸腺癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
結腸腺癌	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
良性新生物	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
エストロゲン受容体陽性乳癌	1 (0.1%)	0	0	0
シュワン細胞腫	1 (0.1%)	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.1%)	0	0	0
肝新生物	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
癌疼痛	1 (0.1%)	0	0	0
結節性硬化型ホジキン病	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
食道癌	1 (0.1%)	0	0	0
腎癌	1 (0.1%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.1%)	0	0	0
聴神経腫	1 (0.1%)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
非小細胞肺癌第４期	1 (0.1%)	0	0	0
ケラトアカントーマ	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腫瘍フレア	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺腺癌	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胃癌	0	1 (0.1%)	0	0
外陰腟部疣贅	0	1 (0.1%)	0	0
眼球内黒色腫	0	1 (0.1%)	0	0
結腸直腸癌	0	1 (0.1%)	0	0
腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0
腺癌	0	1 (0.1%)	0	0
乳管内増殖性病変	0	1 (0.1%)	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.1%)	0	0
良性腺腫	0	1 (0.1%)	0	0
膵腺管癌	0	1 (0.1%)	0	0
心臓障害	41 (5.9%)	14 (2.0%)	15 (2.1%)	6 (0.9%)
心房細動	9 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
洞性徐脈	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
急性心筋梗塞	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
頻脈	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0
洞性頻脈	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
心不全	2 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)
心原性ショック	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
うっ血性心不全	2 (0.3%)	0	0	0
不整脈	2 (0.3%)	0	0	0
狭心症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
上室性頻脈	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
心筋梗塞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
心停止	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
徐脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
右室不全	1 (0.1%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
心室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	0
心肺停止	1 (0.1%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.1%)	0	0	0
冠動脈疾患	0	2 (0.3%)	0	0
冠動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
大動脈弁狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
動悸	0	1 (0.1%)	0	0
神経系障害	23 (3.3%)	25 (3.6%)	6 (0.9%)	7 (1.0%)
一過性脳虚血発作	4 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
失神	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)
嗜眠	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
浮動性めまい	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
神経痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
虚血性脳卒中	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
脳虚血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
痙攣発作	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
てんかん	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
意識消失	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
起立不耐性	1 (0.1%)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.1%)	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.1%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.1%)	0	0	0
大脳障害	1 (0.1%)	0	0	0
第７脳神経麻痺	1 (0.1%)	0	0	0
認知症	1 (0.1%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.1%)	0	0	0
失神寸前の状態	0	3 (0.4%)	0	0
起立時振戦	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腕神経叢障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
くも膜下出血	0	1 (0.1%)	0	0
パーキンソン病	0	1 (0.1%)	0	0
運動失調	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
出血性卒中	0	1 (0.1%)	0	0
小脳症候群	0	1 (0.1%)	0	0
振戦	0	1 (0.1%)	0	0
神経系障害	0	1 (0.1%)	0	0
頭蓋内出血	0	1 (0.1%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
脳血管発作	0	1 (0.1%)	0	0
脳血腫	0	1 (0.1%)	0	0
脳症	0	1 (0.1%)	0	0
代謝および栄養障害	17 (2.4%)	7 (1.0%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)
低ナトリウム血症	4 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
脱水	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
高カルシウム血症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
糖尿病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
低カリウム血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
高血糖	1 (0.1%)	0	0	0
水分過負荷	1 (0.1%)	0	0	0
血管障害	13 (1.9%)	9 (1.3%)	7 (1.0%)	3 (0.4%)
低血圧	7 (1.0%)	2 (0.3%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)
高血圧クリーゼ	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)
循環虚脱	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
末梢性虚血	1 (0.1%)	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
塞栓症	0	3 (0.4%)	0	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0
肝胆道系障害	12 (1.7%)	10 (1.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)
胆嚢炎	4 (0.6%)	6 (0.9%)	0	1 (0.1%)
胆道仙痛	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
薬物性肝障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
胆石症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
急性肝炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胆管結石	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢痛	1 (0.1%)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
急性胆嚢炎	0	1 (0.1%)	0	0
胆管炎	0	1 (0.1%)	0	0
胆管狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (1.7%)	15 (2.2%)	1 (0.1%)	0
背部痛	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
変形性関節症	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
ミオパチー	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
側腹部痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
椎間板突出	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
顎関節症候群	1 (0.1%)	0	0	0
関節障害	1 (0.1%)	0	0	0
頚部痛	1 (0.1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.1%)	0	0	0
病的骨折	1 (0.1%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	2 (0.3%)	0	0
滑膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
筋力低下	0	1 (0.1%)	0	0
四肢痛	0	1 (0.1%)	0	0
出血性関節症	0	1 (0.1%)	0	0
変形性骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
精神障害	9 (1.3%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0
うつ病	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
精神状態変化	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
錯乱状態	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
精神病性障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
アルコールに関連する問題	1 (0.1%)	0	0	0
自殺企図	1 (0.1%)	0	0	0
不安	1 (0.1%)	0	0	0
情動障害	0	1 (0.1%)	0	0
物質誘発性精神病性障害	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (1.3%)	5 (0.7%)	6 (0.9%)	3 (0.4%)
発疹	5 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
蕁麻疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	7 (1.0%)	8 (1.2%)	0	1 (0.1%)
急性腎不全	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腎不全	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
腎結石症	1 (0.1%)	0	0	0
水腎症	1 (0.1%)	0	0	0
排尿困難	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.1%)	0	0
腎梗塞	0	1 (0.1%)	0	0
腎仙痛	0	1 (0.1%)	0	0
免疫系障害	5 (0.7%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	3 (0.4%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18

aerelser_223_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)	G-chemo (N=698)	R-chemo (N=692)
サイトカイン放出症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
アナフィラキシーショック	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.1%)	0	0	0
過敏症	0	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)
低γグロブリン血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
薬物過敏症	0	1 (0.1%)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (0.6%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
前立腺炎	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
外陰膣痛	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣腫瘤	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0
膣潰瘍	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
臨床検査	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
国際標準比増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
肝機能検査異常	1 (0.1%)	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.1%)	0	0
外科および内科処置	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0
甲状腺摘除	1 (0.1%)	0	0	0
回腸切除	0	1 (0.1%)	0	0
癌手術	0	1 (0.1%)	0	0
眼障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
角膜混濁	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
難聴	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
耳痛	0	1 (0.1%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1%)	0	0	0
流産	1 (0.1%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腓骨部筋萎縮症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223l/reports/aerelser_223_SE.out
03OCT2016 3:18 Page 11 of 11

[5.3.5.1-2 aerelser_223_SE を再掲]

2.7.4.7.3.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

2.7.4.7.3.2.1 FL 患者

表 2.7.4.7.3.2.1-1 因果関係別重篤な有害事象（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

aerelser_foly_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GOO1297 (NO1297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=155)	B (N=163)	G-B (N=155)	B (N=163)
Total(%)	54 (34.8%)	52 (31.9%)	28 (18.1%)	29 (17.8%)
感染症および寄生虫症	19 (12.3%)	26 (16.0%)	7 (4.5%)	17 (10.4%)
敗血症	4 (2.6%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	3 (1.8%)
肺炎	3 (1.9%)	7 (4.3%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)
下気道感染	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-
尿路感染	2 (1.3%)	-	-	-
帯状疱疹	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.6%)	2 (1.2%)	-	2 (1.2%)
肺感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
異型肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-	-
上気道感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-	-
胃腸炎	1 (0.6%)	-	-	-
気管支肺炎	1 (0.6%)	-	-	-
真菌性敗血症	1 (0.6%)	-	-	-
大腸菌性敗血症	1 (0.6%)	-	-	-
副鼻腔炎	1 (0.6%)	-	-	-
感染	-	2 (1.2%)	-	2 (1.2%)
気管支炎	-	2 (1.2%)	-	-
Ｂ型肝炎	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス性肺炎	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
好中球減少性敗血症	-	1 (0.6%)	-	-
心内膜炎	-	1 (0.6%)	-	-
血液およびリンパ系障害	16 (10.3%)	8 (4.9%)	12 (7.7%)	5 (3.1%)
発熱性好中球減少症	6 (3.9%)	4 (2.5%)	5 (3.2%)	4 (2.5%)
好中球減少症	6 (3.9%)	-	5 (3.2%)	-
血小板減少症	3 (1.9%)	-	3 (1.9%)	-
貧血	1 (0.6%)	3 (1.8%)	-	-
無顆粒球症	1 (0.6%)	-	-	-
白血球減少症	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (6.5%)	3 (1.8%)	5 (3.2%)	2 (1.2%)
注入に伴う反応	5 (3.2%)	2 (1.2%)	5 (3.2%)	2 (1.2%)
大腿骨骨折	2 (1.3%)	-	-	-
股関節部骨折	1 (0.6%)	-	-	-
手首関節骨折	1 (0.6%)	-	-	-
漿液腫	1 (0.6%)	-	-	-
処置後胆汁漏出	-	1 (0.6%)	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:08

