TABLE OF CONTENTS

略号一覧 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1. レナリドミドの薬理学的分類 8
1.2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床的・病態生理学的側面 8
1.2.1. 濾胞性リンパ腫 9
1.2.2. 辺縁帯リンパ腫 10
1.3. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療 11
1.3.1. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 11
1.3.2. 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫 13
1.4. レナリドミドの開発の経緯 14
1.4.1. 海外での開発の経緯 14
1.4.2. 国内での開発の経緯 15
1.4.3. 規制当局とのやりとり 15
1.5. 本申請で使用した臨床試験 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
4. 有効性の概括評価 20
4.1. 個々の試験の結果 20
4.1.1. NHL-007 試験［評価資料］ 20
4.1.2. NHL-008 試験［参考資料］ 25
4.1.3. GELARC-0683C 試験［参考資料］ 25
4.2. 全試験の結果の比較 26
4.2.1. 試験対象集団 26
4.2.2. 有効性の結果 27
4.2.2.1. 全奏効割合 28
4.2.2.2. 完全奏効割合 28
4.2.2.3. 奏効持続期間 29
4.2.2.4. 12 ヵ月無増悪生存率 29
4.3. 有効性のサブグループ解析 30
4.3.1. NHL-007 試験での無増悪生存期間のサブグループ解析 30
4.3.2. 奏効割合のサブグループ解析 32

4.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
4.5. 効果の持続、耐薬性 32
4.6. 各試験の比較及び部分集団の有効性の結果の結論 33
5. 安全性の概括評価 34
5.1. 全般的な曝露状況 34
5.1.1. 安全性解析対象集団 34
5.1.2. 治験薬投与期間 34
5.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 35
5.3. 有害事象 35
5.3.1. レナリドミドの既知の安全性プロファイル 35
5.3.2. 有害事象の発現状況の概要 35
5.3.2.1. NHL-007 試験 35
5.3.2.2. NHL-008 試験 36
5.3.2.3. GELARC-0683C 試験 37
5.3.2.4. 併合解析 38
5.3.3. 比較的よくみられた有害事象 40
5.3.3.1. NHL-007 試験 40
5.3.3.2. NHL-008 試験 40
5.3.3.3. GELARC-0683C 試験 40
5.3.3.4. 併合解析 41
5.3.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 41
5.3.4.1. NHL-007 試験 41
5.3.4.2. NHL-008 試験 42
5.3.4.3. GELARC-0683C 試験 42
5.3.4.4. 併合解析 42
5.3.5. グレード 3 又は 4 の有害事象 43
5.3.5.1. NHL-007 試験 43
5.3.5.2. NHL-008 試験 44
5.3.5.3. GELARC-0683C 試験 44
5.3.5.4. 併合解析 44
5.3.6. 死亡 45
5.3.6.1. NHL-007 試験 45

5.3.6.2. NHL-008 試験 45
5.3.6.3. GELARC-0683C 試験 45
5.3.6.4. 併合解析 46
5.3.7. その他の重篤な有害事象 47
5.3.7.1. NHL-007 試験 47
5.3.7.2. NHL-008 試験 47
5.3.7.3. GELARC-0683C 試験 47
5.3.7.4. 併合解析 48
5.3.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 48
5.3.8.1. NHL-007 試験 48
5.3.8.2. NHL-008 試験 49
5.3.8.3. GELARC-0683C 試験 49
5.3.8.4. 併合解析 49
5.3.9. 治験薬の減量に至った有害事象 50
5.3.9.1. NHL-007 試験 50
5.3.9.2. NHL-008 試験 50
5.3.9.3. GELARC-0683C 試験 50
5.3.9.4. 併合解析 51
5.3.10. 治験薬の休薬に至った有害事象 51
5.3.10.1. NHL-007 試験 51
5.3.10.2. NHL-008 試験 52
5.3.10.3. GELARC-0683C 試験 52
5.3.10.4. 併合解析 52
5.3.11. 注目すべき有害事象 53
5.3.11.1. 好中球減少症 55
5.3.11.2. 感染症 55
5.3.11.3. 皮膚反応 56
5.3.12. 二次発がん 56
5.3.12.1. NHL-007 試験 56
5.3.12.2. NHL-008 試験 57
5.3.12.3. GELARC-0683C 試験 57
5.4. 臨床検査及びバイタルサイン 57

5.5. 安全性に関するその他の事項 57
5.5.1. 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 57
5.5.2. 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 58
5.5.3. 薬物相互作用 58
5.5.4. 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
5.5.4.1. 内因性要因 58
5.5.4.2. 外因性要因 58
5.6. 安全性の結論 59
5.7. その他の安全性情報 59
6. ベネフィットとリスクに関する結論 60
6.1. 治療の背景 60
6.1.1. 疾患又は症状 60
6.1.2. 現行の治療 60
6.2. ベネフィット 61
6.3. リスク 62
6.4. ベネフィット・リスクの概括 67
6.5. 全体の結論 68
7. 参考文献 70

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 6
Table 2: NCCN ガイドラインで推奨される MZL に対する治療レジメン 14
Table 3: 臨床データパッケージ 16
Table 4: 無増悪生存期間の結果（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 21
Table 5: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団） 27
Table 6: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、FL 患者） 27
Table 7: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、MZL 患者） 28
Table 8: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 36
Table 9: 有害事象の発現状況の概要（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 36
Table 10: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 37
Table 11: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 38
Table 12: FL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 38
Table 13: MZL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 39
Table 14: 注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］ 53
Table 15: 日本人集団での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、GELARC-0683C 試験］ 54

LIST OF FIGURES

Figure 1: NCCN ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム（抜粋） 12
Figure 2: 造血器腫瘍診療ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム（抜粋） 13
Figure 3: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 21
Figure 4: 日本人集団での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 22
Figure 5: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 23
Figure 6: FL 患者集団での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 24
Figure 7: FL 患者集団での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 24
Figure 8: サブグループ別の無増悪生存期間の Forest Plot（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 31

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity 抗体依存性細胞傷害
ATLL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CALGB	Cancer and Leukemia Group B がん・白血病グループ B
CDC	Complement dependent cytotoxicity 補体依存性細胞傷害
CHOP	Cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone
CLL	Chronic lymphocytic leukemia 慢性リンパ性白血病
CR	Complete response 完全寛解
CrCl	Creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CRu	Complete response unconfirmed 未確定完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
CVP	Cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	Event-free survival 無イベント生存期間
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
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
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
HL	Hodgkin's lymphoma ホジキンリンパ腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IEE	Induction efficacy evaluable 寛解導入期の有効性評価可能
iNHL	Indolent non-Hodgkin's lymphoma 低悪性度非ホジキンリンパ腫
IPI	International Prognostic Index 国際予後指標
IRC	Independent Review Committee 独立審査委員会
ISE	Integrated Summary of Efficacy 総合有効性概要
ISS	Integrated Summary of Safety 総合安全性概要
ITT	Intent-to-treat 治療しようとした全患者
IWGRC	International Working Group Response Criteria 国際ワーキンググループ効果判定規準
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LPL	Lymphoplasmacytic lymphoma リンパ形質細胞性リンパ腫
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue 粘膜関連リンパ組織型
MCL	Mantle cell lymphoma マントル細胞リンパ腫
MDS	Myelodysplastic syndromes 骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MZL	Marginal zone lymphoma 辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network 全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NE	Not estimable 推定不可
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NK	Natural killer ナチュラルキラー
NMZL	Nodal marginal zone lymphoma 節性辺縁帯リンパ腫
OS	Overall survival 全生存期間
PET	Positron emission tomography ポジトロン放出断層撮影法

略号	定義
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分寛解
PSUR	Periodic Safety Update Report 定期的安全性最新報告
PT	Preferred term MedDRA の基本語
R^2	Lenalidomide plus rituximab レナリドミド + リツキシマブ
R-CHEMO	Rituximab plus chemotherapy リツキシマブ + 化学療法
SLL	Small lymphocytic lymphoma 小リンパ球性リンパ腫
SMZL	Splenic marginal zone lymphoma 脾辺縁帯リンパ腫
SOC	System organ class MedDRA の器官別大分類
tFL	Transformed follicular lymphoma 組織学的に進展した濾胞性リンパ腫
TTP	Time to progression 無増悪期間
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. レナリドミドの薬理学的分類

レナリドミドは、米国 Celgene 社が創製した免疫調節薬であり、造血器腫瘍細胞の増殖抑制作用、T 細胞やナチュラルキラー（NK）細胞を介した免疫賦活作用、血管内皮細胞の遊走や接着阻害又は微小血管形成阻害による血管新生抑制作用、CD34+造血幹細胞による胎児ヘモグロビン産生促進作用、単球からの炎症性サイトカイン産生抑制作用などを有する。

これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍や固形腫瘍に対する治療薬として開発が進められ、本邦では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2010 年 6 月 25 日に製造販売承認を取得し、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果で 2010 年 8 月 20 日に承認事項一部変更承認（一変承認）を取得している。また、2015 年 12 月 21 日に未治療の多発性骨髄腫（MM）を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として、さらに 2017 年 3 月 2 日に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として、一変承認を取得した。現在、レナリドミドは本邦で B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬として、リツキシマブとの併用で開発を進めており、本申請は「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の効能・効果の取得を目的としている。

なお、レナリドミドと併用するリツキシマブは前駆及び成熟 B リンパ球の表面に発現する CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体であり、CD20 との結合を介して B 細胞融解を誘発する。細胞融解の機序としては、補体依存性細胞傷害（CDC）や抗体依存性細胞傷害（ADCC）が挙げられ（リツキサン®添付文書）、リツキシマブによりヒト B 細胞リンパ腫細胞株のアポトーシスが誘発された。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用は in vitro 及び ex vivo で濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）に対し補完的機序を示し、NK 細胞及び T 細胞を活性化し、免疫シナプスを形成することで、ADCC 及び直接的な腫瘍アポトーシスを増強した（2.4-2 項）。

1.2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床的・病態生理学的側面

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、その由来細胞と悪性度によって分類した悪性リンパ腫の 1 つの疾患群である。元来、悪性リンパ腫は組織学的にホジキンリンパ腫（HL）と非ホジキンリンパ腫（NHL）に大別され、その割合は 90%以上が NHL である（日本血液学会, 2018）。また、NHL はその由来細胞によって B 細胞性と T/NK 細胞性に分類され、さらにその悪性度によって低悪性度（indolent）、中悪性度（aggressive）又は高悪性度（highly aggressive）に分類される。このように分類された 1 つの疾患群である B 細胞性 indolent NHL（iNHL）には、FL、MZL、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）といったリンパ腫が含まれる。MZL は世界保健機関（WHO）分類でさらに、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）、及び節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）の 3 つのリンパ腫に区別されている（日本血液学会, 2018）。

FL、MZL、CLL/SLL、及び LPL が悪性リンパ腫全体に占める割合はそれぞれ約 13.5%～18.3%、約 6.0%～7.2%、約 1.4%～3.2%、約 0.2%であり（Chihara, 2014；Aoki, 2008）、B 細胞性 iNHL のおよそ 9 割を FL と MZL が占めると考えられる。したがって、本項では FL と MZL を中心にその臨床的特徴、及び既存治療とその問題点を述べる。

1.2.1. 濾胞性リンパ腫

病態・分類

FL は病理組織学的には少なくとも一部で独立した濾胞様結節を形成する胚中心構成 B 細胞由来のリンパ腫である。通常、幅の狭い暗調なマントル層によって縁取られた明調な濾胞様結節（腫瘍性濾胞）がリンパ節全体にわたり増生する（押味, 2009）。この腫瘍性濾胞は、胚中心細胞（centrocyte）に類似した小型～中型の異型細胞と胚中心芽細胞（centroblast）に類似した大型の異型細胞が種々の割合で混在し、増殖することで形成される。中でも大型細胞の多寡は生命予後と密接に関連することから、WHO 分類では胚中心芽細胞数に基づき FL の Grade を定義しており、Grade 1、2、3a 又は 3b に分類される。なお、Grade 1～3a の FL は低悪性度に分類される一方、Grade 3b の FL はその臨床症状や治療方法が中悪性度であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）と類似することから中悪性度に分類される（Kahl, 2016；Smith, 2013）。FL 全体では、Grade 1 又は 2 が 80%～90%、Grade 3 が 10%～20%を占め、さらに Grade 3 の多くが Grade 3a であることが報告されている（Swerdlow, 2017）。

疫学

FL は B 細胞性 iNHL の最も多くを占める亜型で（Chihara, 2014；Aoki, 2008）、地域別の発生率としては、米国、西ヨーロッパが最も高く、東ヨーロッパ、アジア、発展途上国では低い傾向にある（Swerdlow, 2017）。FL 発症の年齢中央値は 59～65 歳で、男女比は 1：1.7 と女性でやや多く、18 歳未満で発生することは稀である（押味, 2009；The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997；Friedberg, 2009；Junlén, 2015；Morton, 2006；Swerdlow, 2017）。

病因

FL の病因は現時点で不明である。FL 患者では一般に遺伝子異常として、アポトーシス抑制遺伝子である BCL2（18q21）と免疫グロブリン重鎖（14q32）との間での相互転座 t(14;18)(q32;q21)が認められる。殺虫剤や除草剤に広く曝露される環境下では、末梢血細胞での t(14;18)(q32;q21)の遺伝子異常が増加しているとの報告があることから（Swerdlow, 2017）、FL の発症リスクと関係がある可能性がある。

臨床症状

FL 患者の多くは診断時に進行期（Ann Arbor 分類に基づく病期が III 期・IV 期）であり、病変が広がっている傾向にある。表層、深部リンパ節、脾臓に病変がみられることが多く、骨髄浸潤も約 40%～70%の患者で認められる。ただし、病変が広範囲にわたっている患者でも通常は無症状であり、発熱、夜間盗汗、10%以上の体重減少などの症状（B 症状）を認める患者は稀である（Goldman, 2015；Swerdlow, 2017）。

予後

FL の予後予測モデルとしては、濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）と FLIPI 2 があり、FLIPI（Solal-Céligny, 2004）は治療薬リツキシマブの時代以前の FL のデータ、FLIPI 2（Federico, 2009）はリツキシマブ時代の FL のデータに基づいた予後予測モデルである。FLIPI での 5 年生存率は低リスクで 90.6%、中間リスクで 77.6%、高リスクで 52.5%であり、10 年生存率は低リスクで 70.7%、中間リスクで 50.9%、高リスクで 35.5%であった（Solal-Céligny, 2004）。また、現在のリツキシマブ時代の FLIPI 2 での 3 年生存率は低リスクで 99%、中間リスクで 96%、高リスクで 82%であり、5 年生存率は低リスクで 98%、中間リスクで 88%、高リスクで 77%であった（Federico, 2009）。

1.2.2. 辺縁帯リンパ腫

病態・分類

MZL は B 細胞性 iNHL のうち、FL の次に多い亜型であり（Chihara, 2014；Aoki, 2008）、その発生部位や特性により、MALT リンパ腫、SMZL、NMZL の 3 つに分類される。MZL 全体での発症割合は MALT リンパ腫が 70%、SMZL が 20%、NMZL が 10%である（Zinzani, 2012）。また、MALT リンパ腫はさらに臨床的に胃（gastric）と胃以外（non-gastric）に分けられる。

病態としては、MALT リンパ腫では、構成する腫瘍細胞は小型～中型の異型リンパ球からなり、軽微にくびれた変形核と中等量の細胞質を有する。これらの異型細胞は centrocyte-like cell と呼ばれ、胚中心細胞（centrocyte）に類似した細胞形態を示す。また、腫瘍細胞は、発生組織の上皮内に浸潤して lymphoepithelial lesion を形成したり、胚中心を残してその暗殻（マントルゾーン）のさらに外側の辺縁帯（マージナルゾーン）を主座としてびまん性に増殖したりする（押味, 2009；Swerdlow, 2017）。SMZL では、白脾髄での正常な濾胞構造は消失し、初期には反応性の胚中心を取り囲むように、進展後はそこを置き換えるように小型の円形のリンパ球が増殖する。増殖している小型リンパ球の中には中型から大型の細胞が混在しており、変異した芽球も散在している。小型の細胞も大型の細胞も赤脾髄に浸潤し、また、脾門部リンパ節や骨髄もしばしば侵される（押味, 2009；Swerdlow, 2017）。NMZL では、リンパ節の濾胞辺縁帯及び濾胞間に、濾胞辺縁帯 B 細胞（centrocyte-like）、単球様 B 細胞、又は小型 B 細胞が増殖する。また、これらに混在して centroblast-like、immunoblast-like 細胞がみられる（押味, 2009；Swerdlow, 2017）。

疫学

MZL 発症時の年齢中央値は MALT リンパ腫で 60 歳代、SMZL が 67～68 歳、NMZL が 60 歳で、男女比はいずれもほぼ 1：1 である（Swerdlow, 2017）。

病因

MALT リンパ腫の病因は、その発症部位によって異なる。MALT リンパ腫の発症部位別に考え得る病因を以下に示す。特に胃の MALT リンパ腫は、ピロリ菌の関与が想定される。SMZL の病因の詳細はまだ解明されていないが、一部では C 型肝炎ウイルス（HCV）との関連が指摘されている（Hermine, 2002）。NMZL の病因の詳細は不明である。

部位		病因
胃腸	胃	ヘリコバクター・ピロリ菌
	腸	免疫増殖性小腸疾患―カンピロバクター・ジェジュニ菌
頭頸部	眼付属器	オウム病クラミジア
	唾液腺	シェーグレン症候群
皮膚	―	ライム病ボレリア
甲状腺	―	橋本甲状腺炎

Source: Zinzani, 2012

臨床症状

MALT リンパ腫患者の多くは病期 I 又は II であるが、23%～40%の患者に複数の節外臓器の浸潤が認められる。また、骨髄浸潤が 2%～20%の患者でみられる。骨髄浸潤や複数の節外臓器の浸潤は胃以外の MALT リンパ腫の方が胃の MALT リンパ腫よりも多い。また、多くの患者で形質細胞への分化がみられ、3 分の 1 の患者で M タンパクが検出される（Swerdlow, 2017）。

SMZL での臨床所見は脾腫が特徴的で、自己免疫性溶血性貧血や血小板減少症をしばしば合併する。また、骨髄浸潤が多くの患者でみられる。およそ 3 分の 1 の患者で M タンパクを認めるが、量は少なく、過粘稠度症候群や高 γ グロブリン血症を伴うことは稀である（Swerdlow, 2017）。

NMZL では、局所又は全身性のリンパ節病変を有しているにもかかわらず、患者の多くは無症状である。また、頭部や頸部で浸潤が多くみられる。骨髄浸潤は約 3 分の 1 の患者で、B 症状は 10%～20%の患者で認められる（Thieblemont, 2016；Swerdlow, 2017）。

予後

MALT リンパ腫は緩徐な経過をたどり、全身への拡がりも遅く、全生存期間（OS）の中央値は 12.6 年である。また、放射線治療に感受性が高いため、局所治療でも無病期間が長い（押味, 2009；Olszewski, 2013）。しかし、予後は発症部位で異なり、5 年生存率は皮膚や眼球、甲状腺、唾液腺で 81.8%～87.9%、胃や消化管で 69.1%～71.0%との報告がある（Olszewski, 2013）。また、最近では年齢（70 歳以上）、Ann Arbor 病期分類（III、IV）、乳酸脱水素酵素（LDH）（上昇）を予後不良因子とし、点数化した数字で Low、Intermediate、High に区別する分類（MALT-国際予後指標［IPI］）が提唱されている（Thieblemont, 2017）。

SMZL では骨髄浸潤を認める場合でも経過は緩徐であるが、溶血性貧血や血小板減少症を有する患者は予後不良で治療を要する。脾臓摘出により長期生存が得られることもある。OS の中央値は 8.6 年である（押味, 2009；Swerdlow, 2017；Olszewski, 2013）。

NMZL では 5 年生存率が 60%～70%（Zinzani, 2012）、OS の中央値が 8.3 年である（Olszewski, 2013）。多くの患者で化学療法が効果的である一方、その持続期間は短く、再発（病勢進行）までの期間は 1.3 年と短い（Traverse-Glehen, 2012）。

いずれも FL と同様、DLBCL などに形質転換した場合は予後不良となる。

1.3. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療

悪性リンパ腫に対する国際的な治療指針である National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）のガイドライン（NCCN, 2018）及び日本血液学会編纂の造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2018）に基づいて、再発又は難治性の FL 及び MZL に対する現在の治療法とその問題点を示す。

1.3.1. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

FL に対する初期治療としては、限局期では限局性放射線療法、集学的治療、又は無治療経過観察が行われ、進行期では無治療経過観察又はリツキシマブを中心とした薬物療法が実施される。その後、再発した場合のサルベージ療法としては、無治療経過観察、リツキシマブを中心とした薬物療法（単独又は多剤併用）、臨床試験への参加、放射線免疫療法、造血幹細胞移植といった治療法の中から選択・実施される。

NCCN ガイドライン（Figure 1）及び造血器腫瘍診療ガイドライン（Figure 2）のいずれでも、再発又は難治性の FL 患者に薬物療法を実施する場合には抗 CD20 モノクローナル抗体を含む治療が主流となっており、具体的には NCCN ガイドラインではリツキシマブや obinutuzumab、造血器腫瘍診療ガイドラインではリツキシマブを含む治療が挙げられている。

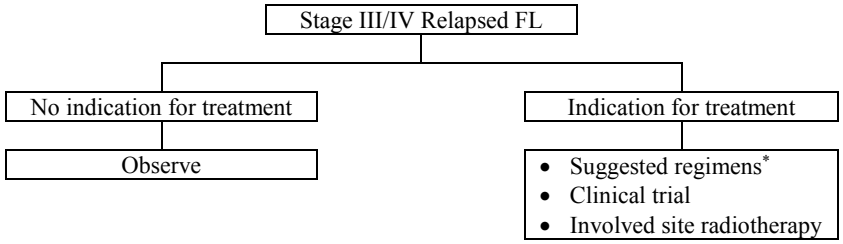
リツキシマブは iNHL 又は FL を適応として多くの国で承認されており、本邦でも「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を適応として承認されている。再発又は難治性の FL に対し、リツキシマブの単独療法の奏効割合は 40%～60%（McLaughlin, 1998；Piro, 1999；Davis, 2000；Witzig, 2002；Coiffier, 2011）、無増悪生存期間（PFS）／無増悪期間（TTP）の中央値は 9.0～11.0 ヵ月であった（McLaughlin, 1998；Witzig, 2002；Coiffier, 2011）。また、リツキシマブを化学療法（CHOP［cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone］、CVP［cyclophosphamide、vincristine、prednisolone］、bendamustine 又は fludarabine 等）に追加することで（R-CHEMO）、高い奏効割合が

得られること（Czuczman, 2005；Domingo-Domènech, 2002；Robinson, 2008；Rummel, 2005）、さらには従来の化学療法のみよりも PFS を延長させることが報告されている（Forstpointner, 2004；Rummel, 2016；van Oers, 2010）。しかし、これらの治療レジメンの NCCN ガイドラインでのエビデンスレベルはいずれもカテゴリー2A（比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）であり、カテゴリー1（高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨されているものはない。

このように、FL のサルベージ療法として、リツキシマブの単独療法をはじめ、様々な化学療法との併用療法が主流であるものの、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに FL は寛解と再発を繰り返す疾患であり、標準的と呼べる治療法は確立していない。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになり、最終的に死に至る。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、PFS、OS は次第に悪化していく（Alperovich, 2016）。実際に、多くの化学免疫療法の臨床試験で FL 患者の約 20%が治療後 2 年以内に再発することが確認されており（Casulo, 2015）、また、リツキシマブ主流の現代でも PFS の中央値は治療を重ねるにつれて短くなり、初期治療で 4.8 年、二次治療で 1.6 年、三次治療で 1.0 年、四次治療で 0.8 年、五次治療で 0.4 年との報告もある（Alperovich, 2016）。

したがって、再発又は難治性の FL に対して標準的治療法が確立しておらず、未だに再発を繰り返して治療反応性が低下していくことは当該疾患の医療上の大きな課題であり、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を示す新たな治療法の開発が強く期待されている。

Figure 1: NCCN ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム（抜粋）

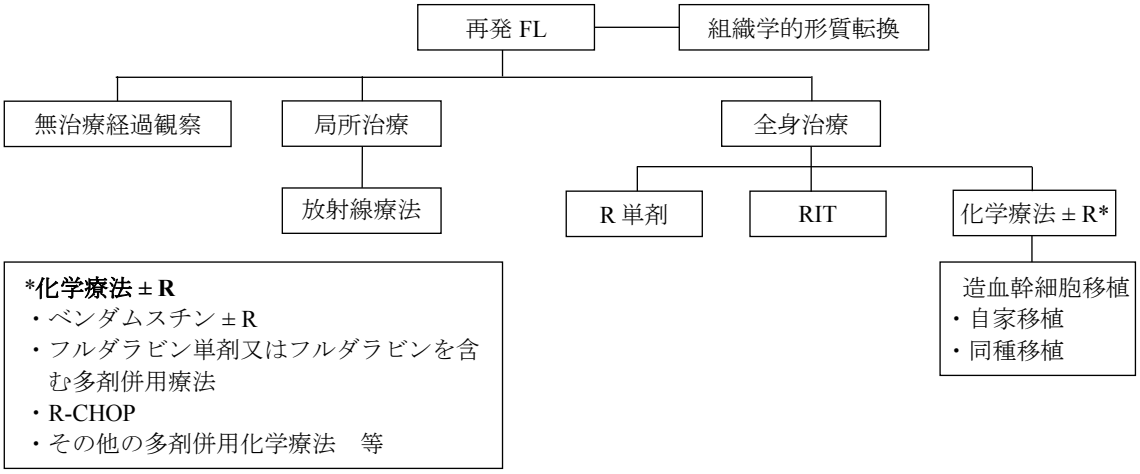


* **Suggested treatment regimens: Second-line and subsequent therapy**
(in preference order) (category 2A unless otherwise specified)
・Preferred regimens
- Bendamustine + obinutuzumab or rituximab
- CHOP + obinutuzumab or rituximab
- CVP + obinutuzumab or rituximab
- Rituximab
- Lenalidomide ± rituximab

・Other recommended regimens
- Ibritumomab tiuxetan
- PI3K inhibitors
  -Idelalisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
  -Copanlisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
  -Duvelisib (relapsed or refractory after 2 prior therapies)
- Second-line therapy for DLBCL without regard to transplantability

CHOP = cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone；CVP = cyclophosphamide、vincristine、prednisone；DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫；FL = 濾胞性リンパ腫；NCCN = National Comprehensive Cancer Network
Source: NCCN, 2018 (B-cell lymphomas, Ver.1.2019)

Figure 2: 造血器腫瘍診療ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム（抜粋）



FL = 濾胞性リンパ腫；R = リツキシマブ；R-CHOP = リツキシマブ、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone；RIT = RI 標識抗体療法（イブリツモマブチウキセタン）
Source: 日本血液学会, 2018

1.3.2. 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

MZL の初期治療は、その亜型である MALT リンパ腫、SMZL、NMZL によって、さらに MALT リンパ腫では胃（gastric）と胃以外（non-gastric）によって異なる。一方、その後に再発した場合のサルベージ療法としては、亜型間で大きな違いはなく、無治療経過観察、リツキシマブを中心とした薬物療法（単独又は多剤併用）、臨床試験への参加、放射線療法などの治療法が実施される。しかし、MZL でも FL と同様、再発時の標準的治療法は確立していない。

MALT リンパ腫の中で、胃 MALT リンパ腫に対する初期治療は NCCN ガイドライン（NCCN, 2018）と造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2018）のいずれでも、ピロリ菌陽性の場合はまず抗菌剤によるピロリ菌除去を行い、その後もリンパ腫が認められる場合やピロリ菌陰性の場合は限局性放射線療法を行う。放射線療法が禁忌の場合や放射線療法後も腫瘍が認められる場合は薬物療法を実施する。再発又は難治性の胃 MALT リンパ腫に対する薬物療法としては、NCCN ガイドラインでは Table 2 に示す治療方法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインでは FL に準じるとしており、いずれもリツキシマブを含む治療（単独又は多剤併用）が主流である。

胃以外の MALT リンパ腫に対するサルベージ療法としては、NCCN ガイドラインでは Table 2 に示す一次療法又は二次療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインでは FL 治療に準じるとされており、いずれもリツキシマブを含む治療が主流である。

SMZL に対するサルベージ療法としても、NCCN ガイドラインでは Table 2 に示す一次療法又は二次療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインでは FL 治療に準じるとされており、いずれもリツキシマブを含む治療が主流である。

NMZL に対するサルベージ療法としても、NCCN ガイドラインでは Table 2 に示す二次療法、臨床試験への参加、又は放射線療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインでは FL 治療に準じるとされており、いずれのガイドラインでも薬物療法の主流はリツキシマブを含む治療である。

しかし、上述したこれらの治療レジメンのエビデンスレベルはいずれも NCCN ガイドラインでカテゴリー2A 以下であり、カテゴリー1 として推奨されているものはない。

このように MZL のサルベージ療法としては、NCCN ガイドライン及び造血器腫瘍診療ガイドラインのいずれでもリツキシマブを含む治療が主流であり、リツキシマブ単独療法をはじめ、様々な化学療法との併用療法が実施される。しかし実際には、これらの治療レジメンの優劣を明確に示す高いエビデンスは存在しておらず、標準的と呼べる治療法も確立していないことから、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を示す新たな治療法の開発が強く期待されている。

Table 2: NCCN ガイドラインで推奨される MZL に対する治療レジメン

Suggested treatment regimens for MZL (category 2A unless otherwise indicated)	
First-line therapy **Preferred regimens (in alphabetical order)** ・Bendamustine + rituximab ・R-CHOP ・R-CVP ・Rituximab **Other recommended regimens (in alphabetical order)** ・Ibritumomab tiuxetan (category 2B) ・Lenalidomide + rituximab (category 2B)	**Second-line and subsequent therapy (in preference order)** ・Bendamustine + rituximab ・R-CHOP ・R-CVP ・Rituximab ・Ibrutinib ・Lenalidomide ± rituximab ・Bendamustine + obinutuzumab ・PI3K inhibitors -Copanlisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) -Duvelisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) -Idelalisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) ・Ibritumomab tiuxetan (category 2B)

MZL = 辺縁帯リンパ腫；NCCN = National Comprehensive Cancer Network；R-CHOP = リツキシマブ、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone；R-CVP = リツキシマブ、cyclophosphamide、vincristine、prednisone
Source: NCCN, 2018 (B-cell lymphomas, Ver.1.2019)

1.4. レナリドミドの開発の経緯

1.4.1. 海外での開発の経緯

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対するレナリドミドの開発としては、まず海外で Celgene 社が治療歴を有する B 細胞性 iNHL 患者（全 43 名で、その内訳は FL 患者 22 名、SLL 患者 18 名、MZL 患者 3 名）を対象に第 2 相試験（CC-5013-NHL-001 試験、以下 NHL-001 試験）を 2005 年から開始し、レナリドミド単独療法の有効性、安全性が検討された。その結果、全患者での奏効割合は 23%、FL 患者での奏効割合は 27%（完全寛解［CR］9%）であり、安全性も MM や骨髄異形成症候群（MDS）で得られているレナリドミドの既知の安全性プロファイルと一致していた（Witzig, 2009）。

その後、Cancer and Leukemia Group B（CALGB）がリツキシマブ治療歴を有するリツキシマブ感受性の FL 患者を対象に第 2 相試験（CALGB 50401 試験）を実施し、レナリドミド + リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法）がレナリドミド単独療法よりも良好な有効性を有することが報告された（Leonard, 2012）。またそのほかに、MZL 患者を対象とした臨床試験でも R^2 併用療法が有効であることを示唆する報告がなされた（Fowler, 2012）。

上述のような臨床試験データや報告を踏まえ、Celgene 社は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者（FL 及び MZL）を対象に R^2 併用療法の有効性及び安全性をリツキシマブ単独療法（Rit 単独療法）と比較する国際共同第 3 相 CC-5013-NHL-007 試験（以下、NHL-007 試験）を 2013 年から開始した。その結果、当該 NHL-007 試験の主解析で、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し R^2 併用療法の良好な有効性及び忍容可能な安全性が示されたことから、米国及び欧州では治療歴を有する FL 及び MZL の治療薬として、2018 年 12 月 27 日（米国）及び 2019 年 1 月 21 日（欧州）に一変申請を提出した。

1.4.2. 国内での開発の経緯

上述した海外での開発状況を踏まえ、本邦でも日本人の再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法の開発を進めることとした。当該開発に際しては、まず海外で実施中であった NHL-007 試験への参加を考慮し、その参加の可否を外因性及び内因性の民族的要因の観点で検討した。その結果、iNHL の診断基準、現在の治療体系、医療上の必要性、治療効果判定といった外因性の民族的要因、及び iNHL 患者の主な背景因子、レナリドミドの薬物動態といった内因性の民族的要因に国内外で顕著な差はないと考えられたことから、NHL-007 試験に本邦から参加することは可能と判断し、2014 年 10 月から NHL-007 試験に参画した。その結果、当該 NHL-007 試験で日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し R^2 併用療法の良好な有効性と忍容可能な安全性が示されたことから、本邦でも「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果として、一変申請を行うこととした。

1.4.3. 規制当局とのやりとり

本一変申請に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言（[redacted]相談、相談番号[redacted]）を実施した。以下に相談事項と PMDA の意見を示す。

相談事項

「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果とするレナリドミドの承認事項一部変更承認申請で [redacted]試験（[redacted]試験）を有効性及び安全性を評価するための主な評価試験とする[redacted]の適切性及び構成について

PMDA の意見

「相談者が提示する[redacted]をもって、本剤の一変申請を行うことは可能と考える。なお、[redacted]については、[redacted]、確定的な意見を提示することは困難である。」

1.5. 本申請で使用した臨床試験

本一変申請で使用した臨床試験の一覧を Table 3 に示す。

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象に R^2 併用療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験として、国際共同第 3 相 NHL-007 試験があり、当該試験には日本からも参加した。NHL-007 試験では、リツキシマブに難治性でない再発又は難治性の FL（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に、ランダム化二重盲検デザインを用いて R^2 併用療法の有効性及び安全性を Rit 単独療法と比較した。本一変申請では NHL-007 試験を主要な有効性及び安全性の評価対象試験とした。

またそのほかに再発又は難治性の B 細胞性 iNHL を含む患者（リツキシマブ感受性の有無を問わない）を対象に R^2 併用療法の有効性及び安全性を検討した試験として海外第 3b 相試験（CC-5013-NHL-008 試験、以下 NHL-008 試験）がある。さらに、対象が未治療の FL 患者であるものの、R^2 併用療法の有効性及び安全性を検討した日本を含む国際共同第 3 相試験（RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C 試験、以下 GELARC-0683C 試験）、及びレナリドミド単独療法ではあるものの、再発又は難治性の iNHL 患者を対象にその有効性及び安全性を検討した海外第 2 相試験（NHL-001 試験）がある。これら 3 試験も参考資料として提出する。

Table 3: 臨床データパッケージ

地域	開発相	試験番号	試験デザイン	用法・用量	計画/登録数
有効性及び安全性検討試験					
国際共同	第 3 相	CC-5013-NHL-007 評価資料	再発又は難治性の iNHL 患者を対象に有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験	1 サイクルは 28 日間とする。 【R^{2}併用群】 ・レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与（最大 12 サイクル） ・リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与 【Rit 単独群】 ・プラセボを各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与（最大 12 サイクル） ・リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与	350/358 名（日本人：36 名） FL：295 名 MZL：63 名
有効性及び安全性検討試験					
海外	第 3b 相	CC-5013-NHL-008 参考資料	再発又は難治性の FL、MZL 又は MCL 患者を対象に有効性及び安全性を検討する多施設共同オープンラベルランダム化比較試験	1 サイクルは 28 日間とする。 寛解導入期：Treatment 1（全患者共通） ・各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 20 mg を 1 日 1 回サイクル 12 まで経口投与 ・リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目に、その後はサイクル 3、5、7、9、11 の 1 日目に静脈内投与 維持療法期：Treatment 2（ランダム割付け） 【A 群】 ・サイクル 13～30 の各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 10 mg を 1 日 1 回経口投与、サイクル 13、15、17、19、21、23、25、27、29 の 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与 ・サイクル 31 以降、オプションで各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 10 mg を PD まで投与可 【B 群】 ・サイクル 13、15、17、19、21、23、25、27、29 の 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を静脈内投与	500/[redacted]名 [a] FL：186 名 MZL：46 名 MCL [redacted]名 tFL/FL3b：[redacted]名
国際共同	第 3 相	RV-FOL-GELARC-0683/ RV-FOL-GELARC-0683C 参考資料	未治療の FL 患者を対象に有効性及び安全性を検討する多施設共同オープンラベルランダム化比較試験	【R^{2}併用群】 ・レナリドミド：1 サイクルを 28 日間とし、2～22 日目にレナリドミド 20 mg を 1 日 1 回 6 サイクル投与。CR/CRu を示した患者は続いて 28 日サイクルの 2～22 日目にレナリドミド 10 mg を 1 日 1 回 12 サイクル投与（計 18 サイクル）。6 サイクル後に PR を示した患者は CR/CRu に達するまでレナリドミド 20 mg をさらに 3 又は 6 サイクル投与し、CR/CRu に達した時点でレナリドミド 10 mg をそれぞれ 9 又は 6 サイクル投与（計 18 サイクル）。6 サイクルの追加投与後も PR の患者には、合計 18 サイクルとなるようレナリドミド 10 mg を投与 ・リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 1 の 1、8、15、22 日目、サイクル 2～6 の 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を投与。治療効果が認められた患者には、サイクル 8 の 1 日目からリツキシマブ 375 mg/m^2 を 8 週（2 サイクル）ごとに 24 サイクル投与 【Rit 対照群】 治験責任医師が以下のいずれかを選択	1000/1030 名（日本人：34 名）

地域	開発相	試験番号	試験デザイン	用法・用量	計画/登録数
				R-CHOP 療法：1 サイクルを 21 日間とし、R-CHOP を 6 サイクル投与後、リツキシマブ 375 mg/m^2 を 2 サイクル投与。治療効果が認められた患者には、サイクル 8 開始の 7 週後から 8 週を 1 サイクルとしてリツキシマブ 375 mg/m^2 を 12 サイクル投与 R-CVP 療法：1 サイクルを 21 日間とし、R-CVP を 8 サイクル投与。治療効果が認められた患者には、サイクル 8 開始の 7 週後から 8 週を 1 サイクルとしてリツキシマブ 375 mg/m^2 を 12 サイクル投与 R-B 療法：1 サイクルを 28 日間とし、R-B を 6 サイクル投与。治療効果が認められた患者は、サイクル 6 開始の 8 週後から 8 週を 1 サイクルとしてリツキシマブ 375 mg/m^2 を 12 サイクル投与	
海外	第 2 相	CC-5013-NHL-001 参考資料	再発又は難治性の iNHL 患者を対象にレナリドミド単独療法の安全性及び有効性を評価する多施設共同単群オープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与（最長 52 週）	40/43 名 FL：22 名 SLL：18 名 MZL：3 名

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FL = 濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3a）；FL3b = Grade 3b の濾胞性リンパ腫；iNHL = 低悪性度非ホジキンリンパ腫；MCL = マントル細胞リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解；R-B = リツキシマブ + bendamustine；R-CHOP = リツキシマブ + cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone；R-CVP = リツキシマブ + cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone；SLL = 小リンパ球性リンパ腫；tFL = 組織学的に進展した濾胞性リンパ腫

[a] 2017 年 5 月 1 日データカットオフ時点（寛解導入期の中間解析：本申請では FL 及び MZL 患者データのみ提示）

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請に際し、レナリドミドの新たな生物薬剤学的試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本一変申請に際し、レナリドミドの新たな臨床薬理試験は実施していない。

4. 有効性の概括評価

再発又は難治性の iNHL 患者に対する R^2 併用療法の有効性評価対象試験は NHL-007 試験である。NHL-007 試験は日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者（Grade 1～3a の FL 及び MZL）を対象とした国際共同第 3 相試験であり、当該患者に対する R^2 併用療法の有効性評価を主要目的とした検証試験であることから、当該試験は日本人患者での R^2 併用療法の有効性を評価するための主要な試験に位置付けられる。

また、再発又は難治性の Grade 1～3b の FL、組織学的に進展した FL（tFL）、MZL 及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした海外第 3b 相 NHL-008 試験（本一変申請では Grade 1～3a の FL 及び MZL 患者を主要な評価対象集団とした寛解導入期の中間解析のデータを提示）、日本人を含む未治療の FL 患者を対象とした国際共同第 3 相 GELARC-0683C 試験、及び再発又は難治性の iNHL 患者を対象にレナリドミド単独療法を検討した海外第 2 相 NHL-001 試験を有効性評価の参考資料とした。本項での有効性の結果は、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の 3 試験に特化して示し、NHL-001 試験の結果は 2.7.3-2.4 項に記載した。

4.1. 個々の試験の結果

4.1.1. NHL-007 試験［評価資料］

試験デザイン

NHL-007 試験は、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者（FL［Grade 1、2、3a］又は MZL）を対象とした国際共同第 3 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検比較デザインを用いて、R^2 併用療法（R^2 併用群）の有効性を Rit 単独療法（Rit 単独群）と比較した。