aerelser_foly_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=155)	B (N=163)	G-B (N=155)	B (N=163)
胃腸障害	8 (5.2%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)
嘔吐	2 (1.3%)	-	2 (1.3%)	-
大腸炎	2 (1.3%)	-	-	-
腸管穿孔	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	-
上部消化管出血	1 (0.6%)	-	-	-
直腸出血	1 (0.6%)	-	-	-
裂肛	1 (0.6%)	-	-	-
下痢	-	3 (1.8%)	-	1 (0.6%)
悪心	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
大腸閉塞	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
血便排泄	-	1 (0.6%)	-	-
心臓障害	6 (3.9%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	-
心不全	2 (1.3%)	-	1 (0.6%)	-
心房細動	2 (1.3%)	-	-	-
心房粗動	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	-
冠動脈疾患	1 (0.6%)	-	-	-
心筋梗塞	-	1 (0.6%)	-	-
発作性不整脈	-	1 (0.6%)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.9%)	9 (5.5%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)
急性骨髄性白血病	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
骨髄異形成症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
悪性黒色腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-	-
結腸直腸癌	1 (0.6%)	-	-	-
真性多血症	1 (0.6%)	-	-	-
腎癌	1 (0.6%)	-	-	-
白血病	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
平滑筋肉腫	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
肝内胆管癌	-	1 (0.6%)	-	-
甲状腺新生物	-	1 (0.6%)	-	-
腫瘍随伴性天疱瘡	-	1 (0.6%)	-	-
腺癌	-	1 (0.6%)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.2%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
発熱	2 (1.3%)	2 (1.2%)	-	1 (0.6%)
全身健康状態低下	2 (1.3%)	-	1 (0.6%)	-
倦怠感	1 (0.6%)	-	-	-
胸痛	-	1 (0.6%)	-	-
高熱	-	1 (0.6%)	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:08

aerelser_foly_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=155)	B (N=163)	G-B (N=155)	B (N=163)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.2%)	5 (3.1%)	4 (2.6%)	-
肺塞栓症	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	-
気管支痙攣	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	-
胸水	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	-
低酸素症	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)	-
誤嚥性肺炎	1 (0.6%)	-	-	-
乳び胸	-	1 (0.6%)	-	-
肺気腫	-	1 (0.6%)	-	-
神経系障害	3 (1.9%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-
失神	1 (0.6%)	-	-	-
失神寸前の状態	1 (0.6%)	-	-	-
中枢神経系病変	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
くも膜下出血	-	1 (0.6%)	-	-
虚血性脳卒中	-	1 (0.6%)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3%)	-	-	-
筋肉内出血	1 (0.6%)	-	-	-
変形性関節症	1 (0.6%)	-	-	-
血管障害	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	-
低血圧	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	-
腎および尿路障害	2 (1.3%)	-	-	-
尿管閉塞	1 (0.6%)	-	-	-
慢性腎不全	1 (0.6%)	-	-	-
社会環境	1 (0.6%)	-	-	-
社会的入院	1 (0.6%)	-	-	-
代謝および栄養障害	1 (0.6%)	3 (1.8%)	-	2 (1.2%)
脱水	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
腫瘍崩壊症候群	-	2 (1.2%)	-	1 (0.6%)
低カリウム血症	-	1 (0.6%)	-	1 (0.6%)
免疫系障害	1 (0.6%)	-	-	-
移植片対宿主病	1 (0.6%)	-	-	-
肝胆道系障害	-	1 (0.6%)	-	-
胆嚢炎	-	1 (0.6%)	-	-
眼障害	-	1 (0.6%)	-	-
壊死性網膜炎	-	1 (0.6%)	-	-
精神障害	-	1 (0.6%)	-	-
不安	-	1 (0.6%)	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_foly_297_SE.out
17JAN2017 20:08 Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 aerelser_foly_297_SE を再掲]

2.7.4.7.3.2.2　iNHL 患者

表 2.7.4.7.3.2.2-1　因果関係別重篤な有害事象（GA04753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

aerelser_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

Protocol(s): GA04753g/G001297 (N01297A)
Analysis Population: Safety-Evaluable Patients - Phase III
Snapshot Date: 19DEC2014 Cutoff Date: 01SEP2014:23:59:59

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
Total(%)	74 (38.1%)	65 (32.8%)	40 (20.6%)	33 (16.7%)
感染症および寄生虫症	31 (16.0%)	30 (15.2%)	11 (5.7%)	19 (9.6%)
敗血症	6 (3.1%)	7 (3.5%)	3 (1.5%)	4 (2.0%)
肺炎	5 (2.6%)	10 (5.1%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)
下気道感染	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
尿路感染	3 (1.5%)	-	1 (0.5%)	-
帯状疱疹	2 (1.0%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)
上気道感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	-	-
大腸菌性敗血症	2 (1.0%)	-	-	-
副鼻腔炎	2 (1.0%)	-	-	-
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.5%)	2 (1.0%)	-	2 (1.0%)
肺感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
異型肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-	-
シュードモナス性敗血症	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
尿路性敗血症	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.5%)	-	-	-
胃腸炎	1 (0.5%)	-	-	-
医療機器関連感染	1 (0.5%)	-	-	-
気管支肺炎	1 (0.5%)	-	-	-
歯感染	1 (0.5%)	-	-	-
真菌性敗血症	1 (0.5%)	-	-	-
感染	-	2 (1.0%)	-	2 (1.0%)
気管支炎	-	2 (1.0%)	-	-
Ｂ型肝炎	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス性肺炎	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
好中球減少性敗血症	-	1 (0.5%)	-	-
心内膜炎	-	1 (0.5%)	-	-
血液およびリンパ系障害	20 (10.3%)	11 (5.6%)	15 (7.7%)	8 (4.0%)
発熱性好中球減少症	8 (4.1%)	6 (3.0%)	7 (3.6%)	6 (3.0%)
好中球減少症	6 (3.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
血小板減少症	4 (2.1%)	-	4 (2.1%)	-
貧血	3 (1.5%)	3 (1.5%)	-	-
無顆粒球症	1 (0.5%)	-	-	-
白血球減少症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (6.2%)	6 (3.0%)	7 (3.6%)	3 (1.5%)
注入に伴う反応	6 (3.1%)	3 (1.5%)	6 (3.1%)	3 (1.5%)
大腿骨骨折	2 (1.0%)	-	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_297_SE.out
18JAN2017 6:00

aerelser_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
血管偽動脈瘤	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
股関節部骨折	1 (0.5%)	-	-	-
手首関節骨折	1 (0.5%)	-	-	-
漿液腫	1 (0.5%)	-	-	-
顎の骨折	-	1 (0.5%)	-	-
刺創	-	1 (0.5%)	-	-
処置後胆汁漏出	-	1 (0.5%)	-	-
頭部損傷	-	1 (0.5%)	-	-
胃腸障害	10 (5.2%)	8 (4.0%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)
嘔吐	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	-
大腸炎	2 (1.0%)	-	-	-
直腸出血	2 (1.0%)	-	-	-
胃腸出血	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
腸管穿孔	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
膵炎	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
上部消化管出血	1 (0.5%)	-	-	-
裂肛	1 (0.5%)	-	-	-
下痢	-	4 (2.0%)	-	1 (0.5%)
悪心	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
大腸閉塞	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
メレナ	-	1 (0.5%)	-	-
血便排泄	-	1 (0.5%)	-	-
上腹部痛	-	1 (0.5%)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.6%)	6 (3.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
発熱	5 (2.6%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
全身健康状態低下	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)	-
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	-	-	-
倦怠感	1 (0.5%)	-	-	-
胸痛	-	2 (1.0%)	-	-
高熱	-	1 (0.5%)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (4.6%)	11 (5.6%)	4 (2.1%)	4 (2.0%)
骨髄異形成症候群	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
急性骨髄性白血病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
悪性黒色腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-	-
膀胱癌	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.5%)	-	-	-
結腸直腸癌	1 (0.5%)	-	-	-
真性多血症	1 (0.5%)	-	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_297_SE.out
18JAN2017 6:00

aerelser_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
腎癌	1 (0.5%)	-	-	-
白血病	-	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)
平滑筋肉腫	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
肝内胆管癌	-	1 (0.5%)	-	-
甲状腺新生物	-	1 (0.5%)	-	-
腫瘍随伴性天疱瘡	-	1 (0.5%)	-	-
腺癌	-	1 (0.5%)	-	-
扁平上皮癌	-	1 (0.5%)	-	-
心臓障害	7 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
心房細動	2 (1.0%)	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
心不全	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)	-
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
心房粗動	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
冠動脈疾患	1 (0.5%)	-	-	-
発作性不整脈	-	1 (0.5%)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.1%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)	-
肺塞栓症	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	-
気管支痙攣	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
胸水	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
低酸素症	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)	-
気胸	1 (0.5%)	-	-	-
誤嚥性肺炎	1 (0.5%)	-	-	-
乳び胸	-	1 (0.5%)	-	-
肺気腫	-	1 (0.5%)	-	-
神経系障害	4 (2.1%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
失神	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)	-
頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
失神寸前の状態	1 (0.5%)	-	-	-
中枢神経系病変	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
くも膜下出血	-	1 (0.5%)	-	-
虚血性脳卒中	-	1 (0.5%)	-	-
腎および尿路障害	3 (1.5%)	-	-	-
血尿	1 (0.5%)	-	-	-
尿管閉塞	1 (0.5%)	-	-	-
尿失禁	1 (0.5%)	-	-	-
排尿困難	1 (0.5%)	-	-	-
頻尿	1 (0.5%)	-	-	-
慢性腎不全	1 (0.5%)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0%)	-	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_297_SE.out
18JAN2017 6:00

aerelser_297_SE APPROVED Serious Adverse Events by Relation (Safety-Evaluable Patients)

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	G-B (N=194)	B (N=198)	G-B (N=194)	B (N=198)
筋肉内出血	1 (0.5%)	-	-	-
変形性関節症	1 (0.5%)	-	-	-
血管障害	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	-
低血圧	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	-
深部静脈血栓症	-	1 (0.5%)	-	-
代謝および栄養障害	2 (1.0%)	4 (2.0%)	-	2 (1.0%)
脱水	1 (0.5%)	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)
高血糖	1 (0.5%)	-	-	-
腫瘍崩壊症候群	-	2 (1.0%)	-	1 (0.5%)
低カリウム血症	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
社会環境	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
社会的入院	1 (0.5%)	-	-	-
社会問題	-	1 (0.5%)	-	1 (0.5%)
精神障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-	-
躁病	1 (0.5%)	-	-	-
不安	-	1 (0.5%)	-	-
免疫系障害	1 (0.5%)	-	-	-
移植片対宿主病	1 (0.5%)	-	-	-
臨床検査	1 (0.5%)	-	-	-
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	-	-	-
肝胆道系障害	-	1 (0.5%)	-	-
胆嚢炎	-	1 (0.5%)	-	-
眼障害	-	1 (0.5%)	-	-
壊死性網膜炎	-	1 (0.5%)	-	-
生殖系および乳房障害	-	1 (0.5%)	-	-
良性前立腺肥大症	-	1 (0.5%)	-	-

事象名：MedDRA ver. 17.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 4.0
Adverse Event Onset Between Very First Drug Intake And Last Drug Intake Plus 28 Days

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/aerelser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/n01297a/reports/aerelser_297_SE.out
18JAN2017 6:00 Page 4 of 4

[5.3.5.3-1 aerelser_297_SE を再掲]

2.7.4.7.4 年齢別，性別有害事象

2.7.4.7.4.1 BO21223（GALLIUM 試験）

2.7.4.7.4.1.1 iNHL 患者

表 2.7.4.7.4.1.1-1 年齢別の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 iNHL 患者）

t_ae_osafe_age_emerge_223_SE APPROVED Adverse Events by Age Group and Sex - Treatment-Emergent AEs (Safety-Evaluable Patients)

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

	R-chemo (N=692)		G-chemo (N=698)	
	<65 (N=467)	>=65 (N=225)	<65 (N=465)	>=65 (N=233)
Number of patients with AEs	459 (98.3%)	223 (99.1%)	464 (99.8%)	231 (99.1%)
Number of events	7227	3475	8254	4110
Male patients with AEs	219 (97.3%)	95 (97.9%)	222 (99.6%)	112 (99.1%)
Male patients	225 (48.2%)	97 (43.1%)	223 (48.0%)	113 (48.5%)
Female patients with AEs	240 (99.2%)	128 (100.0%)	242 (100.0%)	119 (99.2%)
Female patients	242 (51.8%)	128 (56.9%)	242 (52.0%)	120 (51.5%)
Number of patients with:				
Related AEs	431 (92.3%)	203 (90.2%)	441 (94.8%)	222 (95.3%)
Serious AEs	172 (36.8%)	114 (50.7%)	195 (41.9%)	145 (62.2%)
AEs leading to withdrawal from any treatment	65 (13.9%)	39 (17.3%)	63 (13.5%)	62 (26.6%)
AEs leading to death	11 (2.4%)	15 (6.7%)	12 (2.6%)	24 (10.3%)
AEs treated	446 (95.5%)	214 (95.1%)	453 (97.4%)	227 (97.4%)
AEs resolved	454 (97.2%)	220 (97.8%)	463 (99.6%)	230 (98.7%)
AEs unresolved	313 (67.0%)	169 (75.1%)	342 (73.5%)	191 (82.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v18.1.
Percentages are based on N (Except "Male/Female patients with AEs" - percentages based on male/female patients)
In "Number of events" row multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Fatal/withdrawal rows include outcomes that were available in the database as of the snapshot date, for adverse events with onset date on or before the clinical cutoff date.
Treatment received is considered as medication or procedure/surgery.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ae_osafe_age.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ae_osafe_age_emerge_223_SE.out
14JUL2016 23:41 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1-1 t_ae_osafe_age_emerge_223_SE を再掲]

2.7.4.7.4.1.2 FL 患者

表 2.7.4.7.4.1.2-1 年齢別の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者）

t_ae_osafe_age_emerge_foly_223_SE APPROVED Adverse Events by Age Group and Sex - Treatment-Emergent AEs - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	R-chemo (N=597)		G-chemo (N=595)	
	<65 (N=410)	>=65 (N=187)	<65 (N=412)	>=65 (N=183)
Number of patients with AEs	402 (98.0%)	185 (98.9%)	411 (99.8%)	181 (98.9%)
Number of events	6378	2965	7243	3068
Male patients with AEs	190 (96.9%)	80 (97.6%)	194 (99.5%)	85 (98.8%)
Male patients	196 (47.8%)	82 (43.9%)	195 (47.3%)	86 (47.0%)
Female patients with AEs	212 (99.1%)	105 (100.0%)	217 (100.0%)	96 (99.0%)
Female patients	214 (52.2%)	105 (56.1%)	217 (52.7%)	97 (53.0%)
Number of patients with:				
Related AEs	378 (92.2%)	169 (90.4%)	392 (95.1%)	172 (94.0%)
Serious AEs	146 (35.6%)	92 (49.2%)	167 (40.5%)	107 (58.5%)
AEs leading to withdrawal from any treatment	52 (12.7%)	33 (17.6%)	52 (12.6%)	45 (24.6%)
AEs leading to death	7 (1.7%)	13 (7.0%)	9 (2.2%)	15 (8.2%)
AEs treated	390 (95.1%)	180 (96.3%)	401 (97.3%)	178 (97.3%)
AEs resolved	398 (97.1%)	184 (98.4%)	410 (99.5%)	180 (98.4%)
AEs unresolved	281 (68.5%)	139 (74.3%)	301 (73.1%)	147 (80.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v18.1.
Percentages are based on N (Except "Male/Female patients with AEs" - percentages based on male/female patients)
In "Number of events" row multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Fatal/withdrawal rows include outcomes that were available in the database as of the snapshot date, for adverse events with onset date on or before the clinical cutoff date.
Treatment received is considered as medication or procedure/surgery.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ae_osafe_age.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ae_osafe_age_emerge_foly_223_SE.out
15JUL2016 0:35 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1-1 Table 68を再掲]

2.7.4.7.4.2 GAO4753ｇ（GADOLIN 試験）

表 2.7.4.7.4.2-1 年齢別有害事象の要約

（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

t_ae_osafe_age_emerge_297_SE APPROVED Adverse Events by Age Group and Sex - Treatment-Emergent AEs (Safety-Evaluable Patients)

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

	B (N=198)		G-B (N=194)	
	<65 (N=111)	>=65 (N=87)	<65 (N=109)	>=65 (N=85)
Number of patients with AEs	109 (98.2%)	85 (97.7%)	108 (99.1%)	83 (97.6%)
Number of events	1283	1111	1689	1191
Male patients with AEs	67 (97.1%)	44 (97.8%)	66 (100.0%)	42 (95.5%)
Male patients	69 (62.2%)	45 (51.7%)	66 (60.6%)	44 (51.8%)
Female patients with AEs	42 (100.0%)	41 (97.6%)	42 (97.7%)	41 (100.0%)
Female patients	42 (37.8%)	42 (48.3%)	43 (39.4%)	41 (48.2%)
Number of patients with:				
Related AEs	103 (92.8%)	80 (92.0%)	105 (96.3%)	79 (92.9%)
Serious AEs	30 (27.0%)	35 (40.2%)	30 (27.5%)	44 (51.8%)
AEs leading to withdrawal from treatment	12 (10.8%)	19 (21.8%)	13 (11.9%)	22 (25.9%)
AEs leading to death	4 (3.6%)	8 (9.2%)	6 (5.5%)	6 (7.1%)
AEs treated	104 (93.7%)	79 (90.8%)	102 (93.6%)	78 (91.8%)
AEs resolved	107 (96.4%)	85 (97.7%)	108 (99.1%)	81 (95.3%)
AEs unresolved	65 (58.6%)	63 (72.4%)	72 (66.1%)	61 (71.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v17.1
Percentages are based on N (Except "Male/Female patients with AEs" - percentages based on male/female patients)
In "Number of events" row multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ae_osafe_age.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ae_osafe_age_emerge_297_SE.out 16FEB2015 19:48

[5.3.5.1-3-1 Table 79を再掲]

2.7.4.7.5 腎機能別有害事象

2.7.4.7.5.1 BO21223試験（GALLIUM 試験）

2.7.4.7.5.1.1 FL 患者

表 2.7.4.7.5.1.1-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_223_SE APPROVED Summary of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs - Patients with Creatinine Clearance at Baseline >= 50 ml/min - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	R-chemo (N=573)	G-chemo (N=568)
Total number of patients with at least one adverse event	564 (98.4%)	565 (99.5%)
Total number of events	8974	9776
Total number of deaths	42 (7.3%)	31 (5.5%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	18 (3.1%)	22 (3.9%)
Grade 3-5 AE	386 (67.4%)	421 (74.1%)
Serious AE	227 (39.6%)	254 (44.7%)
Serious AE leading to withdrawal from any treatment	32 (5.6%)	39 (6.9%)
Serious AE leading to any dose reduction	10 (1.7%)	10 (1.8%)
Serious AE leading to any dose interruption	42 (7.3%)	74 (13.0%)
Related Serious AE	115 (20.1%)	140 (24.6%)
AE leading to withdrawal from any treatment	80 (14.0%)	87 (15.3%)
AE leading to any dose reduction	90 (15.7%)	98 (17.3%)
AE leading to any dose interruption	324 (56.5%)	376 (66.2%)
Related AE	526 (91.8%)	539 (94.9%)
Related AE leading to withdrawal from any treatment	62 (10.8%)	68 (12.0%)
Related AE leading to any dose reduction	84 (14.7%)	95 (16.7%)
Related AE leading to any dose interruption	283 (49.4%)	334 (58.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Total number of events includes deaths for patients that had no adverse events.
Fatal/withdrawal rows include outcomes that were available in the database as of the snapshot date, for adverse events with onset date on or before the clinical cutoff date.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_223_SE.out
15JUL2016 14:09 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1-1 t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_223_SE を再掲]