本試験での有効性の主要評価項目は PFS であり、副次評価項目として全奏効割合、CR 割合、OS、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、無イベント生存期間（EFS）、次のリンパ腫療法までの期間を評価した。治療効果は独立審査委員会（IRC）が 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 2007、Cheson, 2007）（ただしポジトロン放出断層撮影法［PET］を除く）及び米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに基づいて中央判定した。

本試験は 2013 年 11 月 1 日に最初の患者が登録され、2018 年 6 月 22 日時点でデータをカットオフして本試験の主解析を実施した。

有効性の結果

データカットオフ時点で主要評価項目である PFS の追跡調査期間の中央値（範囲）は 28.3 ヵ月（0.1～51.3 ヵ月）であった。

Intent-to-treat（ITT）集団全体での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群（178 名）で 39.4 ヵ月［22.9 ヵ月～推定不可（NE）］、Rit 単独群（180 名）で 14.1 ヵ月［11.4～16.7 ヵ月］であり、stratified log-rank 検定の結果、R^2 併用群での PFS は Rit 単独群に比べて有意に延長した（$p < 0.0001$）。また、両群での PFS イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.46［0.34～0.62］であった（Table 4、Figure 3）。

日本人集団での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群（18 名）で NE［19.7 ヵ月～NE］、Rit 単独群（18 名）で 16.5 ヵ月［11.3～30.6 ヵ月］であり、両群での PFS イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.32［0.11～0.96］であった（Table 4、Figure 4）。

Table 4: 無増悪生存期間の結果（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R² 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
イベント発生、n (%)	68 (38.2)	115 (63.9)	5 (27.8)	14 (77.8)
評価打ち切り、n (%)	110 (61.8)	65 (36.1)	13 (72.2)	4 (22.2)
PFS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]	NE [19.7, NE]	16.5 [11.3, 30.6]
p 値 [b]	< 0.0001		0.0330	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.46 [0.34, 0.62]		0.32 [0.11, 0.96]	
6 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］	91.0% [85.5%, 94.5%]	76.8% [69.8%, 82.3%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	88.9% [62.4%, 97.1%]
1 年無増悪生存率［95%信頼区間］	82.7% [75.9%, 87.7%]	57.1% [49.3%, 64.1%]	88.2% [60.6%, 96.9%]	72.2% [45.6%, 87.4%]
2 年無増悪生存率［95%信頼区間］	57.5% [48.7%, 65.4%]	36.4% [28.9%, 43.9%]	68.8% [40.2%, 85.7%]	33.3% [13.7%, 54.5%]

FDA = 米国食品医薬品局；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；NE = 推定不可；PFS = 無増悪生存期間

[a] Kaplan-Meier 推定値

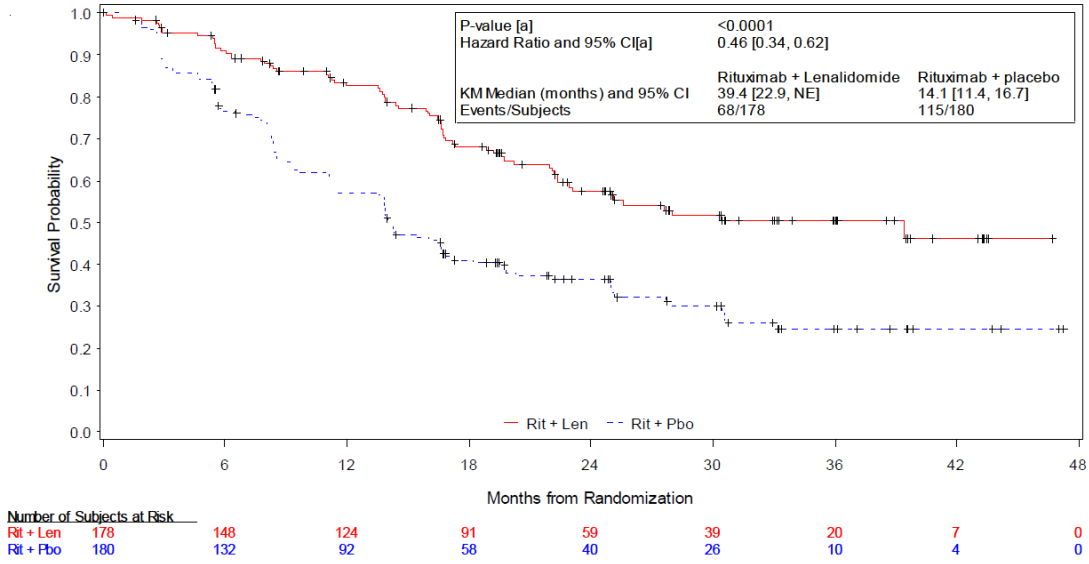
[b] リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、> 2 年）、原疾患（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫）を層別因子とする stratified log-rank 検定に基づく p 値

[c] 上記の層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく

データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日

Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1J

Figure 3: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］



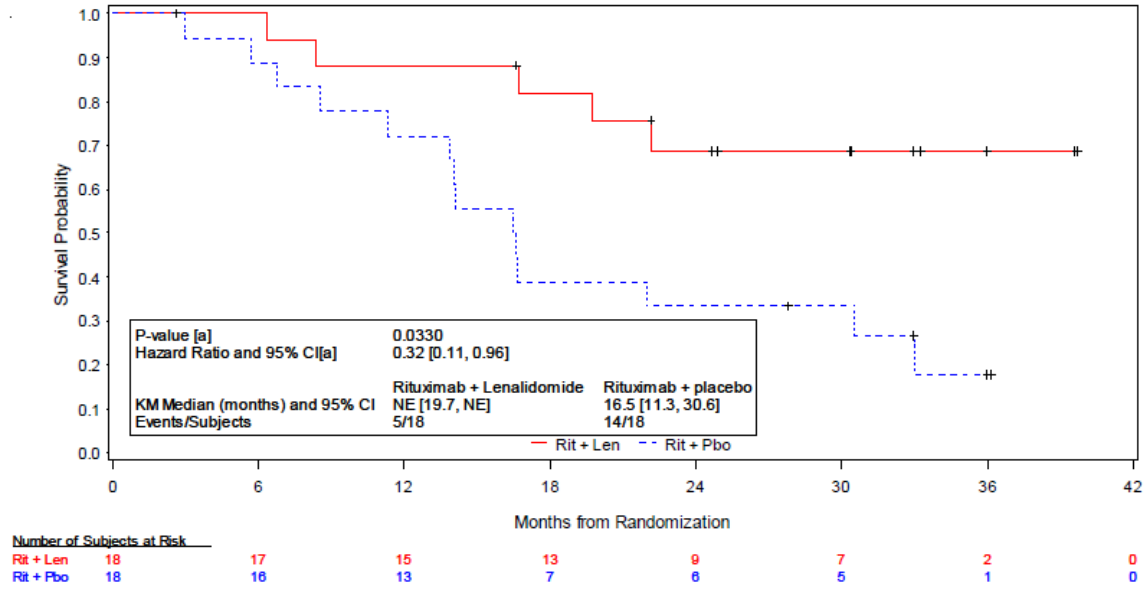
CI = 信頼区間；FDA = 米国食品医薬品局；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；Rit + Len = R² 併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群

[a] 層別因子：リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、> 2 年）、原疾患（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫）

データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日

Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.1

Figure 4: 日本人集団での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］



CI = 信頼区間；FDA = 米国食品医薬品局；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；Rit + Len = R^2 併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群

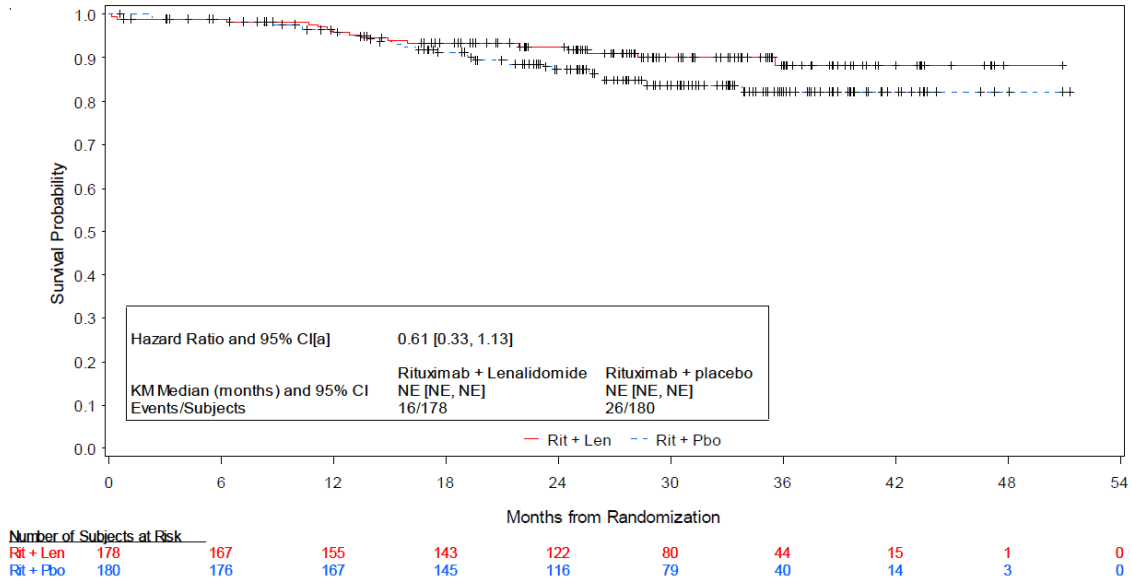
[a] 層別因子：リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、> 2 年）、原疾患（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫）

データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日

Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.1J

NHL-007 試験では副次評価項目である全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間、EFS、及び次のリンパ腫治療までの期間でも、主要評価項目の PFS と一致して R^2 併用群で良好な結果を示した。全奏効割合は R^2 併用群で Rit 単独群より高く（それぞれ 77.5%、53.3%）、また、R^2 併用群では Rit 単独群と比べてより深い奏効を示し、CR 割合はそれぞれ 33.7%、18.3%、奏効持続期間の中央値はそれぞれ 36.6 ヵ月、21.7 ヵ月であった（2.7.3-2.1.3 項）。また、OS でも R^2 併用群で OS が短くなる傾向はみられなかった（Figure 5）。さらに、R^2 併用群では Rit 単独群と比べて、予後不良とされる組織学的形質転換を示した患者も少なかった（R^2 併用群、Rit 単独群でそれぞれ 2 名、10 名で、形質転換後に死亡した患者はそれぞれ 1 名、6 名）。これらの全奏効割合をはじめとする副次評価項目でも、日本人集団の R^2 併用群での有効性は全体集団と同様に Rit 単独群と比べて良好であった（2.7.3-2.1.3 項）。

Figure 5: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］



CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；Rit + Len = R^2 併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群

[a] 層別因子：リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、> 2 年）、原疾患（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫）

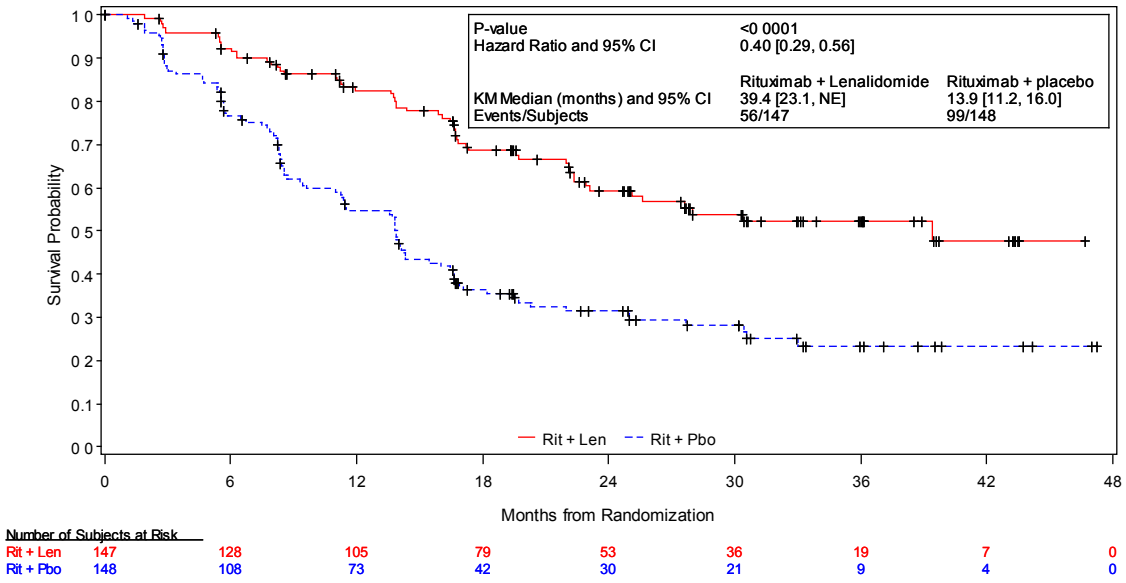
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日

Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1.1

原疾患別では、FL 患者での PFS の結果は ITT 集団全体と一致し、R^2 併用群で良好であり（Figure 6）、OS でも ITT 集団全体と同様に R^2 併用群で OS が短くなる傾向はみられなかった（Figure 7）。

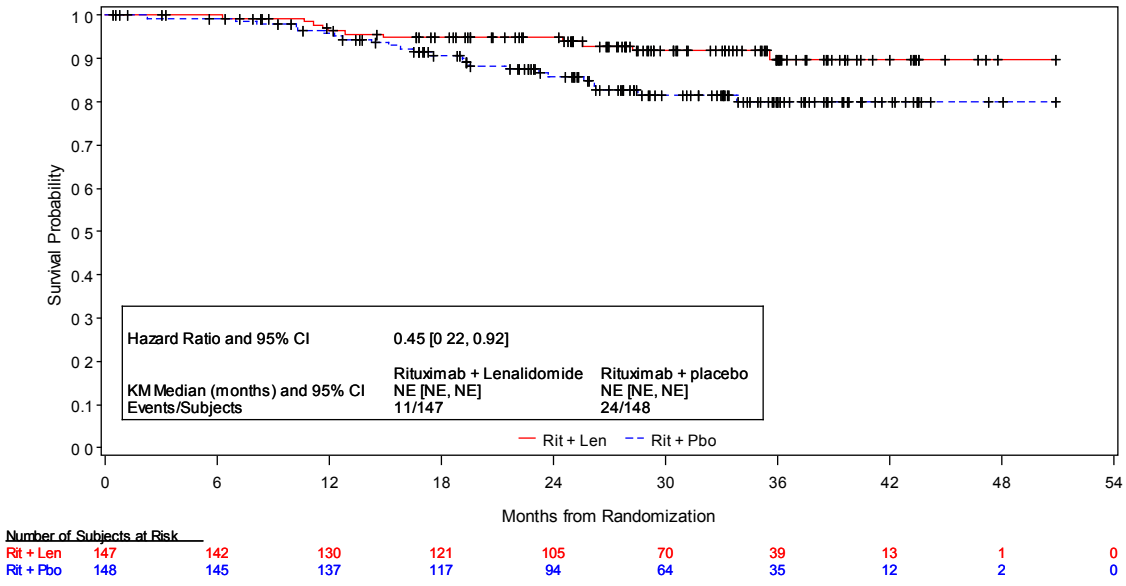
一方、MZL 患者での PFS は、R^2 併用群と Rit 単独群で差がなく、その unstratified ハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であった。この結果は、MZL 患者は評価患者数が少なく（R^2 併用群 31 名、Rit 単独群 32 名の計 63 名）、また、ベースライン時の疾患特性として予後に関する因子（Ann Arbor 病期、LDH 上昇、化学療法不適応）の分布に群間差がみられ、R^2 併用群の方が Rit 単独群と比べて予後不良である傾向がみられたことによるものと考えられた。そこで、これらの因子を調整し、単変量／多変量解析を実施した結果、MZL 患者での R^2 併用群の Rit 単独群に対する PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.509［0.202～1.284］となり、ITT 集団全体と同様な結果となった（2.7.3-2.1.3 項）。

Figure 6: FL 患者集団での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］



CI = 信頼区間；FDA = 米国食品医薬品局；FL = 濾胞性リンパ腫；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；Rit + Len = R^2 併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群
注：log-rank 検定に基づく p 値。ハザード比とその信頼区間は Cox 比例ハザードモデルに基づく推定値。
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.1a

Figure 7: FL 患者集団での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］



CI = 信頼区間；FL = 濾胞性リンパ腫；KM = Kaplan-Meier；ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可；Rit + Len = R^2 併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群
中央値は Kaplan-Meier 法に基づく推定値。ハザード比とその信頼区間は Cox 比例ハザードモデルに基づく推定値。
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1.1a

4.1.2. NHL-008 試験［参考資料］

試験デザイン

NHL-008 試験は、再発又は難治性の Grade 1～3b の FL、tFL、MZL 及び MCL 患者（リツキシマブ感受性の有無を問わない）を対象とした第 3b 相多施設共同ランダム化オープンラベル試験であり、レナリドミド＋リツキシマブ併用療法による寛解導入（12 サイクル、R² 併用寛解導入療法）後の維持療法として、レナリドミド＋リツキシマブ併用維持療法（18 サイクル、R² 併用維持療法）の有効性をリツキシマブ単独維持療法（18 サイクル、Rit 単独維持療法）と比較する。

本試験の主要評価項目は PFS であり、主解析は維持療法期開始後に PFS イベント（病勢進行又は死亡）が 191 件発生した時点で実施する計画である。本試験では中間解析として、2017 年 5 月 1 日時点でデータをカットオフして寛解導入期の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者での R² 併用寛解導入療法の有効性を評価した。当該中間解析の主要評価項目は IWGRC 1999 に基づく寛解導入期での全奏効割合であり、副次評価項目として寛解導入期での完全奏効割合、奏効持続期間、完全奏効持続期間、奏効までの期間などを設定した。

有効性の結果

中間解析で寛解導入期の R² 併用寛解導入療法の有効性を評価した結果、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者での全奏効割合［95%信頼区間］は、寛解導入期の有効性評価可能集団（IEE 集団）全体（187 名）で 67.9%［60.7%～74.5%］であった。また、原疾患別の全奏効割合［95%信頼区間］は、FL 患者（148 名）で 70.3%［62.2%～77.5%］、MZL 患者（39 名）で 59.0%［42.1%～74.4%］であった。

完全奏効割合は全体で 42.2.%、FL 患者で 41.9%、MZL 患者で 43.6%であった。奏効患者での奏効までの期間の中央値（範囲）は、全体（127 名）で 2.8 ヵ月（1.7～12.0 ヵ月）、FL 患者（104 名）で 2.8 ヵ月（1.7～12.0 ヵ月）、MZL 患者（23 名）で 2.8 ヵ月（2.4～11.1 ヵ月）であった。データカットオフ時点での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は全体、FL 患者、MZL 患者のいずれでもまだ得られなかった。また、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値もまだ得られておらず、1 年無増悪生存率は安全性解析対象集団全体（222 名）で 68.9%、FL 患者（177 名）で 68.5%、MZL 患者（45 名）で 69.8%であった（2.7.3-2.2.2 項）。

4.1.3. GELARC-0683C 試験［参考資料］

試験デザイン

GELARC-0683C 試験は、日本人を含む未治療の FL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、多施設共同ランダム化オープンラベルデザインを用いて R² 併用療法（R² 併用群）の有効性、安全性を標準治療であるリツキシマブ＋化学療法（Rit＋化学療法；Rit 対照群）と比較した。

本試験の有効性の主要評価項目は IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の完全奏効割合及び PFS の 2 つであり、120 週時点の完全奏効割合の最終解析時に PFS の中間解析を実施し、PFS の最終解析は PFS イベントが 456 件発生した時点で実施する計画であった。治験実施計画書に定めるすべての有効性は、IRC による中央判定で評価した。

有効性の結果

本試験では 2017 年 5 月 31 日にデータをカットオフし、主要評価項目の 1 つである 120 週時点の完全奏効割合の最終解析、及びもう 1 つの主要評価項目である PFS の中間解析を実施した。

その結果、主要評価項目の 1 つである 120 週時点の完全奏効割合（最終解析）は、ITT 集団の R² 併用群（48.1%）と Rit 対照群（53.0%）との間で同様であり、統計学的な有意差は認められなかった

（p = 0.128）。また、もう 1 つの主要評価項目である PFS の評価（中間解析）でも、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.478、ハザード比 1.099［95%信頼区間：0.847～1.425］）（2.7.3-2.3.2 項）。

なお、本試験の副次評価項目（120 週時点の CR 割合、EFS、次のリンパ腫治療までの期間及び OS 等）は、主要評価項目が達成された場合に解析する計画であったが、主要評価項目で統計的学有意差が示されなかったため、これらの副次評価項目は探索的にのみ解析した。

4.2. 全試験の結果の比較

NHL-007 試験と NHL-008 試験では、試験デザインや対象患者、主要評価項目などに違いはあるものの、NHL-007 試験の R^2 併用療法と NHL-008 試験の R^2 併用寛解導入療法を併合し、併合 R^2 併用療法として評価患者数を増やしてその有効性を評価することは一定の意義があると考えた（2.7.3-3 項）。なお、GELARC-0683C 試験は未治療の FL 患者を対象としており、R^2 併用療法の投与スケジュールも NHL-007 試験や NHL-008 試験とは異なることから、GELARC-0683C 試験の R^2 併用療法の有効性のデータはこれらの 2 試験とは併合しないこととした。

以下に、NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び両試験併合の結果を示す。

NHL-007 試験と NHL-008 試験の併合解析では Full Analysis Set（FAS）を解析対象集団とし、その定義は NHL-007 試験でランダム化された全患者（ITT 集団）、及び NHL-008 試験に登録され、治療歴を有する Grade 1～3a の FL 又は MZL で、すべての適格基準を満たし、ベースライン及びベースライン後の有効性評価が実施された全患者（IEE 集団）とした。

また、上述の FAS 集団での原疾患別の解析として、FL 患者（治療歴を有する Grade 1～3a の FL 患者）及び MZL 患者（治療歴を有する MZL 患者）での結果も別々に示すこととした。

4.2.1. 試験対象集団

FAS 集団全体で、NHL-007 試験の R^2 併用療法（R^2 併用群）は 178 名、Rit 単独療法（Rit 単独群）は 180 名、NHL-008 試験の R^2 併用寛解導入療法（R^2 併用群）は 187 名であり、NHL-007 試験と NHL-008 試験との併合 R^2 併用療法（併合 R^2 併用群）は 365 名であった。また、併合 R^2 併用群 365 名中、FL 患者は 295 名、MZL 患者は 70 名であった（2.7.3-3.1.2 項）。

FAS 集団全体の患者背景では、NHL-007 試験は NHL-008 試験と比べて 65 歳以上の患者の割合が若干低く、性別では女性の割合が高かったが、両試験の患者背景はおおむね同様であった。併合 R^2 併用群（365 名）での年齢の中央値は 64.0 歳で、半数が 65 歳以上であり、また、半数が男性であった。地域別では、NHL-007 試験には欧州、米国、及びその他の地域の患者が登録され、NHL-008 試験は全患者が米国の患者であった（2.7.3-3.1.4 項）。

FAS 集団全体のベースライン時の疾患特性では、NHL-007 試験及び NHL-008 試験のいずれも約 80%が FL 患者であった。NHL-008 試験では NHL-007 試験と比べて登録時の Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG） Performance Status が 1 又は 2 の患者が多く、巨大病変を有する患者や高腫瘍量の患者の割合も高かったが、両試験のベースライン時の疾患特性はおおむね同様であった。併合 R^2 併用群（365 名）では、80%以上の患者が登録時の Ann Arbor 病期 III～IV であり、巨大病変を有する患者は 35.3%、高腫瘍量の患者は 61.1%であった（2.7.3-3.1.4 項）。

4.2.2. 有効性の結果

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び両試験を併合したときの FAS 集団全体、FL 患者集団、MZL 患者集団での有効性の結果の概要を集団別にそれぞれ Table 5、Table 6、Table 7 に示す。本項での有効性の評価項目としては、全奏効割合、完全奏効割合、奏効持続期間、12 ヵ月無増悪生存率の結果を提示することとし、その効果判定規準には両試験共通で使用された IWGRC 1999 を用いることとした（NHL-007 試験では IRC による中央判定、NHL-008 試験では治験責任医師判定）。

Table 5: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団）

		全体			
		NHL-007		NHL-008	007 + 008
		Rit単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 178)	R² 併用群 (N = 187)	併合 R² 併用群 (N = 365)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］		96 (53.3) [45.8, 60.8]	138 (77.5) [70.7, 83.4]	127 (67.9) [60.7, 74.5]	265 (72.6) [67.7, 77.1]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］		40 (22.2) [16.4, 29.0]	73 (41.0) [33.7, 48.6]	79 (42.2) [35.1, 49.7]	152 (41.6) [36.5, 46.9]
奏効持続期間	イベント発生、n (%)	51 (53.1)	48 (34.8)	17 (13.4)	65 (24.5)
	評価打ち切り、n (%)	45 (46.9)	90 (65.2)	110 (86.6)	200 (75.5)
	中央値（ヵ月）［95%信頼区間］	21.7 [12.8, 27.6]	36.6 [22.9, NE]	NE [NE, NE]	36.6 [25.3, NE]
≥ 12ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		61.6 [50.7, 70.7]	84.4 [76.8, 89.6]	79.1 [67.4, 87.0]	82.3 [76.2, 87.0]
≥ 24ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		42.5 [31.1, 53.5]	59.0 [48.7, 67.9]	74.7 [61.8, 83.8]	61.0 [52.2, 68.7]
≥ 12ヵ月無増悪生存率[a]（%）［95%信頼区間］		57.1 [49.3, 64.1]	82.7 [75.9, 87.7]	68.9 [59.5, 76.5]	76.8 [71.4, 81.3]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FAS = Full Analysis Set；FDA = 米国食品医薬品局；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；NE = 推定不可；PR = 部分寛解
[a] FDA ガイダンスの評価打ち切り規則に基づく
データカットオフ日：NHL-007 試験 2018 年 6 月 22 日、NHL-008 試験 2017 年 5 月 1 日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISE Table 2.1.1

Table 6: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、FL 患者）

		FL患者			
		NHL-007		NHL-008	007 + 008
		Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 147)	R² 併用群 (N = 148)	併合 R² 併用群 (N = 295)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］		82 (55.4) [47.0, 63.6]	118 (80.3) [72.9, 86.4]	104 (70.3) [62.2, 77.5]	222 (75.3) [69.9, 80.1]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］		35 (23.6) [17.1, 31.3]	63 (42.9) [34.7, 51.3]	62 (41.9) [33.8, 50.3]	125 (42.4) [36.7, 48.2]
奏効持続期間	イベント発生、n (%)	47 (57.3)	38 (32.2)	13 (12.5)	51 (23.0)
	評価打ち切り、n (%)	35 (42.7)	80 (67.8)	91 (87.5)	171 (77.0)
	中央値（ヵ月）［95%信頼区間］	15.5 [11.2, 25.0]	36.6 [24.9, NE]	NE [NE, NE]	36.6 [25.3, NE]
≥ 12ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		59.1 [47.4, 69.1]	85.3 [77.1, 90.7]	79.5 [65.5, 88.3]	83.2 [76.4, 88.2]
≥ 24ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		40.5 [28.8, 51.8]	62.7 [51.6, 71.9]	73.9 [58.5, 84.3]	63.4 [53.7, 71.5]
≥ 12ヵ月無増悪生存率[a]（%）［95%信頼区間］		54.7 [46.0, 62.5]	82.5 [75.0, 87.9]	68.5 [57.4, 77.3]	76.8 [70.8, 81.7]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FAS = Full Analysis Set；FDA = 米国食品医薬品局；FL = 濾胞性リンパ腫；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；NE = 推定不可；PR = 部分寛解
[a] FDA ガイダンスの評価打ち切り規則に基づく
データカットオフ日：NHL-007 試験 2018 年 6 月 22 日、NHL-008 試験 2017 年 5 月 1 日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISE Table 2.2.1

Table 7: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、MZL 患者）

		MZL患者			
		NHL-007		NHL-008	007 + 008
		Rit単独群 (N = 32)	R²併用群 (N = 31)	R²併用群 (N = 39)	併合R²併用群 (N = 70)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］		14 (43.8) [26.4, 62.3]	20 (64.5) [45.4, 80.8]	23 (59.0) [42.1, 74.4]	43 (61.4) [49.0, 72.8]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］		5 (15.6) [5.3, 32.8]	10 (32.3) [16.7, 51.4]	17 (43.6) [27.8, 60.4]	27 (38.6) [27.2, 51.0]
奏効持続期間	イベント発生、n (%)	4 (28.6)	10 (50.0)	4 (17.4)	14 (32.6)
	評価打ち切り、n (%)	10 (71.4)	10 (50.0)	19 (82.6)	29 (67.4)
	中央値（ヵ月）［95%信頼区間］	NE [8.4, NE]	17.4 [13.2, NE]	NE [7.1, NE]	22.1 [15.9, NE]
≥ 12ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		76.9 [44.2, 91.9]	79.1 [53.2, 91.6]	76.7 [49.2, 90.6]	77.6 [59.9, 88.2]
≥ 24ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］		51.3 [9.1, 83.0]	34.6 [10.9, 60.2]	76.7 [49.2, 90.6]	49.6 [27.7, 68.1]
≥ 12ヵ月無増悪生存率[a]（%）［95%信頼区間］		68.3 [49.0, 81.5]	84.4 [63.4, 93.9]	69.8 [49.5, 83.2]	76.8 [63.1, 85.9]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FAS = Full Analysis Set；FDA = 米国食品医薬品局；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；PR = 部分寛解
[a] FDA ガイダンスの評価打ち切り規則に基づく
データカットオフ日：NHL-007 試験 2018 年 6 月 22 日、NHL-008 試験 2017 年 5 月 1 日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISE Table 2.3.1

4.2.2.1. 全奏効割合

FAS 集団全体での全奏効割合（CR、未確定完全寛解［CRu］又は部分寛解［PR］の奏効を示した患者の割合）［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R² 併用群（178 名）で 77.5%［70.7%～83.4%］、NHL-008 試験の R² 併用群（187 名）で 67.9%［60.7%～74.5%］であり、併合 R² 併用群（365 名）では 72.6%［67.7%～77.1%］であった（Table 5）。

FL 患者集団での全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R² 併用群（147 名）で 80.3%［72.9%～86.4%］、NHL-008 試験の R² 併用群（148 名）で 70.3%［62.2%～77.5%］であり、併合 R² 併用群（295 名）では 75.3%［69.9%～80.1%］であった（Table 6）。

MZL 患者集団での全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R² 併用群（31 名）で 64.5%［45.4%～80.8%］、NHL-008 試験の R² 併用群（39 名）で 59.0%［42.1%～74.4%］であり、併合 R² 併用群（70 名）では 61.4%［49.0%～72.8%］であった（Table 7）。また、MZL のサブタイプ別では、併合 R² 併用群の MALT リンパ腫患者（24 名）で 75.0%［53.3%～90.2%］、SMZL 患者（18 名）で 55.6%［30.8%～78.5%］、NMZL 患者（28 名）で 53.6%［33.9%～72.5%］であった（2.7.3-3.2.1.1 項）。

4.2.2.2. 完全奏効割合

FAS 集団全体での完全奏効割合（CR 又は CRu の奏効を示した患者の割合）［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R² 併用群（178 名）で 41.0%［33.7%～48.6%］、NHL-008 試験の R² 併用群（187 名）で 42.2%［35.1%～49.7%］であり、併合 R² 併用群（365 名）では 41.6%［36.5%～46.9%］であった（Table 5）。

FL 患者集団での完全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R² 併用群（147 名）で 42.9%［34.7%～51.3%］、NHL-008 試験の R² 併用群（148 名）で 41.9%［33.8%～50.3%］であり、併合 R² 併用群（295 名）では 42.4%［36.7%～48.2%］であった（Table 6）。

MZL 患者集団での完全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（31 名）で 32.3%［16.7%～51.4%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（39 名）で 43.6%［27.8%～60.4%］であり、併合 R^2 併用群（70 名）では 38.6%［27.2%～51.0%］であった（Table 7）。また、MZL のサブタイプ別では、併合 R^2 併用群の MALT リンパ腫患者（24 名）で 54.2%［32.8%～74.4%］、SMZL 患者（18 名）で 11.1%［1.4%～34.7%］、NMZL 患者（28 名）で 42.9%［24.5%～62.8%］であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

4.2.2.3. 奏効持続期間

FAS 集団全体で、PR 以上の奏効を示した患者での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（178 名）で 36.6 ヵ月［22.9 ヵ月～NE］であった。また、NHL-008 試験の R^2 併用群（187 名）で NE［NE～NE］、併合 R^2 併用群（365 名）で 36.6 ヵ月［25.3 ヵ月～NE］であった（Table 5）。なお、NHL-007 試験での既定の治験薬投与期間は 12 サイクルで終了である一方、NHL-008 試験では 12 サイクルの寛解導入期後に維持療法期へ移行して治験薬の投与が継続される。したがって、12 サイクルでの R^2 併用療法による奏効持続期間を評価する上では NHL-007 試験のデータが最も重要と考えられ、NHL-008 試験及び両試験併合の結果の解釈には注意が必要である。

また、12 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 84.4%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 79.1%、併合 R^2 併用群で 82.3%であり、24 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 59.0%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 74.7%、併合 R^2 併用群で 61.0%であった（Table 5）。

FL 患者集団での奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（147 名）で 36.6 ヵ月［24.9 ヵ月～NE］であった。また、NHL-008 試験の R^2 併用群（148 名）で NE［NE～NE］、併合 R^2 併用群（295 名）で 36.6 ヵ月［25.3 ヵ月～NE］であった。12 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 85.3%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 79.5%、併合 R^2 併用群で 83.2%であり、24 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 62.7%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 73.9%、併合 R^2 併用群で 63.4%であった（Table 6）。

MZL 患者集団での奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（31 名）で 17.4 ヵ月［13.2 ヵ月～NE］であった。また、NHL-008 試験の R^2 併用群（39 名）で NE［7.1 ヵ月～NE］、併合 R^2 併用群（70 名）で 22.1 ヵ月［15.9 ヵ月～NE］であった。12 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 79.1%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 76.7%、併合 R^2 併用群で 77.6%であり、24 ヵ月奏効持続率は NHL-007 試験の R^2 併用群で 34.6%、NHL-008 試験の R^2 併用群で 76.7%、併合 R^2 併用群で 49.6%であった（Table 7）。

4.2.2.4. 12 ヵ月無増悪生存率

FAS 集団全体での 12 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（178 名）で 82.7%［75.9%～87.7%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（187 名）で 68.9%［59.5%～76.5%］であり、併合 R^2 併用群（365 名）では 76.8%［71.4%～81.3%］であった（Table 5）。

FL 患者集団での 12 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（147 名）で 82.5%［75.0%～87.9%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（148 名）で 68.5%［57.4%～77.3%］であり、併合 R^2 併用群（295 名）では 76.8%［70.8%～81.7%］であった（Table 6）。

MZL 患者集団での 12 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（31 名）で 84.4%［63.4%～93.9%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（39 名）で 69.8%［49.5%～83.2%］であり、併合 R^2 併用群（70 名）では 76.8%［63.1%～85.9%］であった（Table 7）。また、MZL のサブタイプ

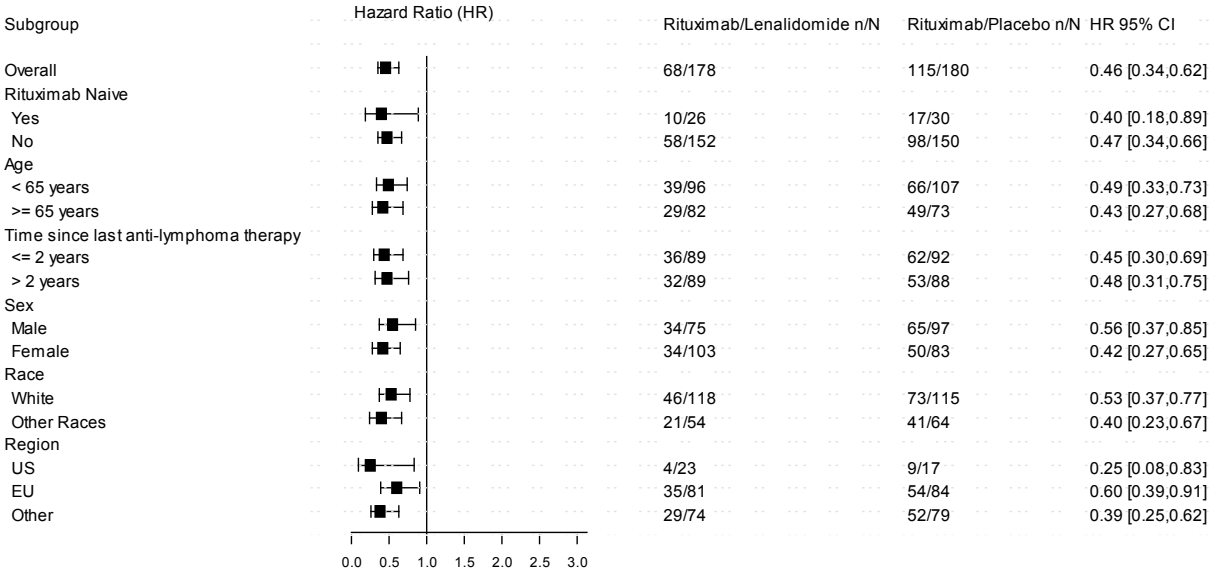
別の 12 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］は、併合 R^2 併用群の MALT リンパ腫患者（24 名）で 76.8%［52.8%～89.7%］、SMZL 患者（18 名）で 78.1%［46.0%～92.5%］、NMZL 患者（28 名）で 75.2%［49.7%～89.1%］であった（2.7.3-3.2.2 項）。

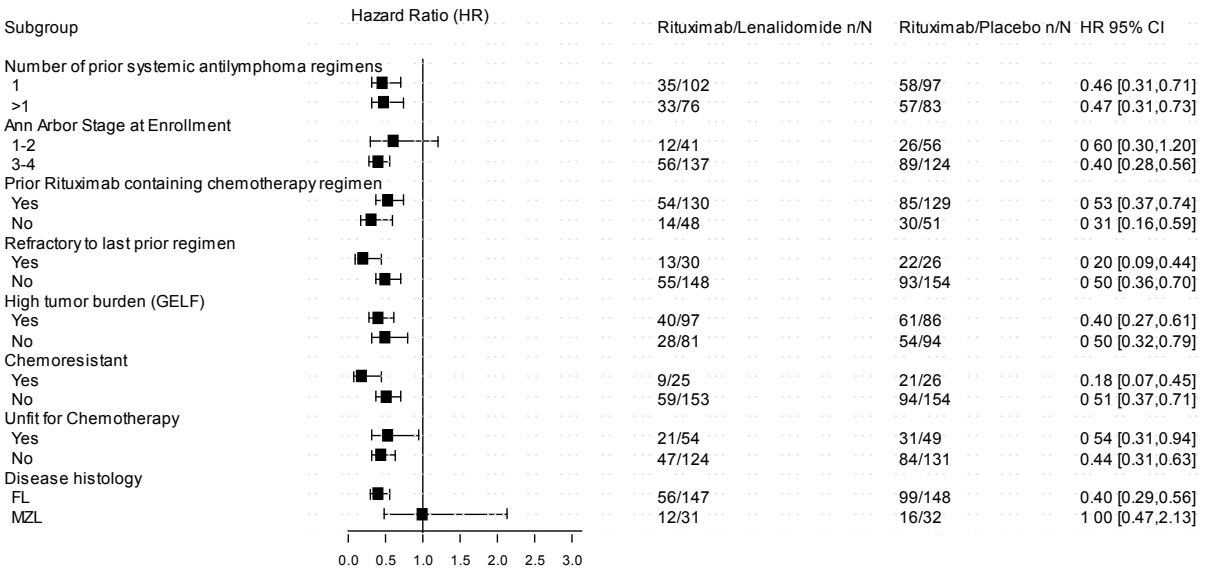
4.3. 有効性のサブグループ解析

4.3.1. NHL-007 試験での無増悪生存期間のサブグループ解析

NHL-007 試験でのサブグループ別の PFS の Forest Plot を Figure 8 に示す。PFS（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づき IRC が評価）のサブグループ解析の結果、各サブグループでの結果は ITT 集団全体での結果とおおむね一致し、原疾患別の MZL 患者のサブグループを除き、R^2 併用群で Rit 単独群と比べて良好であった。MZL 患者での PFS は、R^2 併用群と Rit 単独群で差がなかったが、ベースライン時の予後不良因子の群間差の調整によって同様な結果が得られた（2.7.3-2.1.3.2.1 項）。

Figure 8: サブグループ別の無増悪生存期間の Forest Plot（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］





CI = 信頼区間；EU = 欧州；FDA = 米国食品医薬品局；FL = 濾胞性リンパ腫；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；HR = ハザード比；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；MZL = 辺縁帯リンパ腫；US = 米国
ハザード比は層別因子で調整していない Cox 比例ハザードモデルに基づく
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.5