表 2.7.4.7.5.1.1-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（BO21223試験，未治療 FL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_223_SE APPROVED Summary of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs - Patients with Creatinine Clearance at Baseline < 50 ml/min - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	R-chemo (N=23)	G-chemo (N=27)
Total number of patients with at least one adverse event	22 (95.7%)	27 (100.0%)
Total number of events	363	535
Total number of deaths	4 (17.4%)	4 (14.8%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	2 (8.7%)	2 (7.4%)
Grade 3-5 AE	18 (78.3%)	23 (85.2%)
Serious AE	11 (47.8%)	20 (74.1%)
Serious AE leading to withdrawal from any treatment	4 (17.4%)	5 (18.5%)
Serious AE leading to any dose reduction	0	2 (7.4%)
Serious AE leading to any dose interruption	3 (13.0%)	9 (33.3%)
Related Serious AE	7 (30.4%)	12 (44.4%)
AE leading to withdrawal from any treatment	5 (21.7%)	10 (37.0%)
AE leading to any dose reduction	5 (21.7%)	9 (33.3%)
AE leading to any dose interruption	13 (56.5%)	19 (70.4%)
Related AE	20 (87.0%)	25 (92.6%)
Related AE leading to withdrawal from any treatment	3 (13.0%)	7 (25.9%)
Related AE leading to any dose reduction	5 (21.7%)	8 (29.6%)
Related AE leading to any dose interruption	12 (52.2%)	15 (55.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Total number of events includes deaths for patients that had no adverse events.
Fatal/withdrawal rows include outcomes that were available in the database as of the snapshot date, for adverse events with onset date on or before the clinical cutoff date.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k21223d/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/reports/t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_223_SE.out
15JUL2016 14:24 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1-1 t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_223_SE を再掲]

2.7.4.7.5.2 GAO4753g 試験（GADOLIN 試験）

2.7.4.7.5.2.1 iNHL 患者

表 2.7.4.7.5.2.1-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creacll_297_SE APPROVED Summary Of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs
- Patients with Creatinine Clearance at Baseline < 50 ml/min (Safety-Evaluable Patients)

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

	B (N=18)	G-B (N=15)
Total number of patients with at least one adverse event	17 (94.4%)	15 (100.0%)
Total number of events	253	304
Total number of deaths	7 (38.9%)	6 (40.0%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	2 (11.1%)	0
Serious AE	9 (50.0%)	9 (60.0%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	2 (11.1%)	0
Serious AE leading to dose interruption	1 (5.6%)	3 (20.0%)
Related Serious AE	5 (27.8%)	5 (33.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	6 (33.3%)	2 (13.3%)
AE leading to dose modification	5 (27.8%)	4 (26.7%)
AE leading to dose interruption	6 (33.3%)	10 (66.7%)
Related AE	17 (94.4%)	13 (86.7%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	6 (33.3%)	2 (13.3%)
Related AE leading to dose modification	5 (27.8%)	3 (20.0%)
Related AE leading to dose interruption	6 (33.3%)	9 (60.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v17.1.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ae_osafe_emerge_creacll_297_SE.out
13MAY2015 13:01 Page 1 of 1

[5.3.5.1-3-1 t_ae_osafe_emerge_creacll_297_SE を再掲]

表 2.7.4.7.5.2.1-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（GAO4753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creaclh_297_SE APPROVED Summary Of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs - Patients with Creatinine Clearance at Baseline >= 50 ml/min (Safety-Evaluable Patients)

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

	B (N=180)	G-B (N=178)
Total number of patients with at least one adverse event	177 (98.3%)	175 (98.3%)
Total number of events	2141	2552
Total number of deaths	34 (18.9%)	28 (15.7%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	10 (5.6%)	12 (6.7%)
Serious AE	56 (31.1%)	64 (36.0%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	7 (3.9%)	12 (6.7%)
Serious AE leading to dose modification	4 (2.2%)	5 (2.8%)
Serious AE leading to dose interruption	6 (3.3%)	22 (12.4%)
Related Serious AE	28 (15.6%)	34 (19.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	25 (13.9%)	32 (18.0%)
AE leading to dose modification	42 (23.3%)	33 (18.5%)
AE leading to dose interruption	56 (31.1%)	106 (59.6%)
Related AE	166 (92.2%)	170 (95.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	19 (10.6%)	26 (14.6%)
Related AE leading to dose modification	39 (21.7%)	32 (18.0%)
Related AE leading to dose interruption	50 (27.8%)	94 (52.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v17.1.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ae_osafe_emerge_creaclh_297_SE.out
13MAY2015 13:01 Page 1 of 1

[5.3.5.1-3-1 t_ae_osafe_emerge_creaclh_297_SE を再掲]

2.7.4.7.5.2.2 FL 患者

表 2.7.4.7.5.2.2-1 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 以上の患者の有害事象の要約（GA04753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_297_SE APPROVED Summary Of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs - Patients with Creatinine Clearance at Baseline >= 50 ml/min - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	B (N=148)	G-B (N=143)
Total number of patients with at least one adverse event	145 (98.0%)	142 (99.3%)
Total number of events	1787	2046
Total number of deaths	29 (19.6%)	21 (14.7%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	8 (5.4%)	8 (5.6%)
Serious AE	43 (29.1%)	47 (32.9%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	6 (4.1%)	7 (4.9%)
Serious AE leading to dose modification	3 (2.0%)	2 (1.4%)
Serious AE leading to dose interruption	5 (3.4%)	15 (10.5%)
Related Serious AE	24 (16.2%)	25 (17.5%)
AE leading to withdrawal from treatment	22 (14.9%)	25 (17.5%)
AE leading to dose modification	31 (20.9%)	24 (16.8%)
AE leading to dose interruption	45 (30.4%)	84 (58.7%)
Related AE	135 (91.2%)	138 (96.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	16 (10.8%)	21 (14.7%)
Related AE leading to dose modification	29 (19.6%)	23 (16.1%)
Related AE leading to dose interruption	39 (26.4%)	76 (53.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v17.1.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_297_SE.out
13MAY2015 13:01 Page 1 of 1

[5.3.5.1-3-1 t_ae_osafe_emerge_creaclh_foly_297_SE を再掲]

表 2.7.4.7.5.2.2-2 ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の患者の有害事象の要約（GA04753g 試験，リツキシマブ治療抵抗性 FL 患者）

t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_297_SE APPROVED Summary Of Overall Safety - Treatment-Emergent AEs - Patients with Creatinine Clearance at Baseline < 50 ml/min - Follicular Lymphoma Patients (Safety-Evaluable Patients)

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

	B (N=15)	G-B (N=12)
Total number of patients with at least one adverse event	14 (93.3%)	12 (100.0%)
Total number of events	227	246
Total number of deaths	7 (46.7%)	4 (33.3%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	2 (13.3%)	0
Serious AE	9 (60.0%)	7 (58.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	2 (13.3%)	0
Serious AE leading to dose interruption	1 (6.7%)	3 (25.0%)
Related Serious AE	5 (33.3%)	3 (25.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	5 (33.3%)	0
AE leading to dose modification	4 (26.7%)	2 (16.7%)
AE leading to dose interruption	5 (33.3%)	7 (58.3%)
Related AE	14 (93.3%)	10 (83.3%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	5 (33.3%)	0
Related AE leading to dose modification	4 (26.7%)	2 (16.7%)
Related AE leading to dose interruption	5 (33.3%)	6 (50.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v17.1.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t_ae_osafe.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159v/j01297a/reports/t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_297_SE.out
13MAY2015 13:01 Page 1 of 1

[5.3.5.1-3-1 t_ae_osafe_emerge_creacll_foly_297_SE を再掲]

2.7.4.7.6 投与時間短縮投与と標準時間点滴投与の比較

2.7.4.7.6.1 GAO4915g 試験（GATHER 試験）

表 2.7.4.7.6.1-1 RI 時の IRR の要約（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者）

staespecial_rel24SI2_SI_324_SE Summary of Adverse Events of Special Interest: All Treatment related IRRs in Regular Infusion
Protocol: BO25324/GAO4915g (k25324h)
Population: Safety-Evaluable Patients

	GA101 + CHOP (N=100)
No. of patients with at least one AE	68 (68.0%)
No. of patients with Grade 1 AEs	17 (17.0%)
No. of patients with Grade 2 AEs	46 (46.0%)
No. of patients with Grade 3 AEs	4 (4.0%)
No. of patients with Grade 4 AEs	1 (1.0%)
No. of patients with Grade 5 AEs	0
No. of patients with missing grades	0
No. of patients with serious AEs	2 (2.0%)
No. of AEs	236
Total No. of Grade 1 AEs	100
Total No. of Grade 2 AEs	129
Total No. of Grade 3 AEs	6
Total No. of Grade 4 AEs	1
Total No. of Grade 5 AEs	0
Total No. of Serious AEs	2
Total No. of AEs with missing seriousness	0
No. of patients with GA101 dose reduced due to AE	0
No. of patients with GA101 interrupted due to AE	51 (75.0%)
No. of patients with GA101 withdrawn due to AE	0
No. of patients with chemotherapy dose reduced due to AE	2 (2.9%)
No. of patients with chemotherapy interrupted due to AE	0
No. of patients with chemotherapy withdrawn due to AE	0
No. of patients with any treatment dose reduced due to AE	2 (2.9%)
No. of patients with any treatment interrupted due to AE	51 (75.0%)
No. of patients with any treatment withdrawn due to AE	0
No. of patients with at least one AE unresolved or ongoing	9 (13.2%)
No. of patients with treatment received for AE	55 (80.9%)
No. of patients without treatment received for AE	13 (19.1%)

Cut-off Date: 20DEC2013:23:59:59
Percentages are based on the number of patients with at least one AE (except the first block of the output where percentages are based on N).
IRRs are AEs related to any (not specific to GA101) treatment which occurred during or within 24 hours from end of infusion.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/staespecial.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/reports/staespecial_rel24SI2_SI_324_SE.out
30JUL2014 17:44 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 staespecial_rel24SI2_SI_324_SE を再掲]

表 2.7.4.7.6.1-2 120分 SDI 時の IRR の要約（GA04915g 試験，未治療 DLBCL 患者）

staespecial_rel24S12_SDI120_324_SE Summary of Adverse Events of Special Interest: All
Treatment related IRRs in SDI 120
Protocol: BO25324/GA04915g (k25324h)
Population: Safety-Evaluable Patients

	GA101 + CHOP (N=5)
No. of patients with at least one AE	1 (20.0%)
No. of patients with Grade 1 AEs	1 (20.0%)
No. of patients with Grade 2 AEs	0
No. of patients with Grade 3 AEs	0
No. of patients with Grade 4 AEs	0
No. of patients with Grade 5 AEs	0
No. of patients with missing grades	0
No. of patients with serious AEs	0
No. of AEs	1
Total No. of Grade 1 AEs	1
Total No. of Grade 2 AEs	0
Total No. of Grade 3 AEs	0
Total No. of Grade 4 AEs	0
Total No. of Grade 5 AEs	0
Total No. of Serious AEs	0
Total No. of AEs with missing seriousness	0
No. of patients with GA101 dose reduced due to AE	0
No. of patients with GA101 interrupted due to AE	0
No. of patients with GA101 withdrawn due to AE	0
No. of patients with chemotherapy dose reduced due to AE	0
No. of patients with chemotherapy interrupted due to AE	0
No. of patients with chemotherapy withdrawn due to AE	0
No. of patients with any treatment dose reduced due to AE	0
No. of patients with any treatment interrupted due to AE	0
No. of patients with any treatment withdrawn due to AE	0
No. of patients with at least one AE unresolved or ongoing	0
No. of patients with treatment received for AE	0
No. of patients without treatment received for AE	1 (100.0%)

Cut-off Date: 20DEC2013:23:59:59
Percentages are based on the number of patients with at least one AE (except the first block of the output where percentages are based on N).
IRRs are AEs related to any (not specific to GA101) treatment which occurred during or within 24 hours from end of infusion.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/staespecial.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/reports/staespecial_rel24S12_SDI120_324_SE.out
30JUL2014 17:41 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 staespecial_rel24S12_SDI120_324_SE を再掲]

表 2.7.4.7.6.1-3 90分 SDI 時の IRR の要約（GAO4915g 試験，未治療 DLBCL 患者）

staespecial_rel24S92_SDI90_324_SE Summary of Adverse Events of Special Interest: All Treatment related IRRs in SDI 90
Protocol: BO25324/GAO4915g (k25324h)
Population: Safety-Evaluable Patients

	GA101 + CHOP (N=70)
No. of patients with at least one AE	5 (7.1%)
No. of patients with Grade 1 AEs	3 (4.3%)
No. of patients with Grade 2 AEs	2 (2.9%)
No. of patients with Grade 3 AEs	0
No. of patients with Grade 4 AEs	0
No. of patients with Grade 5 AEs	0
No. of patients with missing grades	0
No. of patients with serious AEs	0
No. of AEs	8
Total No. of Grade 1 AEs	6
Total No. of Grade 2 AEs	2
Total No. of Grade 3 AEs	0
Total No. of Grade 4 AEs	0
Total No. of Grade 5 AEs	0
Total No. of Serious AEs	0
Total No. of AEs with missing seriousness	0
No. of patients with GA101 dose reduced due to AE	0
No. of patients with GA101 interrupted due to AE	0
No. of patients with GA101 withdrawn due to AE	0
No. of patients with chemotherapy dose reduced due to AE	1 (20.0%)
No. of patients with chemotherapy interrupted due to AE	0
No. of patients with chemotherapy withdrawn due to AE	0
No. of patients with any treatment dose reduced due to AE	1 (20.0%)
No. of patients with any treatment interrupted due to AE	0
No. of patients with any treatment withdrawn due to AE	0
No. of patients with at least one AE unresolved or ongoing	3 (60.0%)
No. of patients with treatment received for AE	2 (40.0%)
No. of patients without treatment received for AE	3 (60.0%)

Cut-off Date: 20DEC2013:23:59:59
Percentages are based on the number of patients with at least one AE (except the first block of the output where percentages are based on N).
IRRs are AEs related to any (not specific to GA101) treatment which occurred during or within 24 hours from end of infusion.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/staespecial.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/k25324h/reports/staespecial_rel24S92_SDI90_324_SE.out
30JUL2014 17:43 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 staespecial_rel24S92_SDI90_324_SE を再掲]

2.7.4.7.6.2 JO29737試験（GATS 試験）

表 2.7.4.7.6.2-1 IRR の有害事象一覧（JO29737試験, 未治療 iNHL 患者）

Infusion Related Reactions
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	G-CHOP (N=35)
Total number of patients with at least one adverse event	17 (48.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	
Total number of patients with at least one adverse event	17 (48.6%)
Infusion related reaction	17 (48.6%)
General disorders and administration site conditions	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (28.6%)
Pyrexia	9 (25.7%)
Chills	3 (8.6%)
Gastrointestinal disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Nausea	2 (5.7%)
Vomiting	1 (2.9%)
Investigations	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Blood pressure increased	2 (5.7%)
Blood pressure decreased	1 (2.9%)
Nervous system disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (8.6%)
Headache	2 (5.7%)
Cerebral infarction	1 (2.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.7%)
Hypoxia	1 (2.9%)
Wheezing	1 (2.9%)
Blood and lymphatic system disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Thrombocytopenia	1 (2.9%)
Cardiac disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Palpitations	1 (2.9%)
Infections and infestations	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Nasopharyngitis	1 (2.9%)
Metabolism and nutrition disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Hyperkalaemia	1 (2.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.9%)
Pruritus	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aet02irr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aet02irr_sp.out
24JUN2016 12:51 Page 1 of 1

[5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-2を再掲]

表 2.7.4.7.6.2-2 サイクル別の IRR の要約（JO29737試験, 未治療 iNHL 患者）

Infusion Related Reactions by Cycle
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	G-CHOP (N=35)
Cycle 1 Day 1	
Patients with at least one AE	15 (42.9%)
Number of AEs	12
Number of episodes	38
Number of Grade 3/4/5 AEs	2
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	35
Cycle 1 Day 8	
Patients with at least one AE	1 (2.9%)
Number of AEs	3
Number of episodes	3
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	34
Cycle 1 Day 15	
Patients with at least one AE	2 (5.9%)
Number of AEs	3
Number of episodes	4
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	2
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	34
Cycle 2	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	33
Cycle 3	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	32

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aecycirr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aecycirr_sp.out
24JUN2016 12:52

Infusion Related Reactions by Cycle
Protocol(s): JO29737
Analysis: Safety Population

	G-CHOP (N=35)
Cycle 4	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	30
Cycle 5	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	30
Cycle 6	
Patients with at least one AE	1 (3.3%)
Number of AEs	2
Number of episodes	2
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	30
Cycle 7	
Patients with at least one AE	1 (3.4%)
Number of AEs	3
Number of episodes	3
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	29
Cycle 8	
Patients with at least one AE	1 (3.6%)
Number of AEs	2
Number of episodes	2
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	28

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aecycirr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aecycirr_sp.out
24JUN2016 12:52

[5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-3を再掲]

表 2.7.4.7.6.2-3 サイクル別の IRR の要約（JO29737試験，未治療 NHL 患者，SDI 移行例）

Infusion Related Reactions by Cycle
Protocol(s): JO29737
Analysis: SDI in Cycle 2 Population

	G-CHOP (N=31)
Cycle 1 Day 1	
Patients with at least one AE	12 (38.7%)
Number of AEs	12
Number of episodes	30
Number of Grade 3/4/5 AEs	2
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	31
Cycle 1 Day 8	
Patients with at least one AE	1 (3.2%)
Number of AEs	3
Number of episodes	3
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	31
Cycle 1 Day 15	
Patients with at least one AE	1 (3.2%)
Number of AEs	2
Number of episodes	2
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	31
Cycle 2	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	31
Cycle 3	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	30

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aecycirr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aecycirr_s2.out
24JUN2016 12:53

Infusion Related Reactions by Cycle
Protocol(s): JO29737
Analysis: SDI in Cycle 2 Population

	G-CHOP (N=31)
Cycle 4	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	28
Cycle 5	
Patients with at least one AE	-
Number of AEs	-
Number of episodes	-
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	28
Cycle 6	
Patients with at least one AE	1 (3.6%)
Number of AEs	2
Number of episodes	2
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	28
Cycle 7	
Patients with at least one AE	1 (3.6%)
Number of AEs	3
Number of episodes	3
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	28
Cycle 8	
Patients with at least one AE	1 (3.7%)
Number of AEs	2
Number of episodes	2
Number of Grade 3/4/5 AEs	-
Number of serious AEs	-
Number of AEs leading to obinutuzumab withdrawal	-
Number of AEs leading to chemotherapy withdrawal	-
Number of AEs leading to any study medication withdrawal	-
N	27

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7159/jo29737/aecycirr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159a/j29737a/reports/aecycirr_s2.out
24JUN2016 12:53

[5.3.3.2-2 表 12.3.3.1-5を再掲]