4.3.2. 奏効割合のサブグループ解析

全奏効割合及び完全奏効割合に対し、NHL-007 試験と NHL-008 試験とを併合した FAS 集団及び FL 患者集団での患者背景因子やベースライン時の疾患特性因子によるサブグループ解析を実施した。なお、MZL 患者集団では患者数が少なかったため、サブグループ解析は実施しなかった。

全奏効割合

併合 R^2 併用群の FAS 集団全体での各サブグループの全奏効割合はいずれも 50%以上（範囲：54.5%～86.6%）であり、直近の治療に難治性、化学療法に抵抗性、巨大病変あり、高腫瘍量といったサブグループでも良好な有効性を示した。サブグループ間で全奏効割合の差が大きかった背景因子は、人種（白人：69.7%、白人以外：86.6%）、化学療法への反応性（抵抗性：54.5%、非抵抗性：77.4%）、化学療法 eligible（該当：82.4%、非該当：60.8%）であった。

FL 患者集団での結果は、FAS 集団全体での結果とおおむね同様であった。併合 R^2 併用群の FL 患者集団での各サブグループの全奏効割合はいずれも 55%以上（範囲：55.4%～87.1%）であった。サブグループ間で全奏効割合の差が大きかった背景因子は化学療法への反応性（抵抗性：55.4%、非抵抗性：80.9%）及び化学療法 eligible（該当：85.6%、非該当：63.9%）であった（2.7.3-3.3.1 項）。

完全奏効割合

併合 R^2 併用群の FAS 集団全体での各サブグループでの完全奏効割合はいずれも 19%以上（範囲：19.5%～52.7%）であった。サブグループ間で完全奏効割合の差が大きかった背景因子は、性別（男性：33.5%、女性：49.7%）、化学療法への反応性（抵抗性：19.5%、非抵抗性：47.6%）、化学療法 eligible（該当：52.7%、非該当：29.8%）であった。

FL 患者集団での結果は、FAS 集団全体での結果とおおむね同様であった。併合 R^2 併用群の FL 患者集団での各サブグループの完全奏効割合はいずれも 15%以上（範囲：16.9%～55.5%）であった。サブグループ間で完全奏効割合の差が大きかった背景因子は早期再発の有無（≤ 2 年以内：30.4%、> 2 年：48.7%）、化学療法への反応性（抵抗性：16.9%、非抵抗性：49.6%）、化学療法 eligible（該当：55.5%、非該当：29.2%）であった（2.7.3-3.3.2 項）。

4.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

今回の一変申請での「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果としたレナリドミドの用法・用量は、「リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」としており、リツキシマブとの併用で投与される。当該用法・用量に関する臨床情報の解析は 2.7.3-4 項に示した。

4.5. 効果の持続、耐薬性

R^2 併用療法の効果の持続、耐薬性は 2.7.3-5 項に示した。

NHL-007 試験では、R^2 併用療法の 12 サイクル投与により、既定の投与完了後も持続的な有効性が示されており、Rit 単独群での奏効持続期間及び PFS がそれぞれ 21.7 ヵ月、14.1 ヵ月であったのに対し、R^2 併用群での奏効持続期間及び PFS はそれぞれ 36.6 ヵ月、39.4 ヵ月であった。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線は、治療開始後早期から両群間で差が認められ、その差はその後の追跡調査期間まで一貫して維持された（Figure 3）。

4.6. 各試験の比較及び部分集団の有効性の結果の結論

NHL-007 試験で、リツキシマブ感受性の再発又は難治性の iNHL 患者に対し、R^2 併用療法は Rit 単独療法に比べて良好な有効性を示した。また、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の両試験で、R^2 併用療法は既存治療に抵抗性を示した患者を含む臨床的に重要なサブグループでも高い奏効割合及び持続的な奏効を示した。

さらに、NHL-007 試験と NHL-008 試験の R^2 併用療法を併合した 2 試験併合 R^2 併用群での全奏効割合［95%信頼区間］は 72.6%［67.7%～77.1%］、完全奏効割合［95%信頼区間］は 41.6%［36.5%～46.9%］であった。また、サブグループ別でも臨床的に意義のある奏効がみられ、いずれのサブグループでも 2 試験併合 R^2 併用群の全奏効割合は 50%超であり、完全奏効割合は化学療法抵抗性のサブグループ（19.5%）を除くすべてのサブグループで 25%超であった。また、原疾患別では FL 患者集団の 2 試験併合 R^2 併用群でも同様な結果が得られた。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の有効性の結果全体から総合的に判断して、R^2 併用療法はリツキシマブに難治性、リツキシマブと化学療法の両方に難治性、及び化学療法抵抗性の患者に対しても有効であることから、R^2 併用療法は既存治療に交差耐性を示さない、新規の作用機序を有することが裏付けられた。

また、NHL-007 試験で R^2 併用群の奏効持続期間は Rit 単独群と比べて良好であったことから、R^2 併用療法の有効性は持続的であることが示された。また、ほとんどのサブグループでも同様な結果が認められた。ただし、NHL-007 試験の MZL 患者では R^2 併用群の奏効持続期間は Rit 単独群と比べて差が認められなかったが、これは NHL-007 試験の MZL 評価患者数が少なく、ベースライン時の予後因子（年齢、Ann Arbor 病期、FLIPI スコア、ECOG Performance Status、B 症状、LDH 等）の分布に群間差がみられ、R^2 併用群の方が Rit 単独群に比べて予後不良の傾向がみられたことによると考えられた。一方、NHL-008 試験の MZL 患者の奏効持続期間は、同試験の FL 患者での結果と同様であった。

さらに、NHL-007 試験及び NHL-008 試験での 12 ヵ月無増悪生存率は一貫して高かったことから、治療歴を有するより広範な iNHL 患者集団に対して R^2 併用療法が有効であることが裏付けられた。

5. 安全性の概括評価

今回の一変申請での安全性評価対象試験は、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験、NHL-001 試験の 4 試験であり、その中でも特に NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の 3 試験は R^2 併用療法の安全性を評価していることから（NHL-001 試験はレナリドミド単独療法）、本一変申請では主としてこれら 3 試験に焦点を当てて R^2 併用療法の安全性を示す（NHL-001 試験の安全性の概要は 2.7.4-2.1.10 項参照）。

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験は、2.5-1.5 項に示したとおり、試験デザイン、対象患者、対照薬、治験薬の投与期間といった点で異なっている。したがって、本一変申請では R^2 併用療法の安全性データを個々の試験別に示すことが適切と考えられる。一方、試験間の違いはあるものの、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法の安全性を包括的に評価する上で、NHL-007 試験と NHL-008 試験の 2 試験の R^2 併用療法の安全性データを併合して評価することは有用と考えられる。また、未治療も含む B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法の安全性をより広範に評価する上では、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の 3 試験の R^2 併用療法の安全性データを併合して評価することも有用と考えられた。したがって、本一変申請では、個々の試験のデータに加えて、これらの併合解析の結果も併せて提示することとした。

個々の試験データの提示に際しては、NHL-007 試験の R^2 併用療法を「R^2 併用群」及び Rit 単独療法を「Rit 単独群」、NHL-008 試験の R^2 併用寛解導入療法を「R^2 併用群」、GELARC-0683C 試験の R^2 併用療法を「R^2 併用群」及び Rit 対照療法を「Rit 対照群」として示すこととした。また、NHL-007 試験の R^2 併用療法と NHL-008 試験の R^2 併用寛解導入療法との併合では「2 試験併合 R^2 併用群」として示し、NHL-007 試験の R^2 併用療法、NHL-008 試験の R^2 併用寛解導入療法、GELARC-0683C 試験の R^2 併用療法との併合では「3 試験併合 R^2 併用群」として示すこととした。

また、安全性の評価対象集団としては、各試験での安全性解析対象集団全体を評価するほか、原疾患別（FL、MZL）の患者集団に対しても評価することとした。

5.1. 全般的な曝露状況

5.1.1. 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団はいずれの試験でも治験薬が 1 回以上投与された患者と定義し、その内訳は NHL-007 試験の R^2 併用群 176 名（日本人 18 名）、Rit 単独群 180 名（日本人 18 名）、NHL-008 試験の R^2 併用群 222 名、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群 507 名（日本人 20 名）、Rit 対照群 503 名（日本人 14 名）であり、NHL-007 試験と NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 398 名、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群で 905 名であった（2.7.4-1.2.1 項）。

5.1.2. 治験薬投与期間

治験薬投与期間の中央値は NHL-007 試験の R^2 併用群（176 名）で 11.19 ヵ月、Rit 単独群（180 名）で 11.04 ヵ月、NHL-008 試験の R^2 併用群（222 名）で 7.54 ヵ月、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群（507 名）で 27.8 ヵ月、Rit 対照群（503 名）で 27.8 ヵ月であった。

また、2 試験併合 R^2 併用群（398 名）の治験薬投与期間の中央値は 11.0 ヵ月、3 試験併合 R^2 併用群（905 名）の治験薬投与期間の中央値は 11.6 ヵ月であった。

原疾患別では治験薬投与期間の中央値は、FL 患者の 2 試験併合 R^2 併用群（323 名）で 11.0 ヵ月、MZL 患者の 2 試験併合 R^2 併用群（75 名）で 11.0 ヵ月であった（2.7.4-1.2.2 項）。

5.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

安全性解析対象集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団での患者背景及びベースライン時の疾患特性は 2.7.4-1.3 項に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R[2]併用群では年齢の中央値が 64.5 歳、65 歳以上の割合が 50.0%で、性別では女性の割合が 50.8%であった。また、地域別の割合では米国が 61.3%、欧州が 20.1%、その他の地域が 18.6%であった。NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R[2]併用群では年齢の中央値が 61.0 歳、65 歳以上の割合が 40.0%、女性の割合が 50.7%であった。地域別の割合では米国が 40.9%、欧州が 48.6%、その他の地域が 10.5%であった。

5.3. 有害事象

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、有害事象の発現状況は MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。また、有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）に従ってグレード分類した。各試験及び併合解析での MedDRA version 及び NCI CTCAE version は以下のとおりである。

試験	MedDRA version	NCI CTCAE version
NHL-007	21.0	4.03 [a]
NHL-008	20.0	4.03 [a]
GELARC-0683C	20.0	4.03 [a]
2 試験併合解析／3 試験併合解析	21.0	4.03 [a]

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
[a]腫瘍フレア反応（GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹）は version 3.0 を用いて判定

5.3.1. レナリドミドの既知の安全性プロファイル

レナリドミドはサリドマイド誘導体であり、ヒト催奇形性を有する可能性がある。レナリドミドの使用に際しては世界中でリスク管理プログラムが運用されており、また、すべての臨床試験で妊娠回避プログラムが設定されている。患者が妊娠可能でないことを証明する確かな証拠がない限り、すべての患者は妊娠回避プログラムに従わなければならない。

2017 年 12 月 26 日時点（最新の定期的安全性最新報告［PSUR］のデータカットオフ日）で、レナリドミドが投与された患者数は全世界で累計約[redacted]名であり（PSUR 参照［調査単位期間：2016 年 12 月 27 日から 2017 年 12 月 26 日］）、レナリドミドの安全性プロファイルが確立されている。これまでに検討されたすべての疾患で、レナリドミドの投与と関連した有害事象としては主に血液およびリンパ系障害、感染症に関する事象が認められている。そのほかに、頻度は少ないものの、静脈血栓塞栓症や皮膚反応も認められている。これらの事象を含む注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.8 項に示した。

5.3.2. 有害事象の発現状況の概要

5.3.2.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験の安全性解析対象集団全体及び日本人集団での有害事象の発現状況の概要を Table 8 に示す。

Table 8: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

カテゴリー	全体集団		日本人集団	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
有害事象	174 (98.9)	173 (96.1)	18 (100.0)	17 (94.4)
レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない有害事象	159 (90.3)	118 (65.6)	17 (94.4)	12 (66.7)
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	132 (75.0)	105 (58.3)	17 (94.4)	12 (66.7)
グレード 3 又は 4 の有害事象	121 (68.8)	58 (32.2)	12 (66.7)	4 (22.2)
レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	101 (57.4)	38 (21.1)	11 (61.1)	3 (16.7)
リツキシマブとの関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	57 (32.4)	19 (10.6)	7 (38.9)	2 (11.1)
グレード 5 の有害事象	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0
重篤な有害事象	45 (25.6)	25 (13.9)	4 (22.2)	0
レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない重篤な有害事象	23 (13.1)	8 (4.4)	3 (16.7)	0
リツキシマブとの関連性が否定できない重篤な有害事象	13 (7.4)	3 (1.7)	0	0
レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象	15 (8.5)	9 (5.0)	3 (16.7)	1 (5.6)
リツキシマブの投与中止に至った有害事象	6 (3.4)	2 (1.1)	0	0
レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象	46 (26.1)	6 (3.3)	6 (33.3)	1 (5.6)
レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象	112 (63.6)	47 (26.1)	12 (66.7)	5 (27.8)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	60 (34.1)	37 (20.6)	11 (61.1)	9 (50.0)

注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（腫瘍フレア反応は version 3.0）を用いてグレード分類した
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.1J

5.3.2.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体での有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。

Table 9: 有害事象の発現状況の概要（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

カテゴリー	全体集団 (N = 222) n (%)
有害事象	216 (97.3)
レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	199 (89.6)
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	141 (63.5)
グレード 3 又は 4 の有害事象	138 (62.2)
グレード 3 又は 4 のレナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	117 (52.7)
グレード 3 又は 4 のリツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	55 (24.8)
グレード 5 の有害事象	4 (1.8)
重篤な有害事象	65 (29.3)
レナリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	35 (15.8)
リツキシマブとの関連性が否定できない重篤な有害事象	14 (6.3)
レナリドミドの投与中止に至った有害事象	40 (18.0)
リツキシマブの投与中止に至った有害事象	21 (9.5)

カテゴリー	全体集団 (N = 222) n (%)
レナリドミドの減量に至った有害事象	96 (43.2)
レナリドミドの休薬に至った有害事象	108 (48.6)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	64 (28.8)

注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（腫瘍フレア反応は version 3.0）を用いてグレード分類した
データカットオフ日：2017 年 5 月 1 日
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

5.3.2.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験の安全性解析対象集団全体及び日本人集団での有害事象の発現状況の概要を Table 10 に示す。

Table 10: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

カテゴリー	未治療の FL			
	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
有害事象	507 (100.0)	496 (98.6)	20 (100.0)	14 (100.0)
レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	456 (89.9)	NA	20 (100.0)	NA
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	374 (73.8)	372 (74.0)	19 (95.0)	13 (92.9)
化学療法との関連性が否定できない有害事象	NA	458 (91.1)	NA	14 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	340 (67.1)	278 (55.3)	17 (85.0)	14 (100.0)
レナリドミドとの関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	261 (51.5)	NA	17 (85.0)	NA
リツキシマブとの関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	149 (29.4)	147 (29.2)	11 (55.0)	12 (85.7)
化学療法との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	NA	199 (39.6)	NA	14 (100.0)
グレード 5 の有害事象	4 (0.8)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	177 (34.9)	147 (29.2)	4 (20.0)	5 (35.7)
レナリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	95 (18.7)	NA	0 (0.0)	NA
リツキシマブとの関連性が否定できない重篤な有害事象	49 (9.7)	42 (8.3)	1 (5.0)	3 (21.4)
化学療法との関連性が否定できない重篤な有害事象	NA	48 (9.5)	NA	3 (21.4)
治験薬[a]の投与中止に至った有害事象	58 (11.4)	16 (3.2)	0 (0.0)	1 (7.1)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	180 (35.5)	71 (14.1)	12 (60.0)	5 (35.7)
治験薬[c]の休薬に至った有害事象	301 (59.4)	174 (34.6)	16 (80.0)	5 (35.7)

FL = 濾胞性リンパ腫；NA = 該当せず
[a] すべての治験薬
[b] リツキシマブ以外の治験薬
[c] いずれかの治験薬
注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した
データカットオフ日：2017 年 5 月 31 日
Source: 5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.4, Table J14.3.1.1.4

5.3.2.4. 併合解析

併合解析の安全性解析対象集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団での有害事象の発現状況の概要をそれぞれ Table 11、Table 12、Table 13 に示す。

Table 11: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	治療歴を有する FL/MZL				未治療の FL		3 試験併合
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合	GELARC-0683C		
	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R² 併用群 (N = 176) n (%)	R² 併用群 (N = 222) n (%)	R² 併用群 (N = 398) n (%)	R² 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 905) n (%)
有害事象	173 (96.1)	174 (98.9)	216 (97.3)	390 (98.0)	507 (100.0)	496 (98.6)	897 (99.1)
治験薬[a]との関連性が否定できない有害事象	136 (75.6)	163 (92.6)	202 (91.0)	365 (91.7)	476 (93.9)	469 (93.2)	841 (92.9)
グレード 3 又は 4 の有害事象	58 (32.2)	121 (68.8)	138 (62.2)	259 (65.1)	340 (67.1)	278 (55.3)	599 (66.2)
治験薬[a]との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	41 (22.8)	104 (59.1)	118 (53.2)	222 (55.8)	274 (54.0)	211 (41.9)	496 (54.8)
グレード 5 の有害事象	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.8)	6 (1.5)	4 (0.8)	5 (1.0)	10 (1.1)
重篤な有害事象	25 (13.9)	45 (25.6)	65 (29.3)	110 (27.6)	177 (34.9)	147 (29.2)	287 (31.7)
治験薬[a]との関連性が否定できない重篤な有害事象	8 (4.4)	27 (15.3)	35 (15.8)	62 (15.6)	104 (20.5)	57 (11.3)	166 (18.3)
治験薬[b]の投与中止に至った有害事象	10 (5.6)	18 (10.2)	40 (18.0)	58 (14.6)	58 (11.4)	16 (3.2)	116 (12.8)
治験薬[c]の減量に至った有害事象	6 (3.3)	46 (26.1)	96 (43.2)	142 (35.7)	180 (35.5)	71 (14.1)	322 (35.6)
治験薬[a]の休薬に至った有害事象	68 (37.8)	122 (69.3)	130 (58.6)	252 (63.3)	301 (59.4)	174 (34.6)	553 (61.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] いずれかの治験薬
[b] NHL-007 試験及び NHL-008 試験ではいずれかの治験薬、GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬
[c] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では腫瘍フレア反応は version 3.0、GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.1

Table 12: FL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	治療歴を有する FL				未治療の FL		3 試験併合
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合	GELARC-0683C		
	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R² 併用群 (N = 146) n (%)	R² 併用群 (N = 177) n (%)	R² 併用群 (N = 323) n (%)	R² 併用群 (N = 506)[a] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
有害事象	141 (95.3)	144 (98.6)	171 (96.6)	315 (97.5)	506 (100.0)	496 (98.6)	821 (99.0)
治験薬[b]との関連性が否定できない有害事象	108 (73.0)	137 (93.8)	163 (92.1)	300 (92.9)	475 (93.9)	469 (93.2)	775 (93.5)
グレード 3 又は 4 の有害事象	48 (32.4)	98 (67.1)	105 (59.3)	203 (62.8)	339 (67.0)	278 (55.3)	542 (65.4)
治験薬[b]との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象	32 (21.6)	85 (58.2)	92 (52.0)	177 (54.8)	273 (54.0)	211 (41.9)	450 (54.3)

カテゴリー	治療歴を有する FL				未治療の FL		3 試験併合
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合	GELARC-0683C		
	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R² 併用群 (N = 146) n (%)	R² 併用群 (N = 177) n (%)	R² 併用群 (N = 323) n (%)	R² 併用群 (N = 506)[a] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
グレード 5 の有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	4 (0.8)	5 (1.0)	8 (1.0)
重篤な有害事象	19 (12.8)	34 (23.3)	50 (28.2)	84 (26.0)	177 (35.0)	147 (29.2)	261 (31.5)
治験薬[b]との関連性が否定できない重篤な有害事象	5 (3.4)	20 (13.7)	28 (15.8)	48 (14.9)	104 (20.6)	57 (11.3)	152 (18.3)
治験薬[c]の投与中止に至った有害事象	8 (5.4)	13 (8.9)	29 (16.4)	42 (13.0)	58 (11.5)	16 (3.2)	100 (12.1)
治験薬[d]の減量に至った有害事象	4 (2.7)	40 (27.4)	74 (41.8)	114 (35.3)	179 (35.4)	71 (14.1)	293 (35.3)
治験薬[b]の休薬に至った有害事象	54 (36.5)	100 (68.5)	103 (58.2)	203 (62.8)	300 (59.3)	174 (34.6)	503 (60.7)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 治験責任医師判定による FL の確定診断が行われなかった安全性解析対象集団の 1 名を除く
[b] いずれかの治験薬
[c] NHL-007 試験及び NHL-008 試験ではいずれかの治験薬、GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬
[d] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では腫瘍フレア反応は version 3.0、GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.2

Table 13: MZL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R² 併用群 (N = 30) n (%)	R² 併用群 (N = 45) n (%)	R² 併用群 (N = 75) n (%)
有害事象	32 (100.0)	30 (100.0)	45 (100.0)	75 (100.0)
治験薬[a]との関連性が否定できない有害事象	28 (87.5)	26 (86.7)	39 (86.7)	65 (86.7)
グレード3又は4の有害事象	10 (31.3)	23 (76.7)	33 (73.3)	56 (74.7)
治験薬[a]との関連性が否定できないグレード3又は4の有害事象	9 (28.1)	19 (63.3)	26 (57.8)	45 (60.0)
グレード5の有害事象	1 (3.1)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
重篤な有害事象	6 (18.8)	11 (36.7)	15 (33.3)	26 (34.7)
治験薬[a]との関連性が否定できない重篤な有害事象	3 (9.4)	7 (23.3)	7 (15.6)	14 (18.7)
治験薬[a]の投与中止に至った有害事象	2 (6.3)	5 (16.7)	11 (24.4)	16 (21.3)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	2 (6.3)	6 (20.0)	22 (48.9)	28 (37.3)
治験薬[a]の休薬に至った有害事象	14 (43.8)	22 (73.3)	27 (60.0)	49 (65.3)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] いずれかの治験薬
[b] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では腫瘍フレア反応は version 3.0、GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.3

5.3.3. 比較的よくみられた有害事象

5.3.3.1. NHL-007 試験

有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 98.9%（174/176 名）、Rit 単独群で 96.1%（173/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 100.0%（18/18 名）、Rit 単独群で 94.4%（17/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（102 名、58.0%）、「下痢」（55 名、31.3%）、「便秘」（46 名、26.1%）、「咳嗽」（40 名、22.7%）、「疲労」（38 名、21.6%）、「発熱」（37 名、21.0%）、「白血球減少症」（36 名、20.5%）であった。Rit 単独群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は、「好中球減少症」、「便秘」、「白血球減少症」、「貧血」、「血小板減少症」、「腫瘍フレア」であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別の主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は「注入に伴う反応」（13 名、72.2%）、「好中球減少症」（11 名、61.1%）、「便秘」（10 名、55.6%）、「下痢」、「発疹」、「上咽頭炎」（各 7 名、38.9%）、「斑状丘疹状皮疹」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「血小板減少症」（各 5 名、27.8%）であった（2.7.4-2.1.2.1 項）。

5.3.3.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団 222 名全員に R^2 併用寛解導入療法が行われており（R^2 併用群）、R^2 併用群全体での有害事象の発現割合は 97.3%（216/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「疲労」（109 名、49.1%）、「好中球減少症」（87 名、39.2%）、「下痢」（74 名、33.3%）、「悪心」（65 名、29.3%）、「便秘」（62 名、27.9%）、「貧血」（46 名、20.7%）、「血小板減少症」（45 名、20.3%）であった（2.7.4-2.1.2.2 項）。

5.3.3.3. GELARC-0683C 試験

有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 100.0%（507/507 名）、Rit 対照群で 98.6%（496/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群では 100.0%（20/20 名）、Rit 対照群では 100.0%（14/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は R^2 併用群（507 名）で「好中球減少症」（199 名、39.3%）、「下痢」（187 名、36.9%）、「便秘」（178 名、35.1%）、「発疹」（146 名、28.8%）、「無力症」（145 名、28.6%）、「疲労」（115 名、22.7%）、「咳嗽」（103 名、20.3%）であり、Rit 対照群で「悪心」（209 名、41.6%）、「好中球減少症」（182 名、36.2%）、「便秘」（167 名、33.2%）、「疲労」（147 名、29.2%）、「無力症」（140 名、27.8%）であった。

日本人集団での PT 別の主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は R^2 併用群（20 名）で「発疹」（18 名、90.0%）、「好中球減少症」（14 名、70.0%）、「注入に伴う反応」（13 名、65.0%）、「ウイルス性上気道感染」、「便秘」（各 12 名、60.0%）、「そう痒症」、「悪心」、「発熱」、「味覚異常」、「背部痛」（各 5 名、25.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「好中球減少症」（14 名、100.0%）、「便秘」（10 名、71.4%）、「脱毛症」（8 名、57.1%）、「注入に伴う反応」、「口内

炎」、「味覚異常」（各 7 名、50.0%）、「悪心」、「白血球数減少」（各 6 名、42.9%）、「白血球減少症」、「貧血」、「末梢性感覚ニューロパチー」（各 5 名、35.7%）であった（2.7.4-2.1.2.3 項）。

5.3.3.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）では、有害事象は 390 名（98.0%）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（189 名、47.5%）、「疲労」（147 名、36.9%）、「下痢」（129 名、32.4%）、「便秘」（108 名、27.1%）、「悪心」（84 名、21.1%）、「咳嗽」（80 名、20.1%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）では、有害事象は 897 名（99.1%）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（388 名、 42.9%）、「下痢」（316 名、34.9%）、「便秘」（286 名、31.6%）、「疲労」（262 名、29.0%）、「発疹」（202 名、22.3%）、「悪心」（184 名、20.3%）、「咳嗽」（183 名、20.2%）であった（2.7.4-2.1.2.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）では、有害事象は 315 名（97.5%）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（148 名、45.8%）、「疲労」（121 名、37.5%）、「下痢」（105 名、32.5%）、「便秘」（83 名、25.7%）、「悪心」（72 名、22.3%）、「咳嗽」（66 名、20.4%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）では、有害事象は 821 名（99.0%）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（346 名、41.7%）、「下痢」（291 名、35.1%）、「便秘」（261 名、31.5%）、「疲労」（236 名、28.5%）、「発疹」（191 名、23.0%）、「悪心」（172 名、20.7%）、「無力症」（172 名、20.7%）、「咳嗽」（169 名、20.4%）であった（2.7.4-2.1.2.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）では、有害事象は 75 名（100.0%）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（41 名、 54.7%）、「疲労」（26 名、34.7%）、「便秘」（25 名、33.3%）、「下痢」（24 名、32.0%）、「貧血」（17 名、22.7%）、「血小板減少症」（16 名、21.3%）であった（2.7.4-2.1.2.4.3 項）。

5.3.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

5.3.4.1. NHL-007 試験

レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 90.3%（159/176 名）、Rit 単独群で 65.6%（118/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 94.4%（17/18 名）、Rit 単独群で 66.7%（12/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）で PT 別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（98 名、55.7%）、「白血球減

少症」、「下痢」（各 34 名、19.3%）、「便秘」（28 名、15.9%）、「疲労」（26 名、14.8%）、「血小板減少症」（24 名、13.6%）、「貧血」（22 名、12.5%）、「腫瘍フレア」（19 名、10.8%）であった。これらの事象の発現割合はいずれも Rit 単独群と比べて 5%以上高かった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は「好中球減少症」（11 名、61.1%）、「便秘」（8 名、44.4%）、「発疹」（6 名、33.3%）、「白血球減少症」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「白血球数減少」（各 5 名、27.8%）であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

5.3.4.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体でのレナリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は 89.6%（199/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）で、PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（83 名、37.4%）、「疲労」（77 名、34.7%）、「下痢」（39 名、17.6%）、「便秘」（38 名、17.1%）、「血小板減少症」、「悪心」（各 37 名、16.7%）、「そう痒症」（29 名、13.1%）、「貧血」（27 名、12.2%）であった（2.7.4-2.1.3.2 項）。

5.3.4.3. GELARC-0683C 試験

レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 89.9%（456/507 名）であり、日本人集団の R^2 併用群では 100.0%（20/20 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（507 名）で、PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（185 名、36.5%）、「便秘」（118 名、23.3%）、「発疹」（105 名、20.7%）、「下痢」（104 名、20.5%）、「無力症」（95 名、18.7%）、「疲労」（92 名、18.1%）、「悪心」（60 名、11.8%）であった。

日本人集団の R^2 併用群（20 名）で、PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「発疹」（16 名、80.0%）、「好中球減少症」（14 名、70.0%）、「便秘」（11 名、55.0%）、「味覚異常」（5 名、25.0%）、「そう痒症」、「白血球減少症」、「悪心」、「発熱」（各 4 名、20.0%）、「湿疹」、「ウイルス性上気道感染」（各 3 名、15.0%）であった（2.7.4-2.1.3.3 項）。

5.3.4.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）では、いずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象は 365 名（91.7%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（181 名、45.5%）、「疲労」（105 名、26.4%）、「下痢」（78 名、19.6%）、「便秘」（66 名、16.6%）、「血小板減少症」（62 名、15.6%）、「注入に伴う反応」（55 名、13.8%）、「白血球減少症」、「悪心」（各 51 名、12.8%）、「貧血」（49 名、12.3%）、「そう痒症」（48 名、12.1%）、「発疹」（43 名、10.8%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）では、いずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象は 841 名（92.9%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（374 名、41.3%）、「疲労」（203 名、22.4%）、「便秘」（192 名、21.2%）、「下痢」（189 名、20.9%）、「発疹」（155 名、17.1%）、「無力症」（127 名、14.0%）、「悪心」（121 名、13.4%）、「注入に伴う反応」（120 名、13.3%）、「そう痒症」（97 名、10.7%）であった（2.7.4-2.1.3.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）では、いずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象は 300 名（92.9%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（144 名、44.6%）、「疲労」（87 名、26.9%）、「下痢」（67 名、20.7%）、「便秘」（53 名、16.4%）、「血小板減少症」（48 名、14.9%）、「悪心」、「注入に伴う反応」（各 45 名、13.9%）、「そう痒症」（43 名、13.3%）、「白血球減少症」（39 名、12.1%）、「貧血」、「発疹」（各 37 名、11.5%）、「斑状丘疹状皮疹」（34 名、10.5%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）では、いずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象は 775 名（93.5%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（336 名、40.5%）、「疲労」（185 名、22.3%）、「便秘」（179 名、21.6%）、「下痢」（177 名、21.4%）、「発疹」（149 名、18.0%）、「無力症」（121 名、14.6%）、「悪心」（115 名、13.9%）、「注入に伴う反応」（110 名、13.3%）、「そう痒症」（92 名、11.1%）であった（2.7.4-2.1.3.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）では、いずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象は 65 名（86.7%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（37 名、49.3%）、「疲労」（18 名、24.0%）、「血小板減少症」（14 名、18.7%）、「便秘」（13 名、17.3%）、「白血球減少症」、「貧血」（各 12 名、16.0%）、「下痢」（11 名、14.7%）、「注入に伴う反応」（10 名、13.3%）、「発熱」（8 名、10.7%）であった（2.7.4-2.1.3.4.3 項）。

5.3.5. グレード 3 又は 4 の有害事象

5.3.5.1. NHL-007 試験

グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 68.8%（121/176 名）、Rit 単独群で 32.2%（58/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 66.7%（12/18 名）、Rit 単独群で 22.2%（4/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）で PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（88 名、50.0%）、「白血球減少症」（12 名、6.8%）であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「好中球減少症」（9 名、50.0%）、「リンパ球数減少」（3 名、16.7%）であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.3.5.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 62.2%（138/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）で、PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、「好中球減少症」（74 名、33.3%）、「血小板減少症」（17 名、7.7%）、「白血球減少症」（13 名、5.9%）であった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.3.5.3. GELARC-0683C 試験

グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 67.1%（340/507 名）、Rit 対照群で 55.3%（278/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 85.0%（17/20 名）、Rit 対照群で 100.0%（14/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、R^2 併用群（507 名）で「好中球減少症」（194 名、38.3%）であり、Rit 対照群（503 名）で「好中球減少症」（167 名、33.2%）、「白血球数減少」（31 名、6.2%）、「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」（各 30 名、6.0%）であった。

日本人集団での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現患者数 3 名以上）は R^2 併用群（20 名）で「好中球減少症」（14 名、70.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「好中球減少症」（14 名、100.0%）、「白血球数減少」（6 名、42.9%）、「発熱性好中球減少症」（4 名、28.6%）、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」（各 3 名、21.4%）であった（2.7.4-2.1.4.3 項）。

5.3.5.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 259 名（65.1%）に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（162 名、40.7%）、「白血球減少症」（25 名、6.3%）、「血小板減少症」（21 名、5.3%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 599 名（66.2%）に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（356 名、39.3%）であった（2.7.4-2.1.4.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 203 名（62.8%）に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（130 名、40.2%）、「白血球減少症」（18 名、5.6%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 542 名（65.4%）に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（323 名、39.0%）であった（2.7.4-2.1.4.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 56 名（74.7%）に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（32 名、42.7%）、「血小板減少症」（10 名、13.3%）、「白血球減少症」（7 名、9.3%）、「貧血」（5 名、6.7%）であった（2.7.4-2.1.4.4.3 項）。

5.3.6. 死亡

5.3.6.1. NHL-007 試験

安全性解析対象集団全体で、すべての死亡は R^2 併用群（176 名）の 15 名（8.5%）、Rit 単独群（180 名）の 26 名（14.4%）で認められ、その死因の多くは「リンパ腫、又はその合併症」であった。このうち、治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は R^2 併用群の 2 名（1.1%）、Rit 単独群の 2 名（1.1%）に認められ、その死因は R^2 併用群では「有害事象」、「その他」が各 1 名（0.6%）、Rit 単独群では「有害事象」、「リンパ腫、又はその合併症」が各 1 名（0.6%）であった。治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は R^2 併用群の 13 名（7.4%）、Rit 単独群の 24 名（13.3%）に認められ、その死因の多くは「リンパ腫、又はその合併症」であった。

グレード 5 の有害事象として、安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で「不整脈」、「心肺不全」が各 1 名（0.6%）、Rit 単独群で「全身健康状態低下」、「肺炎」が各 1 名（0.6%）に発現した。

日本人集団では、R^2 併用群（18 名）の 1 名（5.6%）が治験薬投与期間中に「有害事象」（グレード 5 の「不整脈」）により死亡した。Rit 単独群（18 名）ではデータカットオフ時点で死亡した患者は認められなかった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

5.3.6.2. NHL-008 試験

データカットオフ時点までに安全性解析対象集団 222 名中 21 名（9.5%）が死亡した。このうち 8 名は寛解導入期中の死亡、12 名が寛解導入期終了後の追跡調査期中の死亡、1 名が維持療法期終了後の死亡であった。寛解導入期中の死亡 8 名の死因は「リンパ腫、又はその合併症」が 3 名、「有害事象」が 4 名、「不明」が 1 名であり、有害事象の詳細（グレード 5 の有害事象）は「敗血症」、「多臓器機能不全症候群」、「心肺停止」、「急性腎障害」（各 1 名）であった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

5.3.6.3. GELARC-0683C 試験

安全性解析対象集団全体で、すべての死亡は R^2 併用群（507 名）の 37 名（7.3%）、Rit 対照群（503 名）の 29 名（5.8%）で認められ、その死因の多くは「リンパ腫」であった。このうち治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は R^2 併用群の 4 名（0.8%）、Rit 対照群の 5 名（1.0%）に認められ、具体的な死因の内訳は R^2 併用群で「リンパ腫」、「治験薬の毒性」、「合併症」、「その他」が各 1 名、Rit 対照群で「治験薬の毒性」、「合併症」が各 1 名、「その他」が 3 名であった。また、グレード 5 の有害事象として、R^2 併用群で「腎不全」、「敗血症」、「肺塞栓症」、「心停止」、「大動脈瘤破裂」が各 1 名（0.2%）、Rit 対照群で「心筋梗塞」が 2 名（0.4%）、「大腸菌性敗血症」、「胸水」、「心臓死」、「肺の悪性新生物」が各 1 名（0.2%）に発現した。治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は R^2 併用群の 33 名（6.5%）、Rit 対照群の 24 名（4.8%）に認められ、その死因の多くは「リンパ腫」（R^2 併用群 22 名、Rit 対照群 10 名）であった。

日本人集団では、治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は R^2 併用群（20 名）、Rit 対照群（14 名）のいずれでも認められず、治験薬最終投与後 29 日目以降に R^2 併用群の 1 名が「リンパ腫」により死亡した（2.7.4-2.1.5.3 項）。

5.3.6.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）では 36 名（9.0%）の死亡が認められた。治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は 10 名（2.5%）に認められ、その死因の内訳は「有害事象」が 5 名（1.3%）、「リンパ腫、又はその合併症」が 3 名（0.8%）、「その他」、「不明」が各 1 名（0.3%）であった。また、治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は 26 名（6.5%）に認められ、その死因の内訳は「リンパ腫、又はその合併症」が 14 名（3.5%）、「その他」が 8 名（2.0%）、「有害事象」が 2 名（0.5%）、「その他の原発性腫瘍、又はその合併症」、「不明」が各 1 名（0.3%）であった。また、グレード 5 の有害事象は 6 名（1.5%）に認められ、その内容は「不整脈」、「心肺停止」、「心肺不全」、「多臓器機能不全症候群」、「敗血症」、「急性腎障害」が各 1 名であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）では 73 名（8.1%）の死亡が認められた。治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は 14 名（1.5%）に認められ、その死因の内訳は「有害事象」が 6 名（0.7%）、「リンパ腫、又はその合併症」が 4 名（0.4%）、「その他」が 3 名（0.3%）、「不明」が 1 名（0.1%）であった。また、治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は 59 名（6.5%）に認められ、その死因の内訳は「リンパ腫、又はその合併症」が 36 名（4.0%）、「その他」が 12 名（1.3%）、「その他の原発性腫瘍、又はその合併症」が 5 名（0.6%）、「不明」が 4 名（0.4%）、「有害事象」が 2 名（0.2%）であった。また、グレード 5 の有害事象は 10 名（1.1%）に認められ、その内容は「敗血症」が 2 名、「不整脈」、「心肺停止」、「心肺不全」、「心停止」、「多臓器機能不全症候群」、「急性腎障害」、「腎不全」、「肺塞栓症」、「大動脈瘤破裂」が各 1 名であった（2.7.4-2.1.5.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）では 28 名（8.7%）の死亡が認められた。治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は 7 名（2.2%）に認められ、その死因の内訳は「有害事象」が 4 名（1.2%）、「リンパ腫、又はその合併症」が 2 名（0.6%）、「不明」が 1 名（0.3%）であった。また、最終投与後 29 日目以降の死亡は 21 名（6.5%）に認められ、その死因の内訳は「リンパ腫、又はその合併症」が 13 名（4.0%）、「その他」が 6 名（1.9%）、「有害事象」が 2 名（0.6%）であった。また、グレード 5 の有害事象は 4 名（1.2%）に認められ、その内容は「不整脈」、「心肺停止」、「多臓器機能不全症候群」、「急性腎障害」が各 1 名であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）では 65 名（7.8%）の死亡が認められた。治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は 11 名（1.3%）に認められ、その死因の内訳は「有害事象」が 5 名（0.6%）、「リンパ腫、又はその合併症」が 3 名（0.4%）、「その他」が 2 名（0.2%）、「不明」が 1 名（0.1%）であった。また、治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は 54 名（6.5%）に認められ、その死因の内訳は「リンパ腫、又はその合併症」が 35 名（4.2%）、「その他」が 10 名（1.2%）、「その他の原発性腫瘍、又はその合併症」が 4 名（0.5%）、「不明」が 3 名（0.4%）、「有害事象」が 2 名（0.2%）であった。また、グレード 5 の有害事象は 8 名（1.0%）に認められ、その内容は「不整脈」、「心肺停止」、

「心停止」、「多臓器機能不全症候群」、「急性腎障害」、「腎不全」、「敗血症」、「肺塞栓症」、「大動脈瘤破裂」が各 1 名であった（2.7.4-2.1.5.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）では 8 名（10.7%）の死亡が認められた。治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は 3 名（4.0%）に認められ、その死因の内訳は「有害事象」、「リンパ腫、又はその合併症」、「その他」が各 1 名（1.3%）であった。また、治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は 5 名（6.7%）に認められ、その死因の内訳は「その他」が 2 名（2.7%）、「リンパ腫、又はその合併症」、「その他の原発性腫瘍、又はその合併症」、「不明」が各 1 名（1.3%）であった。また、グレード 5 の有害事象は 2 名（2.7%）に認められ、その内容は「心肺不全」、「敗血症」が各 1 名であった（2.7.4-2.1.5.4.3 項）。

5.3.7. その他の重篤な有害事象

5.3.7.1. NHL-007 試験

重篤な有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 25.6%（45/176 名）、Rit 単独群で 13.9%（25/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 22.2%（4/18 名）、Rit 単独群で 0%（0/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）での PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は「肺炎」、「発熱性好中球減少症」（各 5 名、2.8%）、「肺塞栓症」（4 名、2.3%）であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「不整脈」、「上室性頻脈」、「腎盂腎炎」、「脊椎圧迫骨折」、「斑状丘疹状皮疹」が各 1 名（5.6%）のみに発現した（2.7.4-2.1.6.1 項）。