2.7.4.7.6.3　統合統計解析結果

表 2.7.4.7.6.3-1　いずれかの群で10%以上認められた因果関係別有害事象（BO21223試験（RI群）と JO29737＋GAO4753g 試験（SDI 群）の比較）

aerelp10_ia2_SE　Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total	695 (99.6%)	110 (100.0%)	663 (95.0%)	108 (98.2%)
注入に伴う反応	426 (61.0%)	60 (54.5%)	426 (61.0%)	59 (53.6%)
好中球減少症	336 (48.1%)	47 (42.7%)	317 (45.4%)	43 (39.1%)
悪心	330 (47.3%)	61 (55.5%)	298 (42.7%)	49 (44.5%)
疲労	259 (37.1%)	38 (34.5%)	194 (27.8%)	32 (29.1%)
便秘	240 (34.4%)	35 (31.8%)	134 (19.2%)	25 (22.7%)
発熱	209 (29.9%)	28 (25.5%)	148 (21.2%)	21 (19.1%)
咳嗽	194 (27.8%)	14 (12.7%)	43 (6.2%)	4 (3.6%)
下痢	190 (27.2%)	28 (25.5%)	82 (11.7%)	17 (15.5%)
嘔吐	164 (23.5%)	28 (25.5%)	118 (16.9%)	22 (20.0%)
頭痛	138 (19.8%)	17 (15.5%)	72 (10.3%)	9 (8.2%)
上気道感染	129 (18.5%)	7 (6.4%)	46 (6.6%)	4 (3.6%)
悪寒	124 (17.8%)	30 (27.3%)	115 (16.5%)	30 (27.3%)
発疹	117 (16.8%)	6 (5.5%)	66 (9.5%)	1 (0.9%)
鼻咽頭炎	117 (16.8%)	6 (5.5%)	33 (4.7%)	3 (2.7%)
呼吸困難	116 (16.6%)	27 (24.5%)	77 (11.0%)	14 (12.7%)
不眠症	104 (14.9%)	18 (16.4%)	41 (5.9%)	11 (10.0%)
関節痛	103 (14.8%)	10 (9.1%)	30 (4.3%)	2 (1.8%)
背部痛	96 (13.8%)	13 (11.8%)	17 (2.4%)	1 (0.9%)
そう痒症	91 (13.0%)	6 (5.5%)	50 (7.2%)	3 (2.7%)
脱毛症	88 (12.6%)	43 (39.1%)	84 (12.0%)	42 (38.2%)
食欲減退	87 (12.5%)	26 (23.6%)	67 (9.6%)	22 (20.0%)
血小板減少症	87 (12.5%)	6 (5.5%)	74 (10.6%)	6 (5.5%)
白血球減少症	81 (11.6%)	6 (5.5%)	72 (10.3%)	6 (5.5%)
口腔咽頭痛	76 (10.9%)	11 (10.0%)	31 (4.4%)	5 (4.5%)
尿路感染	74 (10.6%)	7 (6.4%)	21 (3.0%)	1 (0.9%)
腹痛	71 (10.2%)	11 (10.0%)	27 (3.9%)	4 (3.6%)
帯状疱疹	71 (10.2%)	6 (5.5%)	44 (6.3%)	5 (4.5%)
貧血	68 (9.7%)	17 (15.5%)	51 (7.3%)	12 (10.9%)
浮動性めまい	66 (9.5%)	14 (12.7%)	29 (4.2%)	8 (7.3%)
味覚異常	60 (8.6%)	18 (16.4%)	56 (8.0%)	17 (15.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	55 (7.9%)	22 (20.0%)	48 (6.9%)	22 (20.0%)
口内炎	54 (7.7%)	18 (16.4%)	43 (6.2%)	16 (14.5%)
末梢性ニューロパチー	49 (7.0%)	25 (22.7%)	45 (6.4%)	24 (21.8%)
発熱性好中球減少症	48 (6.9%)	20 (18.2%)	43 (6.2%)	17 (15.5%)
低血圧	46 (6.6%)	12 (10.9%)	40 (5.7%)	8 (7.3%)
低カリウム血症	45 (6.4%)	11 (10.0%)	13 (1.9%)	2 (1.8%)
骨痛	36 (5.2%)	12 (10.9%)	1 (0.1%)	0
体重減少	33 (4.7%)	12 (10.9%)	15 (2.1%)	9 (8.2%)
脱水	13 (1.9%)	13 (11.8%)	4 (0.6%)	9 (8.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelp10_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelp10_ia2_SE.out
21OCT2016 9:57　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 aerelp10_ia2_SE を再掲]

表 2.7.4.7.6.3-2　いずれかの群で5%以上認められた Grade3以上の因果関係別有害事象（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GAO4753g 試験の SDI 投与群の比較）

aerelp5g3_ia2_SE　Grade 3, 4, 5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 5% by Relation

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total	528 (75.6%)	81 (73.6%)	425 (60.9%)	72 (65.5%)
好中球減少症	307 (44.0%)	44 (40.0%)	292 (41.8%)	40 (36.4%)
白血球減少症	56 (8.0%)	6 (5.5%)	51 (7.3%)	6 (5.5%)
注入に伴う反応	48 (6.9%)	1 (0.9%)	48 (6.9%)	0
血小板減少症	46 (6.6%)	5 (4.5%)	42 (6.0%)	5 (4.5%)
発熱性好中球減少症	45 (6.4%)	20 (18.2%)	41 (5.9%)	17 (15.5%)
肺炎	39 (5.6%)	6 (5.5%)	17 (2.4%)	3 (2.7%)
貧血	29 (4.2%)	7 (6.4%)	25 (3.6%)	4 (3.6%)
低カリウム血症	5 (0.7%)	6 (5.5%)	1 (0.1%)	2 (1.8%)
好中球数減少	0	9 (8.2%)	0	9 (8.2%)

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelp5g3_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelp5g3_ia2_SE.out
21OCT2016 10:00　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 aerelp5g3_ia2_SE を再掲]

表 2.7.4.7.6.3-3　重篤な有害事象（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GA04753g 試験の SDI 投与群の比較）

aerelser_ia2_SE　Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
Total	340 (48.7%)	42 (38.2%)	193 (27.7%)	30 (27.3%)
感染症および寄生虫症	145 (20.8%)	20 (18.2%)	69 (9.9%)	12 (10.9%)
肺炎	42 (6.0%)	7 (6.4%)	17 (2.4%)	3 (2.7%)
敗血症	13 (1.9%)	2 (1.8%)	7 (1.0%)	2 (1.8%)
下気道感染	12 (1.7%)	0	5 (0.7%)	0
尿路感染	9 (1.3%)	0	2 (0.3%)	0
肺感染	8 (1.1%)	0	4 (0.6%)	0
帯状疱疹	7 (1.0%)	2 (1.8%)	4 (0.6%)	2 (1.8%)
胃腸炎	7 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
気管支炎	7 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0
感染	6 (0.9%)	0	2 (0.3%)	0
上気道感染	6 (0.9%)	0	2 (0.3%)	0
好中球減少性敗血症	5 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
気道感染	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
蜂巣炎	3 (0.4%)	3 (2.7%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
尿路性敗血症	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0
インフルエンザ	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連感染	2 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.9%)
播種性帯状疱疹	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
菌血症	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
腸管膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
腸球菌感染	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
ＢＫウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ウイルス性筋炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
エンテロウイルス性脳炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
カンピロバクター感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器関連敗血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
結核	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
好中球減少性感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
骨盤膿瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
細菌性気管炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
細菌性肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
歯周炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
食道カンジダ症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
真菌性肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
大腸菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ウイルス感染	1 (0.1%)	0	0	0
エンテロウイルス性髄膜炎	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
異型肺炎	1 (0.1%)	0	0	0
咽頭膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
感染性嚢腫	1 (0.1%)	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.1%)	0	0	0
耳帯状疱疹	1 (0.1%)	0	0	0
食道感染	1 (0.1%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.1%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.1%)	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.1%)	0	0	0
肺敗血症	1 (0.1%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.1%)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	0	0
卵管卵巣膿瘍	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
レジオネラ菌性肺炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
脳炎	0	1 (0.9%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

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

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
血液およびリンパ系障害	67 (9.6%)	17 (15.5%)	61 (8.7%)	14 (12.7%)
発熱性好中球減少症	34 (4.9%)	15 (13.6%)	32 (4.6%)	12 (10.9%)
好中球減少症	25 (3.6%)	1 (0.9%)	24 (3.4%)	1 (0.9%)
貧血	5 (0.7%)	1 (0.9%)	5 (0.7%)	1 (0.9%)
血小板減少症	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
白血球減少症	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	0
脾腫	2 (0.3%)	0	0	0
骨髄機能不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01 Page 3 of 12

aerelser_ia2_SE　Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
胃腸障害	53 (7.6%)	9 (8.2%)	20 (2.9%)	0
下痢	11 (1.6%)	2 (1.8%)	7 (1.0%)	0
腹痛	10 (1.4%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
悪心	6 (0.9%)	0	5 (0.7%)	0
嘔吐	6 (0.9%)	0	4 (0.6%)	0
膵炎	5 (0.7%)	0	1 (0.1%)	0
大腸炎	3 (0.4%)	0	0	0
腸閉塞	3 (0.4%)	0	0	0
便秘	3 (0.4%)	0	0	0
小腸閉塞	2 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0
上部消化管出血	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
直腸出血	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
イレウス	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胃出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
消化不良	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
メレナ	1 (0.1%)	0	0	0
胃炎	1 (0.1%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.1%)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	1 (0.1%)	0	0	0
痔核	1 (0.1%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.1%)	0	0	0
腸管虚血	1 (0.1%)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.1%)	0	0	0
吐血	1 (0.1%)	0	0	0
腹水	1 (0.1%)	0	0	0
糞塊	1 (0.1%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.1%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	0
下腹部痛	0	1 (0.9%)	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.9%)	0	0
腹腔内出血	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
傷害、中毒および処置合併症	53 (7.6%)	3 (2.7%)	36 (5.2%)	1 (0.9%)
注入に伴う反応	36 (5.2%)	1 (0.9%)	36 (5.2%)	1 (0.9%)
転倒	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
大腿骨骨折	2 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0
アルコール中毒	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性気胸	1 (0.1%)	0	0	0
事故	1 (0.1%)	0	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.1%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.1%)	0	0	0
足骨折	1 (0.1%)	0	0	0
投薬過誤	1 (0.1%)	0	0	0
軟骨損傷	1 (0.1%)	0	0	0
脳挫傷	1 (0.1%)	0	0	0
半月板損傷	1 (0.1%)	0	0	0
吻合部狭窄	1 (0.1%)	0	0	0
漿液腫	1 (0.1%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.1%)	0	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (7.3%)	1 (0.9%)	29 (4.2%)	0
発熱	37 (5.3%)	0	22 (3.2%)	0
悪寒	4 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
全身健康状態低下	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
胸痛	2 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胸部不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
死亡	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
粘膜の炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
医療機器破損	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位漏出	1 (0.1%)	0	0	0
嚢胞破裂	1 (0.1%)	0	0	0
不明確な障害	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01 Page 5 of 12