5.3.7.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体での重篤な有害事象の発現割合は 29.3%（65/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は「発熱性好中球減少症」、「急性腎障害」（各 7 名、3.2%）、「好中球減少症」、「基底細胞癌」、「脱水」、「高カルシウム血症」（各 5 名、2.3%）であった（2.7.4-2.1.6.2 項）。

5.3.7.3. GELARC-0683C 試験

重篤な有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 34.9%（177/507 名）、Rit 対照群で 29.2%（147/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群では 20.0%（4/20 名）、Rit 対照群では 35.7%（5/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は R^2 併用群（507 名）で「発熱」（13 名、2.6%）であり、Rit 対照群（503 名）では「発熱性好中球減少症」（24 名、4.8%）であった。

日本人集団での PT 別の重篤な有害事象はすべて、R2 併用群、Rit 対照群のいずれでも各 1 名のみでの発現であった（2.7.4-2.1.6.3 項）。

5.3.7.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群（398 名）では、重篤な有害事象は 110 名（27.6%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（12 名、3.0%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R2 併用群（905 名）では、重篤な有害事象は 287 名（31.7%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（21 名、2.3%）であった（2.7.4-2.1.6.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群の FL 患者（323 名）では、重篤な有害事象は 84 名（26.0%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（10 名、3.1%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R2 併用群の FL 患者（829 名）では、重篤な有害事象は 261 名（31.5%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（19 名、2.3%）であった（2.7.4-2.1.6.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群の MZL 患者（75 名）では、重篤な有害事象は 26 名（34.7%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の重篤な有害事象は「血小板減少症」（3 名、4.0%）であった（2.7.4-2.1.6.4.3 項）。

5.3.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.8.1. NHL-007 試験

レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R2 併用群で 8.5%（15/176 名）、Rit 単独群で 5.0%（9/180 名）であり、日本人集団の R2 併用群で 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群で 5.6%（1/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体での R2 併用群（176 名）でレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は全体的に少なく、PT 別の事象は「好中球減少症」が 5 名（2.8%）に発現したほかは、すべて各 1 名（0.6%）での発現であった。

日本人集団での R2 併用群（18 名）で PT 別のレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」（2 名、11.1%）、「深部静脈血栓症」（1 名、5.6%）であった（2.7.4-2.1.7.1.1 項）。

5.3.8.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体で、レナリドミドの投与中止に至った有害事象の発現割合は 18.0%（40/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）で、レナリドミドの投与中止に至った PT 別の主な有害事象として「好中球減少症」が 6.3%（14 名）に発現したが、その他の有害事象の発現割合は 1%未満（2 名以下）であった（2.7.4-2.1.7.1.2 項）。

5.3.8.3. GELARC-0683C 試験

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 11.4%（58/507 名）、Rit 対照群で 3.2%（16/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 0.0%（0/20 名）、Rit 対照群で 7.1%（1/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体でのすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は少なく、PT 別の事象は R^2 併用群（507 名）で「好中球減少症」が 5 名（1.0%）、「発疹」、「結腸腺癌」、「全身健康状態低下」、「脳血管発作」、「視神経炎」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 2 名（0.4%）に発現したほかは、すべて各 1 名（0.2%）での発現であった。

日本人集団での PT 別のすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は R^2 併用群（20 名）では認められず、Rit 対照群（14 名）では「肺扁平上皮癌第 3 期」が 1 名（7.1%）に発現した（2.7.4-2.1.7.1.3 項）。

5.3.8.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）で、レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は 55 名（13.8%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（19 名、4.8%）のみであった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）で、レナリドミド／プラセボ（GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬）の投与中止に至った有害事象は 113 名（12.5%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（24 名、2.7%）のみであった（2.7.4-2.1.7.1.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）で、レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は 41 名（12.7%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（15 名、4.6%）のみであった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）で、レナリドミド／プラセボ（GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬）の投与中止に至った有害事象は 99 名（11.9%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（20 名、2.4%）のみであった（2.7.4-2.1.7.1.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）で、レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は 14 名（18.7%）で発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に

発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（4 名、5.3%）、「血小板減少症」（2 名、2.7%）であった（2.7.4-2.1.7.1.4.3 項）。

5.3.9. 治験薬の減量に至った有害事象

5.3.9.1. NHL-007 試験

レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 26.1%（46/176 名）、Rit 単独群で 3.3%（6/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 33.3%（6/18 名）、Rit 単独群で 5.6%（1/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）で PT 別のレナリドミド／プラセボの減量に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（32 名、18.2%）であり、その他の事象の発現割合はいずれも 2%未満であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）では、PT 別のレナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象として「好中球減少症」が 5 名（27.8%）に発現したほかは、すべて各 1 名（5.6%）での発現であった（2.7.4-2.1.7.2.1 項）。

5.3.9.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体でレナリドミドの減量に至った有害事象の発現割合は 43.2%（96/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）で、レナリドミドの減量に至った PT 別の主な有害事象として「好中球減少症」が 21.6%（48 名）に発現したが、その他の事象の発現割合は 5%未満（10 名以下）であった（2.7.4-2.1.7.2.2 項）。

5.3.9.3. GELARC-0683C 試験

レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 35.5%（180/507 名）、Rit 対照群で 14.1%（71/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 60.0%（12/20 名）、Rit 対照群で 35.7%（5/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別のレナリドミド／化学療法の減量に至った主な有害事象（発現割合 2%以上）は R^2 併用群（507 名）で「好中球減少症」（103 名、20.3%）、「発疹」（24 名、4.7%）であり、Rit 対照群（503 名）で「末梢性ニューロパチー」（14 名、2.8%）、「便秘」、「末梢性感覚ニューロパチー」（各 12 名、2.4%）、「好中球減少症」（11 名、2.2%）であった。

日本人集団での PT 別のレナリドミド／化学療法の減量に至った主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、R^2 併用群（20 名）で「好中球減少症」（9 名、45.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「感覚鈍麻」及び「末梢性感覚ニューロパチー」（各 2 名、14.3%）であった（2.7.4-2.1.7.2.3 項）。

5.3.9.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）で、いずれかの治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至った有害事象は 142 名（35.7%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の事象は「好中球減少症」（80 名、20.1%）であった。その他の発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「血小板減少症」（13 名、3.3%）、「疲労」（8 名、2.0%）、「斑状丘疹状皮疹」（5 名、1.3%）、「貧血」、「下痢」（各 4 名、1.0%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）で、いずれかの治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至った有害事象は 322 名（35.6%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「好中球減少症」（183 名、20.2%）、「発疹」（26 名、2.9%）、「血小板減少症」（16 名、1.8%）、「斑状丘疹状皮疹」（12 名、1.3%）「下痢」、「疲労」（各 10 名、1.1%）であった（2.7.4-2.1.7.2.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）で、いずれかの治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至った有害事象は 114 名（35.3%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の事象は「好中球減少症」（64 名、19.8%）であった。その他の発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「疲労」（8 名、2.5%）、「血小板減少症」（7 名、2.2%）、「斑状丘疹状皮疹」（5 名、1.5%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）で、いずれかの治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至った有害事象は 293 名（35.3%）に発現した。発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「好中球減少症」（166 名、20.0%）、「発疹」（26 名、3.1%）、「斑状丘疹状皮疹」（12 名、1.4%）、「血小板減少症」、「疲労」（各 10 名、1.2%）、「下痢」（9 名、1.1%）であった（2.7.4-2.1.7.2.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）で、いずれかの治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至った有害事象は 28 名（37.3%）に発現した。最も発現割合が高かった PT 別の事象は「好中球減少症」（16 名、21.3%）であった。その他の発現割合 1%以上かつ 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「血小板減少症」（6 名、8.0%）、「末梢性ニューロパチー」（2 名、2.7%）であった（2.7.4-2.1.7.2.4.3 項）。

5.3.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

5.3.10.1. NHL-007 試験

レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 63.6%（112/176 名）、Rit 単独群で 26.1%（47/180 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 66.7%（12/18 名）、Rit 単独群で 27.8%（5/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群（176 名）で PT 別のレナリドミド／プラセボの休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（69 名、39.2%）、「白血球減少症」（11 名、6.3%）であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）で PT 別のレナリドミド／プラセボの休薬に至った主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「好中球減少症」（8 名、44.4%）であった（2.7.4-2.1.7.3.1 項）。

5.3.10.2. NHL-008 試験

R^2 併用群の安全性解析対象集団全体で、レナリドミドの休薬に至った有害事象の発現割合は 48.6%（108/222 名）であった。

安全性解析対象集団全体（222 名）で、レナリドミドの休薬に至った PT 別の主な有害事象として「好中球減少症」が 18.9%（42 名）に発現したが、その他の事象の発現割合は 5%未満（10 名以下）であった（2.7.4-2.1.7.3.2 項）。

5.3.10.3. GELARC-0683C 試験

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で 59.4%（301/507 名）、Rit 対照群で 34.6%（174/503 名）であり、日本人集団の R^2 併用群で 80.0%（16/20 名）、Rit 対照群で 35.7%（5/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別のいずれかの治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は R^2 併用群（507 名）で「好中球減少症」（160 名、31.6%）、「発疹」（36 名、7.1%）であり、Rit 対照群（503 名）で「好中球減少症」（61 名、12.1%）であった。

日本人集団での PT 別のいずれかの治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は R^2 併用群（20 名）で「好中球減少症」（13 名、65.0%）、「発疹」（2 名、10.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「好中球減少症」（2 名、14.3%）であった（2.7.4-2.1.7.3.3 項）。

5.3.10.4. 併合解析

安全性解析対象集団全体

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（398 名）で、レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象は 220 名（55.3%）に発現した。5%以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（111 名、27.9%）のみであった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群（905 名）で、レナリドミド／プラセボ（GELARC-0683C 試験ではいずれかの治験薬）の休薬に至った有害事象は 521 名（57.6%）に発現した。5%以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（271 名、29.9%）のみであった（2.7.4-2.1.7.3.4.1 項）。

FL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（323 名）で、レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象は 179 名（55.4%）に発現した。5%以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（87 名、26.9%）のみであった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群の FL 患者（829 名）で、レナリドミド／プラセボ（GELARC-0683C 試験ではいずれかの治験薬）の休薬に至った有害事象は 479 名（57.8%）に発現した。5%以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（246 名、29.7%）のみであった（2.7.4-2.1.7.3.4.2 項）。

MZL 患者集団

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群の MZL 患者（75 名）で、レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象は 41 名（54.7%）に発現した。最も発現割合の高かった PT 別の事象は「好中球減少症」（24 名、32.0%）であった。その他の 5%以上に発現した PT 別の事象は「血小板減少症」（6 名、8.0%）であった（2.7.4-2.1.7.3.4.3 項）。

5.3.11. 注目すべき有害事象

レナリドミドの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、注目すべき器官別又は症候群別の有害事象として「好中球減少症」、「感染症」、「皮膚反応」、「下痢」、「便秘」、「肝障害」、「血小板減少症」、「出血」、「不整脈」、「末梢性ニューロパチー」、「腎不全」、「腫瘍フレア反応」、「過敏症」、「血管浮腫」、「静脈血栓塞栓症」、「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」、「混合型血栓塞栓症」、「動脈血栓塞栓症」、「腫瘍崩壊症候群」、「心不全」、「間質性肺疾患／肺臓炎」、「催奇形性」を設定・評価した。NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験及びその併合解析での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況を Table 14 に、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験の日本人集団での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況を Table 15 に示す。

本項では、このうち特に発現割合が高い、又は臨床的に重要な事象である「好中球減少症」、「感染症」、「皮膚反応」の発現状況の要約を以下に示す。なお、その他の注目すべき有害事象の発現状況の詳細は 2.7.4-2.1.8 項を参照のこと。

また、二次発がんは別途解析し、「二次発がん報告書」として 5.3.5.3.4 項に添付するとともに、その要約を 2.5-5.3.12 項に示した。

Table 14: 注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］

カテゴリー	治療歴を有する FL/MZL				未治療の FL		3 試験併合
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合	GELARC-0683C		
	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	R^2 併用群 (N = 222) n (%)	R^2 併用群 (N = 398) n (%)	R^2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 併用群 (N = 905) n (%)
注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象	**45 (25.0)**	**107 (60.8)**	**113 (50.9)**	**220 (55.3)**	**284 (56.0)**	**220 (43.7)**	**504 (55.7)**
好中球減少症	24 (13.3)	88 (50.0)	71 (32.0)	159 (39.9)	200 (39.4)	179 (35.6)	359 (39.7)
感染症	12 (6.7)	26 (14.8)	27 (12.2)	53 (13.3)	48 (9.5)	36 (7.2)	101 (11.2)
血小板減少症	2 (1.1)	4 (2.3)	13 (5.9)	17 (4.3)	11 (2.2)	10 (2.0)	28 (3.1)
皮膚反応	2 (1.1)	5 (2.8)	8 (3.6)	13 (3.3)	36 (7.1)	5 (1.0)	49 (5.4)
下痢	0 (0.0)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	10 (2.0)	6 (1.2)	22 (2.4)
腎不全	2 (1.1)	2 (1.1)	10 (4.5)	12 (3.0)	7 (1.4)	4 (0.8)	19 (2.1)
不整脈	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (2.7)	10 (2.5)	11 (2.2)	4 (0.8)	21 (2.3)
肝障害	1 (0.6)	5 (2.8)	4 (1.8)	9 (2.3)	16 (3.2)	6 (1.2)	25 (2.8)
静脈血栓塞栓症	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)	6 (1.2)	5 (1.0)	12 (1.3)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	7 (1.4)	2 (0.4)	11 (1.2)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	2 (0.4)	5 (1.0)	6 (0.7)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.0)	4 (0.4)
過敏症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	8 (1.6)	1 (0.2)	11 (1.2)

カテゴリー	治療歴を有する FL/MZL				未治療の FL		3 試験併合
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合	GELARC-0683C		
	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R² 併用群 (N = 176) n (%)	R² 併用群 (N = 222) n (%)	R² 併用群 (N = 398) n (%)	R² 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 905) n (%)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
動脈血栓塞栓症	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	6 (1.2)	1 (0.2)	7 (0.8)
出血	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	7 (1.4)	2 (0.4)	8 (0.9)
混合型血栓塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	6 (1.2)	3 (0.6)	7 (0.8)
心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	5 (0.6)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；HLT = 高位語；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PT = 基本語；SMQ = MedDRA 標準検索式；SOC = 器官別大分類

注：注目すべき有害事象のカテゴリーは MedDRA/J version 21.0 の SMQ、sub-SMQ、SOC、HLT、又は PT で表示した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では腫瘍フレア反応は version 3.0、GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.11.1

Table 15: 日本人集団での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、GELARC-0683C 試験］

カテゴリー	治療歴を有する FL/MZL		未治療の FL	
	NHL-007		GELARC-0683C	
	Rit 単独群 (N = 18) n (%)	R² 併用群 (N = 18) n (%)	R² 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象	3 (16.7)	11 (61.1)	15 (75.0)	14 (100.0)
好中球減少症	3 (16.7)	9 (50.0)	14 (70.0)	14 (100.0)
皮膚反応	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (10.0)	1 (7.1)
不整脈	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)
感染症	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (21.4)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合型血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

カテゴリー	治療歴を有する FL/MZL		未治療の FL	
	NHL-007		GELARC-0683C	
	Rit 単独群 (N = 18) n (%)	R² 併用群 (N = 18) n (%)	R² 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；HLT = 高位語；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PT = 基本語；SMQ = MedDRA 標準検索式；SOC = 器官別大分類

注：注目すべき有害事象のカテゴリーは MedDRA/J version 21.0 の SMQ、sub-SMQ、SOC、HLT、又は PT で表示した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では腫瘍フレア反応は version 3.0、GELARC-0683C 試験では腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いてグレード分類した

Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J42

5.3.11.1. 好中球減少症

安全性解析対象集団全体で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「好中球減少症」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 50.0%（88/176 名）、Rit 単独群で 13.3%（24/180 名）、NHL-008 試験で 32.0%（71/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で 39.9%（159/398 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 39.4%（200/507 名）、Rit 対照群で 35.6%（179/503 名）、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R² 併用群で 39.7%（359/905 名）であった。R² 併用群での主な PT 別の事象は、「好中球減少症」（NHL-007 試験の R² 併用群で 50.0%［88/176 名］、Rit 単独群で 12.8%［23/180 名］、NHL-008 試験で 31.1%［69/222 名］、2 試験併合 R² 併用群で 39.4%［157/398 名］、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 38.3%［194/507 名］、Rit 対照群で 33.2%［167/503 名］、3 試験併合 R² 併用群で 38.8%［351/905 名］）であった。なお、「発熱性好中球減少症」の発現割合は低かった（NHL-007 試験の R² 併用群で 2.8%［5/176 名］、Rit 単独群で 0.6%［1/180 名］、NHL-008 試験で 3.2%［7/222 名］、2 試験併合 R² 併用群で 3.0%［12/398 名］、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 2.2%［11/507 名］、Rit 対照群で 6.0%［30/503 名］、3 試験併合 R² 併用群で 2.5%［23/905 名］）（2.7.4-2.1.8.4.1 項）。

NHL-007 試験では、注目すべきグレード 3 以上の「好中球減少症」を発現した患者のうち、感染症を併発した患者の割合は R² 併用群で 31.8%（28/88 名）、Rit 単独群で 20.8%（5/24 名）であった。また、注目すべきグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現までの期間の中央値は R² 併用群で 14.2 週であり、回復までの期間の中央値は 9.0 日であった。グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」により R² 併用療法の投与中止に至った患者は 5 名（2.8%）であった（2.7.4-2.1.8.4.1 項）。

日本人集団で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「好中球減少症」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 50.0%（9/18 名）、Rit 単独群で 16.7%（3/18 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 70.0%（14/20 名）、Rit 対照群で 100.0%（14/14 名）であった（2.7.4-2.1.8.2 項）。

5.3.11.2. 感染症

安全性解析対象集団全体で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「感染症」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 14.8%（26/176 名）、Rit 単独群で 6.7%（12/180 名）、NHL-008 試験で 12.2%（27/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で 13.3%（53/398 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 9.5%（48/507 名）、Rit 対照群で 7.2%（36/503 名）、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R² 併用群で 11.2%（101/905 名）であった。R² 併用群で最も多く発現した PT 別の事象は、「肺炎」（NHL-007 試験の R² 併用群で 3.4%［6/176 名］、Rit 単独群で 2.2%［4/180 名］、NHL-008 試験で 1.8%［4/222 名］、2 試験併

合 R2 併用群で 2.5%［10/398 名］、GELARC-0683C 試験の R2 併用群で 1.6%［8/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R2 併用群で 2.0%［18/905 名］）であった（2.7.4-2.1.8.4.2 項）。

日本人集団で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「感染症」の発現割合は NHL-007 試験の R2 併用群で 5.6%（1/18 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/18 名）、GELARC-0683C 試験の R2 併用群で 5.0%（1/20 名）、Rit 対照群で 21.4%（3/14 名）であった（2.7.4-2.1.8.2 項）。

5.3.11.3. 皮膚反応

安全性解析対象集団全体で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「皮膚反応」の発現割合は NHL-007 試験の R2 併用群で 2.8%（5/176 名）、Rit 単独群で 1.1%（2/180 名）、NHL-008 試験で 3.6%（8/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群で 3.3%（13/398 名）、GELARC-0683C 試験の R2 併用群で 7.1%（36/507 名）、Rit 対照群で 1.0%（5/503 名）、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R2 併用群で 5.4%（49/905 名）であった。R2 併用群での主な PT 別の事象は、「発疹」（NHL-007 試験の R2 併用群で 1.1%［2/176 名］、Rit 単独群で 0.6%［1/180 名］、NHL-008 試験で 0.5%［1/222 名］、2 試験併合 R2 併用群で 0.8%［3/398 名］、GELARC-0683C 試験の R2 併用群で 3.9%［20/507 名］、Rit 対照群で 0.2%［1/503 名］、3 試験併合 R2 併用群で 2.5%［23/905 名］）であった（2.7.4-2.1.8.4.3 項）。

また、NHL-007 試験で、注目すべきグレード 2 から 4 の「皮膚反応」の発現までの期間の中央値は R2 併用群及び Rit 単独群ともに 3 週間以内であった。一方、回復までの期間の中央値は R2 併用群で 16.0 日、Rit 単独群で 6.5 日であった。R2 併用群で注目すべき「皮膚反応」を発現した患者の 61.4%（35/57 名）にステロイドの局所又は全身投与などの治療が行われた。R2 併用群及び Rit 単独群それぞれ 1 名で注目すべき「皮膚反応」により治験薬の投与が中止された（2.7.4-2.1.8.4.3 項）。