aerelser_ia2_SE　Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (6.4%)	7 (6.4%)	19 (2.7%)	3 (2.7%)
呼吸困難	10 (1.4%)	1 (0.9%)	7 (1.0%)	0
肺塞栓症	8 (1.1%)	2 (1.8%)	2 (0.3%)	2 (1.8%)
胸水	5 (0.7%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸不全	3 (0.4%)	0	0	0
低酸素症	2 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.1%)	0
間質性肺疾患	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
肺水腫	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
喘息	2 (0.3%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
誤嚥性肺炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
気管支痙攣	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
急性肺損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸停止	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
咽頭の炎症	1 (0.1%)	0	0	0
気胸	1 (0.1%)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.1%)	0	0	0
肺気腫	1 (0.1%)	0	0	0
肺障害	1 (0.1%)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.1%)	0	0	0
鼻出血	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	42 (6.0%)	0	10 (1.4%)	0
基底細胞癌	5 (0.7%)	0	0	0
乳癌	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
扁平上皮癌	4 (0.6%)	0	0	0
前立腺癌	3 (0.4%)	0	0	0
急性骨髄性白血病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
骨髄異形成症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
ホジキン病	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
非小細胞肺癌	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (0.3%)	0	0	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
結腸腺癌	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
良性新生物	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
エストロゲン受容体陽性乳癌	1 (0.1%)	0	0	0
シュワン細胞腫	1 (0.1%)	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.1%)	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.1%)	0	0	0
肝新生物	1 (0.1%)	0	0	0
癌疼痛	1 (0.1%)	0	0	0
結節性硬化型ホジキン病	1 (0.1%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
食道癌	1 (0.1%)	0	0	0
浸潤性乳管癌	1 (0.1%)	0	0	0
腎癌	1 (0.1%)	0	0	0
髄膜腫	1 (0.1%)	0	0	0
聴神経腫	1 (0.1%)	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
非小細胞肺癌第４期	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
心臓障害	41 (5.9%)	5 (4.5%)	15 (2.1%)	3 (2.7%)
心房細動	9 (1.3%)	0	1 (0.1%)	0
洞性徐脈	5 (0.7%)	0	5 (0.7%)	0
急性心筋梗塞	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
頻脈	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0
洞性頻脈	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
うっ血性心不全	2 (0.3%)	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)
心不全	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
心原性ショック	2 (0.3%)	0	0	0
不整脈	2 (0.3%)	0	0	0
狭心症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
徐脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
右室不全	1 (0.1%)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.1%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.1%)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	0
心停止	1 (0.1%)	0	0	0
心肺停止	1 (0.1%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.1%)	0	0	0
左室機能不全	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
急性心不全	0	1 (0.9%)	0	0
心血管障害	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01 Page 8 of 12

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
神経系障害	23 (3.3%)	4 (3.6%)	6 (0.9%)	1 (0.9%)
一過性脳虚血発作	4 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
失神	3 (0.4%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
嗜眠	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
てんかん	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
意識消失	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
起立不耐性	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.1%)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.1%)	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.1%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.1%)	0	0	0
大脳障害	1 (0.1%)	0	0	0
第７脳神経麻痺	1 (0.1%)	0	0	0
認知症	1 (0.1%)	0	0	0
脳虚血	1 (0.1%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.1%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.1%)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
失神寸前の状態	0	1 (0.9%)	0	0
脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.9%)	0	0
不全片麻痺	0	1 (0.9%)	0	0
代謝および栄養障害	17 (2.4%)	2 (1.8%)	8 (1.1%)	1 (0.9%)
低ナトリウム血症	4 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	0
脱水	3 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.9%)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0
糖尿病	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
高カルシウム血症	2 (0.3%)	0	0	0
高血糖	1 (0.1%)	0	0	0
水分過負荷	1 (0.1%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
血管障害	13 (1.9%)	0	7 (1.0%)	0
低血圧	7 (1.0%)	0	5 (0.7%)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
循環虚脱	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.1%)	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	12 (1.7%)	0	3 (0.4%)	0
胆嚢炎	4 (0.6%)	0	0	0
薬物性肝障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
胆道仙痛	2 (0.3%)	0	0	0
急性肝炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胆管結石	1 (0.1%)	0	0	0
胆石症	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢痛	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (0.1%)	0
背部痛	2 (0.3%)	0	0	0
変形性関節症	2 (0.3%)	0	0	0
病的骨折	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
ミオパチー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
筋炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
顎関節症候群	1 (0.1%)	0	0	0
関節障害	1 (0.1%)	0	0	0
頚部痛	1 (0.1%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.1%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.1%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.1%)	0	0	0
関節痛	0	1 (0.9%)	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01 Page 10 of 12

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
精神障害	9 (1.3%)	4 (3.6%)	3 (0.4%)	1 (0.9%)
精神状態変化	2 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.1%)	0
うつ病	2 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
自殺企図	1 (0.1%)	1 (0.9%)	0	0
錯乱状態	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
精神病性障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
アルコールに関連する問題	1 (0.1%)	0	0	0
不安	1 (0.1%)	0	0	0
譫妄	0	1 (0.9%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (1.3%)	1 (0.9%)	6 (0.9%)	0
発疹	5 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
蕁麻疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	0
斑状出血	0	1 (0.9%)	0	0
腎および尿路障害	7 (1.0%)	0	0	0
急性腎不全	3 (0.4%)	0	0	0
腎結石症	1 (0.1%)	0	0	0
腎不全	1 (0.1%)	0	0	0
水腎症	1 (0.1%)	0	0	0
尿管閉塞	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	5 (0.7%)	0	4 (0.6%)	0
サイトカイン放出症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
アナフィラキシーショック	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.1%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (0.6%)	0	0	0
外陰腟痛	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣腫瘤	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01

aerelser_ia2_SE Serious Adverse Events by Relation

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
臨床検査	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
国際標準比増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
肝機能検査異常	1 (0.1%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺摘除	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害	1 (0.1%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.9%)
角膜混濁	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
白内障	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
難聴	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1%)	0	0	0
流産	1 (0.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
因果関係の判断基準：因果関係は，「YES」，「NO」の2段階で評価され，
「YES」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した。
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aerelser_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aerelser_ia2_SE.out
21OCT2016 10:01 Page 12 of 12

[5.3.5.3-1 aerelser_ia2_SE を再掲]

表 2.7.4.7.6.3-4　IRR の発現状況（BO21223試験の RI 投与群と JO29737＋GAO4753g 試験の SDI 投与群の比較）

aeirr_ia2_SE　Infusion Related Reaction

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

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GAO4915g G-CHOP (N=110)
Total number of patients with at least one adverse event	486 (69.6%)	69 (62.7%)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	426 (61.0%)	57 (51.8%)
注入に伴う反応	426 (61.0%)	57 (51.8%)
転倒	1 (0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	264 (37.8%)	46 (41.8%)
悪寒	111 (15.9%)	28 (25.5%)
発熱	104 (14.9%)	17 (15.5%)
疲労	49 (7.0%)	7 (6.4%)
胸部不快感	35 (5.0%)	2 (1.8%)
熱感	11 (1.6%)	0
インフルエンザ様疾患	6 (0.9%)	0
胸痛	4 (0.6%)	2 (1.8%)
冷感	6 (0.9%)	0
倦怠感	5 (0.7%)	0
末梢性浮腫	5 (0.7%)	0
疼痛	4 (0.6%)	1 (0.9%)
異物感	3 (0.4%)	1 (0.9%)
注射部位反応	4 (0.6%)	0
注入部位疼痛	4 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	4 (0.6%)	0
浮腫	4 (0.6%)	0
末梢腫脹	4 (0.6%)	0
溢出	3 (0.4%)	0
注入部位血管外漏出	3 (0.4%)	0
顔面浮腫	2 (0.3%)	0
苦悶感	2 (0.3%)	0
注射部位疼痛	2 (0.3%)	0
不快感	2 (0.3%)	0
無力症	2 (0.3%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	1 (0.1%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1%)	0
異常感	1 (0.1%)	0
限局性浮腫	1 (0.1%)	0
口渇	1 (0.1%)	0
高熱	1 (0.1%)	0
腫脹	1 (0.1%)	0
粘膜の炎症	1 (0.1%)	0
粘膜乾燥	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GAO4915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

aeirr_ia2_SE Infusion Related Reaction

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	247 (35.4%)	28 (25.5%)
悪心	176 (25.2%)	16 (14.5%)
嘔吐	70 (10.0%)	10 (9.1%)
便秘	34 (4.9%)	2 (1.8%)
下痢	24 (3.4%)	6 (5.5%)
腹痛	15 (2.1%)	1 (0.9%)
口内乾燥	7 (1.0%)	0
口の錯感覚	5 (0.7%)	1 (0.9%)
腹部不快感	5 (0.7%)	1 (0.9%)
消化不良	4 (0.6%)	0
口内炎	3 (0.4%)	0
上腹部痛	3 (0.4%)	0
嚥下障害	3 (0.4%)	0
腹部膨満	2 (0.3%)	0
放屁	1 (0.1%)	1 (0.9%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1%)	0
胃腸出血	1 (0.1%)	0
口腔そう痒症	1 (0.1%)	0
口腔知覚不全	1 (0.1%)	0
口腔内痛	1 (0.1%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0
歯周の炎症	1 (0.1%)	0
歯痛	1 (0.1%)	0
舌腫脹	1 (0.1%)	0
舌障害	1 (0.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	131 (18.8%)	13 (11.8%)
呼吸困難	62 (8.9%)	9 (8.2%)
咽喉刺激感	21 (3.0%)	1 (0.9%)
口腔咽頭痛	19 (2.7%)	1 (0.9%)
低酸素症	12 (1.7%)	1 (0.9%)
咳嗽	6 (0.9%)	2 (1.8%)
鼻漏	6 (0.9%)	0
咽喉絞扼感	5 (0.7%)	0
喘鳴	2 (0.3%)	2 (1.8%)
咽頭異常感覚	3 (0.4%)	0
気管支痙攣	2 (0.3%)	0
鼻閉	2 (0.3%)	0
くしゃみ	1 (0.1%)	0
しゃっくり	1 (0.1%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.1%)	0
咽喉乾燥	1 (0.1%)	0
咽頭紅斑	1 (0.1%)	0
咽頭知覚不全	1 (0.1%)	0
咽頭浮腫	1 (0.1%)	0
呼吸停止	1 (0.1%)	0
上気道咳症候群	1 (0.1%)	0
肺水腫	1 (0.1%)	0
頻呼吸	1 (0.1%)	0
副鼻腔不快感	1 (0.1%)	0
変色痰	1 (0.1%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

aeirr_ia2_SE Infusion Related Reaction

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	123 (17.6%)	8 (7.3%)
潮紅	42 (6.0%)	4 (3.6%)
低血圧	39 (5.6%)	3 (2.7%)
高血圧	23 (3.3%)	1 (0.9%)
ほてり	18 (2.6%)	0
血管炎	4 (0.6%)	0
静脈炎	4 (0.6%)	0
末梢冷感	3 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	2 (0.3%)	0
静脈障害	2 (0.3%)	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.3%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.1%)	0
静脈硬化症	1 (0.1%)	0
静脈退色	1 (0.1%)	0
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	111 (15.9%)	9 (8.2%)
頭痛	54 (7.7%)	3 (2.7%)
浮動性めまい	20 (2.9%)	3 (2.7%)
味覚異常	11 (1.6%)	0
錯感覚	8 (1.1%)	1 (0.9%)
嗜眠	9 (1.3%)	0
振戦	4 (0.6%)	1 (0.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (0.7%)	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.4%)	1 (0.9%)
感覚鈍麻	3 (0.4%)	0
失神	3 (0.4%)	0
下肢静止不能症候群	2 (0.3%)	0
感覚障害	2 (0.3%)	0
意識レベルの低下	1 (0.1%)	0
意識消失	1 (0.1%)	0
異常感覚	1 (0.1%)	0
記憶障害	1 (0.1%)	0
失神寸前の状態	1 (0.1%)	0
知覚過敏	1 (0.1%)	0
注意力障害	1 (0.1%)	0
頭部不快感	1 (0.1%)	0
脳梗塞	0	1 (0.9%)
味覚消失	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

aeirr_ia2_SE Infusion Related Reaction

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	104 (14.9%)	4 (3.6%)
発疹	31 (4.4%)	0
そう痒症	26 (3.7%)	3 (2.7%)
紅斑	15 (2.1%)	1 (0.9%)
多汗症	15 (2.1%)	0
蕁麻疹	13 (1.9%)	0
冷汗	5 (0.7%)	0
脱毛症	3 (0.4%)	1 (0.9%)
斑状丘疹状皮疹	4 (0.6%)	0
そう痒性皮疹	3 (0.4%)	0
剥脱性皮膚炎	2 (0.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1%)	0
顔面腫脹	1 (0.1%)	0
紅斑性皮疹	1 (0.1%)	0
寝汗	1 (0.1%)	0
斑状皮疹	0	1 (0.9%)
皮膚腫脹	1 (0.1%)	0
皮膚色素過剰	0	1 (0.9%)
皮膚疼痛	1 (0.1%)	0
薬疹	1 (0.1%)	0
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	30 (4.3%)	3 (2.7%)
頻脈	11 (1.6%)	1 (0.9%)
動悸	5 (0.7%)	1 (0.9%)
洞性頻脈	5 (0.7%)	1 (0.9%)
徐脈	4 (0.6%)	0
洞性徐脈	3 (0.4%)	0
チアノーゼ	1 (0.1%)	0
狭心症	1 (0.1%)	0
上室性期外収縮	1 (0.1%)	0
心室性期外収縮	1 (0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	29 (4.2%)	1 (0.9%)
関節痛	9 (1.3%)	0
背部痛	8 (1.1%)	1 (0.9%)
四肢痛	6 (0.9%)	0
筋肉痛	5 (0.7%)	0
筋痙縮	3 (0.4%)	0
関節障害	1 (0.1%)	0
筋緊張	1 (0.1%)	0
筋骨格硬直	1 (0.1%)	0
頚部痛	1 (0.1%)	0
骨痛	1 (0.1%)	0
側腹部痛	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

aeirr_ia2_SE Infusion Related Reaction

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	21 (3.0%)	4 (3.6%)
食欲減退	7 (1.0%)	1 (0.9%)
腫瘍崩壊症候群	5 (0.7%)	0
脱水	1 (0.1%)	2 (1.8%)
低カリウム血症	3 (0.4%)	0
高血糖	2 (0.3%)	0
高カリウム血症	0	1 (0.9%)
高リン酸塩血症	0	1 (0.9%)
水分過負荷	1 (0.1%)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.9%)
低リン酸血症	1 (0.1%)	0
糖尿病	1 (0.1%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	17 (2.4%)	4 (3.6%)
血小板減少症	8 (1.1%)	1 (0.9%)
好中球減少症	5 (0.7%)	1 (0.9%)
白血球減少症	3 (0.4%)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.1%)	2 (1.8%)
播種性血管内凝固	2 (0.3%)	0
貧血	2 (0.3%)	0
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	18 (2.6%)	3 (2.7%)
血圧上昇	3 (0.4%)	2 (1.8%)
体温上昇	5 (0.7%)	0
酸素飽和度低下	3 (0.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1%)	0
血圧低下	0	1 (0.9%)
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	0
血中尿酸増加	1 (0.1%)	0
国際標準比増加	1 (0.1%)	0
体重増加	1 (0.1%)	0
腹腔内圧上昇	1 (0.1%)	0
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	16 (2.3%)	2 (1.8%)
口腔ヘルペス	2 (0.3%)	0
尿路感染	2 (0.3%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.1%)	1 (0.9%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.1%)	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.1%)	0
胃腸炎	1 (0.1%)	0
下気道感染	1 (0.1%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.1%)	0
感染	1 (0.1%)	0
結膜炎	1 (0.1%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.1%)	0
上気道感染	1 (0.1%)	0
注入部位感染	1 (0.1%)	0
粘膜感染	0	1 (0.9%)
敗血症	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

aeirr_ia2_SE Infusion Related Reaction

Protocol: bo25324/GA04915g (t25324h), BO21223 (k21223l), JO29737 (j29737a)
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	BO21223 G-chemo (N=698)	JO29737 + GA04915g G-CHOP (N=110)
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	14 (2.0%)	2 (1.8%)
不眠症	10 (1.4%)	1 (0.9%)
激越	1 (0.1%)	1 (0.9%)
気分動揺	1 (0.1%)	0
気分変化	1 (0.1%)	0
攻撃性	1 (0.1%)	0
不安	1 (0.1%)	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.9%)
離人症	1 (0.1%)	0
涙ぐむ	1 (0.1%)	0
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	11 (1.6%)	0
過敏症	6 (0.9%)	0
アナフィラキシー反応	2 (0.3%)	0
アナフィラキシーショック	1 (0.1%)	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.1%)	0
低γグロブリン血症	1 (0.1%)	0
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	10 (1.4%)	0
眼痛	3 (0.4%)	0
眼そう痒症	2 (0.3%)	0
霧視	2 (0.3%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.1%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.1%)	0
流涙増加	1 (0.1%)	0
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (1.0%)	1 (0.9%)
頻尿	3 (0.4%)	0
遺尿	1 (0.1%)	0
着色尿	0	1 (0.9%)
尿意切迫	1 (0.1%)	0
尿閉	1 (0.1%)	0
排尿困難	1 (0.1%)	0
夜間頻尿	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (1.0%)	0
耳そう痒症	4 (0.6%)	0
回転性めまい	2 (0.3%)	0
耳痛	1 (0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (0.4%)	0
腫瘍フレア	3 (0.4%)	0
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.1%)	0
急性肝炎	1 (0.1%)	0
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.1%)	0
不規則月経	1 (0.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.1
重症度判定：NCI-CTCAE ver. 3.0(GA04915g), 4.0(BO21223, JO29737)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/aeirr_ia2.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7159z/t25324h/reports/aeirr_ia2_SE.out
21OCT2016 9:39

[5.3.5.3-1 aeirr_ia2_SE を再掲]