日本人集団で、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「皮膚反応」の発現割合は NHL-007 試験の R2 併用群で 11.1%（2/18 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/18 名）、GELARC-0683C 試験の R2 併用群で 10.0%（2/20 名）、Rit 対照群で 7.1%（1/14 名）であった（2.7.4-2.1.8.2 項）。

5.3.12. 二次発がん

本一変申請に際してはレナリドミドの二次発がんに関する包括的な情報を二次発がん報告書としてまとめ、5.3.5.3.4 項に添付した。NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の各試験での二次発がんの発現状況を以下に示す。

5.3.12.1. NHL-007 試験

安全性解析対象集団全体での二次発がんの発現割合は R2 併用群で 3.4%（6/176 名）、Rit 単独群で 5.6%（10/180 名）であった。このうち、浸潤性二次発がんの発現割合は R2 併用群で 1.7%（3/176 名）、Rit 単独群で 4.4%（8/180 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R2 併用群で 0.74/100 人年、Rit 単独群で 1.97/100 人年であった。また、非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）の発現割合は R2 併用群で 1.7%（3/176 名）、Rit 単独群で 1.7%（3/180 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R2 併用群で 0.75/100 人年、Rit 単独群で 0.73/100 人年であった。

日本人集団では、二次発がんとして R2 併用群の 1 名に固形癌（消化管のカルチノイド腫瘍）が発現した。Rit 単独群では認められなかった（2.7.4-2.1.9.1 項）。

5.3.12.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験では、治験薬が少なくとも 1 回投与された再発又は難治性の Grade 1～3b の FL、tFL、MZL、MCL 患者を二次発がん安全性解析対象集団として評価した。

二次発がん安全性解析対象集団全体での二次発がんの発現割合は 6.4%（18/283 名）であった。このうち、浸潤性二次発がんの発現割合は 2.1%（6/283 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は 2.19/100 人年であった。また、非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）の発現割合は 4.2%（12/283 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は 4.5/100 人年であった（2.7.4-2.1.9.2 項）。

5.3.12.3. GELARC-0683C 試験

安全性解析対象集団全体での二次発がんの発現割合は R^2 併用群で 7.5%（38/507 名）、Rit 対照群で 9.5%（48/503 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R^2 併用群で 2.42/100 人年、Rit 対照群で 3.13/100 人年であった。このうち、浸潤性二次発がんの発現割合は R^2 併用群で 4.9%（25/507 名）、Rit 対照群で 5.4%（27/503 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R^2 併用群で 1.57/100 人年、Rit 対照群で 1.71/100 人年であった。浸潤性二次発がんのほとんどは固形癌であった。また、二次発がんのうち、非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）の発現割合は R^2 併用群で 2.6%（13/507 名）、Rit 対照群で 4.2%（21/503 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R^2 併用群で 0.81/100 人年、Rit 対照群で 1.34/100 人年であった。

日本人集団では、二次発がんとして R^2 併用群の 1 名に固形癌（胃癌及び胃腺癌）が発現し、Rit 対照群の 2 名に固形癌（それぞれ肺腺癌、肺扁平上皮癌第 3 期）が発現した（2.7.4-2.1.9.3 項）。

5.4. 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査、バイタルサイン、心電図所見、ECOG Performance Status、その他身体所見や B 症状に対して、併合解析は実施していない。

NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び GELARC-0683C 試験の個々の試験での臨床検査、バイタルサイン、身体所見の結果は 2.7.4-3 項及び 2.7.4-4 項を参照のこと。

5.5. 安全性に関するその他の事項

5.5.1. 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

MM、MDS、MCL 又は成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）の患者でレナリドミドの過量投与に対処した特定の経験はない。健康人を対象とした用量検討試験での最大投与量は単回投与試験で 400 mg、反復投与で 200 mg/日（100 mg を 1 日 2 回）であり、主な有害事象としてはそう痒症、蕁麻疹、発疹及び肝トランスアミナーゼ値上昇が報告された。心電図、血圧、脈拍数には臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床試験では用量制限毒性は多くの場合血液学的有害事象であるが、過量投与と血液学的有害事象は関係していなかった。過量投与の際は支持療法が薦められる。

NHL-007 試験の R^2 併用群の患者 1 名、NHL-008 試験の患者 1 名に偶発的な過量投与が有害事象として報告されているが、重篤とは判断されなかった。2 名とも 1 日に 2 回の治験薬投与が行われた（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1.1、Table 14.3.2.5.1、5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.4）。

レナリドミドの薬物乱用、離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.5.2. 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

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していない。レナリドミドは自動車運転及び機械操作に軽度又は中等度の影響を与える可能性がある。レナリドミドが投与された被験者で疲労、浮動性めまい、傾眠、回転性めまい、霧視が報告されているため、自動車運転及び機械操作の際には十分注意する必要がある。

5.5.3. 薬物相互作用

本一変申請に際し、新たな薬物相互作用は検討していない。

レナリドミドとリツキシマブの薬物相互作用はセルジーンでは検討されていない。しかしながら、これらの薬剤は代謝及び排泄経路が異なるため薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。レナリドミドは経口投与され、大部分は未変化体として腎臓から排泄される。一方、リツキシマブは静脈内投与され、一般的なタンパク質分解経路を介して排泄される。そのため、レナリドミドとリツキシマブの併用はそれぞれの薬剤の全身曝露に影響を与えないと考えられる。NHL-007 試験の臨床検査値でグレード 3 又は 4 のリンパ球減少（リツキシマブ単独療法で既知のオンターゲット毒性）の発現割合は R^2 併用群で 15.5%であり、Rit 単独群で 15.1%であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.4.3）ことからも、レナリドミドとリツキシマブに薬物相互作用がないことが示唆される。

5.5.4. 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下での安全性は、安全性解析対象集団全体及び FL 患者集団に対し、内因性要因と外因性要因に分けてサブグループ別の有害事象の発現割合を評価した。サブグループ解析の詳細は 2.7.4-5 項に示す。なお、MZL 患者では評価患者数が少なかったため、安全性のサブグループ解析を実施しなかった。

5.5.4.1. 内因性要因

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験でのすべての有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象の発現状況に対して、年齢（< 65 歳と≥ 65 歳）、性別（男性と女性）、人種（白人と白人以外［GELARC-0683C 試験では収集せず］）、Ann Arbor 病期（I-II と III-IV）、腎機能（ベースライン時のクレアチニンクリアランス［CrCl］、≥ 60 mL/min と < 60 mL/min）による影響を検討した。その結果、3 試験併合 R^2 併用群のほとんどのサブグループで全体集団の結果と同様の結果が得られた。ただし、一部のグレード 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象では、高年齢（≥ 65 歳）の患者で発現割合が高かった。また、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験では、ベースライン時の CrCl が< 60 mL/min の患者で≥ 60 mL/min の患者と比較してグレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが、腎機能障害患者（CrCl < 60 mL/min）の評価患者数は少なかったため、最終的な結論を導くことはできない（2.7.4-5.1 項）。

5.5.4.2. 外因性要因

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験でのすべての有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象の発現状況に対して、リンパ腫に対する過去の全身治療歴数（≤ 1 と> 1［GELARC-0683C 試験では該当せず］）、地域（米国、欧州、その他）による影響を評価した。そ

の結果、2 試験併合又は 3 試験併合 R^2 併用群のほとんどのサブグループで全体集団の結果と同様の結果が得られた（2.7.4-5.2 項）。

5.6. 安全性の結論

FL 又は MZL を対象とした大規模な多施設共同第 3 相（又は第 3b 相）試験である NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び GELARC-0683C 試験で、R^2 併用療法は新たな安全性上の問題は認められず、コントロール可能な安全性プロファイルを示した。NHL-007 試験及び NHL-008 試験で示された R^2 併用療法の治療効果と照らしても、本一変申請の効能・効果（再発又は難治性の B 細胞性 iNHL）に対する安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。R^2 併用療法の安全性プロファイルは上述の 3 試験でおおむね同様であり、レナリドミド及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとも大きな違いはなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。R^2 併用療法の主な臨床的に重要な有害事象は「好中球減少症」及び「皮膚反応」であったが、いずれも既知の事象であり、治験薬の休薬、減量又は対症療法によってコントロール可能、かつ可逆的であった。グレード 3 又は 4 の有害事象は「好中球減少症」を除きわずかであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は稀であり、NHL-007 試験では多くの患者（70.5%）が R^2 併用療法の投与を完了した。NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験で、対照群と比較して R^2 併用群で二次発がんのリスクが上昇する傾向は認められなかった。

以上、R^2 併用療法は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対して忍容可能な安全性プロファイルを示した。

5.7. その他の安全性情報

レナリドミドは日本、米国、欧州をはじめ多くの国々で MDS、MM の治療薬として、また、米国などいくつかの国では再発又は難治性の MCL の治療薬として、さらに日本では再発又は難治性の ATLL の治療薬として承認を取得している。

レナリドミドの最新の PSUR を 5.3.6.1 項に添付した。本報告の調査単位期間は 2016 年 12 月 27 日から 2017 年 12 月 26 日までであり、同時点でレナリドミドが投与された患者数は全世界で累計約 [redacted] 名である。当該期間に新たな安全性の懸念は認められていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患又は症状

B 細胞性 iNHL には、FL、MZL、CLL/SLL、LPL といったリンパ腫が含まれる。MZL はさらに、MALT リンパ腫、SMZL、及び NMZL の 3 つのリンパ腫に区別されている。FL、MZL、CLL/SLL、及び LPL が悪性リンパ腫全体に占める割合はそれぞれ約 13.5%～18.3%、約 6.0%～7.2%、約 1.4%～3.2%、約 0.2%であり（Chihara, 2014；Aoki, 2008）、B 細胞性 iNHL のおよそ 9 割を FL と MZL が占めると考えられる。

FL 及び MZL が大半を占める B 細胞性 iNHL は、臨床経過は緩徐であるが、長期的には寛解と再発を繰り返す特徴を有する。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになる。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、奏効持続期間、PFS、OS などは次第に悪化し（Alperovich, 2016；Johnson, 1995）、患者は治癒することなく、最終的に死に至る（Olszewski, 2013；Sarkozy, 2017）。

FL の国際予後指標である FLIPI（治療薬リツキシマブ時代以前の FL の予後予測モデル）での 5 年生存率は低リスクで 90.6%、中間リスクで 77.6%、高リスクで 52.5%であり、10 年生存率は低リスクで 70.7%、中間リスクで 50.9%、高リスクで 35.5%であった（Solal-Céligny, 2004）。また、FLIPI 2（リツキシマブ時代の FL の予後予測モデル）での 5 年生存率は低リスクで 98%、中間リスクで 88%、高リスクで 77%であった（Federico, 2009）。一方、MZL では、MALT リンパ腫の OS の中央値は 12.6 年、SMZL の OS の中央値は 8.6 年、NMZL の OS の中央値は 8.3 年であるとの報告がある（Olszewski, 2013）。

6.1.2. 現行の治療

再発又は難治性の FL に対するサルベージ療法として、リツキシマブの単独療法をはじめ、リツキシマブと様々な化学療法との併用療法が主流であるものの、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに FL は寛解と再発を繰り返す疾患であり、標準的と呼べる治療法は確立していない。また、多くの化学免疫療法の臨床試験で FL 患者の約 20%が治療後 2 年以内に再発することが確認されており（Casulo, 2015）、リツキシマブ主流の現代でも PFS の中央値は治療を重ねるにつれて短くなり、初期治療で 4.8 年、二次治療で 1.6 年、三次治療で 1.0 年、四次治療で 0.8 年、五次治療で 0.4 年との報告もある（Alperovich, 2016）。

一方、MZL では、その初期治療は亜型である MALT リンパ腫、SMZL、NMZL によって、さらに MALT リンパ腫では胃（gastric）と胃以外（non-gastric）によって異なるが、その後に再発した場合のサルベージ療法としては、亜型間で大きな違いはない。再発又は難治性の MZL に対する薬物療法によるサルベージ療法としては、FL と同様にリツキシマブ単独療法やリツキシマブと様々な化学療法との併用療法が実施されるが、やはりこれらの治療レジメンの優劣を明確に示す高いエビデンスは存在しておらず、標準的と呼べる治療法も確立していない。

このように、再発又は難治性の FL 及び MZL に対するサルベージ療法として、リツキシマブ主流の既存治療の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在しておらず、標準的治療法が確立していないことは当該疾患の医療上の大きな課題であり、FL 及び MZL をはじめとする再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対して、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を有する新たな治療法の開発が強く望まれている。

6.2. ベネフィット

NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び両試験併合解析に基づき、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法のベネフィットを以下に示す。

- NHL-007 試験で主要評価項目である PFS の中央値は R^2 併用群で 39.4 ヵ月、Rit 単独群で 14.1 ヵ月であり、R^2 併用群の PFS は Rit 単独群と比べて 2 年を超えて統計学的に有意に延長した（$p < 0.0001$）。両群での PFS イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.46［0.34～0.62］であり、R^2 併用群でのイベント発生のリスクが 54%減少した。また、NHL-007 試験の PFS の感度分析の結果も同様であり、PFS の主解析結果の頑健性が裏付けられた。なお、この Rit 単独群の結果は Rit 単独療法の既知のデータと同様であった（Coiffier, 2011；McLaughlin, 1998）。

- NHL-007 試験での副次評価項目である全奏効割合は R^2 併用群 77.5%、Rit 単独群 53.3%（$p < 0.0001$）、CR 割合は R^2 併用群 33.7%、Rit 単独群 18.3%（$p = 0.0010$）であり、奏効持続期間の中央値は R^2 併用群 36.6 ヵ月、Rit 単独群 21.7 ヵ月（$p = 0.0015$、ハザード比［95%信頼区間］：0.53［0.36～0.79］）であった。また、OS の評価ではデータカットオフ時点で発生した死亡イベント数は OS を評価する上で十分でなかったものの、Kaplan-Meier 曲線では R^2 併用群での OS が Rit 単独群よりも短くなる傾向はみられなかった。さらに、R^2 併用群での次のリンパ腫治療までの期間（ハザード比［95%信頼区間］：0.54［0.38～0.78］、$p = 0.0007$）及び次の抗リンパ腫化学療法までの期間（ハザード比［95%信頼区間］：0.50［0.32～0.78］、$p = 0.0017$）も Rit 単独群と比べて良好であり、R^2 併用群では Rit 単独群と比べて、予後不良とされる組織学的形質転換を示した患者も少なかった（R^2 併用群、Rit 単独群でそれぞれ 2 名、10 名で、形質転換後に死亡した患者はそれぞれ 1 名、6 名）。

- NHL-007 試験の PFS のサブグループ解析の結果、MZL 患者集団を除くほとんどのサブグループで ITT 集団全体と同様に R^2 併用群での良好な結果が得られた。MZL 患者集団では評価患者数が少なく（R^2 併用群 31 名、Rit 単独群 32 名）、R^2 併用群と Rit 単独群との間でベースライン時の疾患特性の予後因子の分布に群間差がみられ、R^2 併用群の方が Rit 単独群と比べて予後不良の傾向がみられたことから、両群間で PFS に差が認められなかったと考えられる。差が認められた予後因子で調整し、単変量／多変量解析を実施した結果、MZL 患者集団での PFS は全体集団と同様の結果を示した。なお、NHL-007 試験の MZL 患者集団での全奏効割合及び CR 割合は Rit 単独群と比べて R^2 併用群で高く、また、NHL-008 試験ではリツキシマブに難治性の MZL 患者でも全奏効割合及び奏効持続期間の結果は良好であった。

- NHL-007 試験の日本人集団でも、全体集団と同様に R^2 併用群での PFS は Rit 単独群と比べて良好であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.32［0.11～0.96］）。また、その他の全奏効割合をはじめとする副次評価項目でも日本人集団の R^2 併用群での有効性は Rit 単独群と比べて良好であった。

- NHL-008 試験の PFS、全奏効割合、完全奏効割合及び奏効持続期間の結果はいずれも NHL-007 試験と同様に良好であった。NHL-008 試験ではリツキシマブ難治性の患者も登録され、全身治療歴数が多かった患者も含まれた。

- NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び両試験併合のデータに対してサブグループ解析を実施した結果、既存治療に抵抗性の患者集団（リツキシマブ難治性、リツキシマブ及び化学療法の両方に難治性、早期再発の患者等）を含むいずれのサブグループでも R^2 併用療法の臨床的に意義のある良好な有効性が認められた。

以上、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL を対象としたランダム化第 3 相 NHL-007 試験で、R^2 併用療法は現在の既存治療法の 1 つである Rit 単独療法に対して臨床的に意義のある PFS の延長を示し、OS でも短くなる傾向を示さなかった。また、NHL-008 試験では、R^2 併用療法はより広範な FL 及び MZL の患者集団に対しても良好な有効性を示した。これらの試験結果を総合的に判断して、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R^2 併用療法は頑健かつ一貫した有効性を示していることから、当該併用療法は臨床的意義のある PFS の延長（長期的な病勢コントロール）をもたらすことができる、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢になりうると考えられる。

6.3. リスク

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験、及び 3 試験併合解析に基づき、日本人を含む B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法のリスクを以下に示す。

NHL-007 試験の安全性の結果のまとめ

- R^2 併用群の 176 名（日本人 18 名）、Rit 単独群の 180 名（日本人 18 名）に治験薬が投与された。レナリドミド／プラセボの投与期間の中央値は R^2 併用群で 11.19 ヵ月、Rit 単独群で 11.04 ヵ月、リツキシマブの投与期間の中央値は R^2 併用群で 4.63 ヵ月、Rit 単独群で 4.60 ヵ月であり、治験薬の投与を完了した患者の割合は R^2 併用群で 70.5%、Rit 単独群で 61.1%であった。また、日本人集団でのレナリドミド／プラセボの投与期間の中央値は R^2 併用群で 11.12 ヵ月、Rit 単独群で 11.20 ヵ月、リツキシマブの投与期間の中央値は R^2 併用群で 4.67 ヵ月、Rit 単独群で 4.67 ヵ月であり、治験薬の投与を完了した患者の割合は R^2 併用群で 61.1%、Rit 単独群で 83.3%であった。
- 有害事象は R^2 併用群及び Rit 単独群のほぼすべての患者に発現した（発現割合はそれぞれ 98.9%及び 96.1%）。R^2 併用群での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（102 名、58.0%）、「下痢」（55 名、31.3%）、「便秘」（46 名、26.1%）、「咳嗽」（40 名、22.7%）、「疲労」（38 名、21.6%）、「発熱」（37 名、21.0%）、「白血球減少症」（36 名、20.5%）であった。Rit 単独群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は、「好中球減少症」、「便秘」、「白血球減少症」、「貧血」、「血小板減少症」、「腫瘍フレア」であった。日本人集団の R^2 併用群（18 名）で、PT 別の主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は「注入に伴う反応」（13 名、72.2%）、「好中球減少症」（11 名、61.1%）、「便秘」（10 名、55.6%）、「下痢」、「発疹」、「上咽頭炎」（各 7 名、38.9%）、「斑状丘疹状皮疹」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」、「白血球数減少」、「白血球減少症」、「血小板減少症」（各 5 名、27.8%）であった。
- レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない有害事象は R^2 併用群の 90.3%、Rit 単独群の 65.6%に発現した。R^2 併用群での PT 別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（98 名、55.7%）、「白血球減少症」、「下痢」（各 34 名、19.3%）、「便秘」（28 名、15.9%）、「疲労」（26 名、14.8%）、「血小板減少症」（24 名、13.6%）、「貧血」（22 名、12.5%）、「腫瘍フレア」（19 名、10.8%）であった。これらの事象の発現割合はいずれも Rit 単独群と比べて 5%以上高かった。日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は「好中球減少症」（11 名、61.1%）、「便秘」（8 名、44.4%）、「発

疹」（6 名、33.3%）、「白血球減少症」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「白血球数減少」（各 5 名、27.8%）であった。

- グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 68.8%、Rit 単独群の 32.2%に発現した。R^2 併用群での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（88 名、50.0%）、「白血球減少症」（12 名、6.8%）であり、これらの事象の発現割合はいずれも Rit 単独群と比べて 5%以上高かった。日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「好中球減少症」（9 名、50.0%）、「リンパ球数減少」（3 名、16.7%）であった。
- 重篤な有害事象は R^2 併用群の 25.6%、Rit 単独群の 13.9%に発現した。R^2 併用群での PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は「肺炎」、「発熱性好中球減少症」（各 5 名、2.8%）、「肺塞栓症」（4 名、2.3%）であった。日本人集団の R^2 併用群（18 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「不整脈」、「上室性頻脈」、「腎盂腎炎」、「脊椎圧迫骨折」、「斑状丘疹状皮疹」が各 1 名（5.6%）のみに発現した。
- 死亡は R^2 併用群の 8.5%、Rit 単独群の 14.4%に認められ、その死因の多くは「リンパ腫、又はその合併症」であった。治験薬投与期間中の死亡は R^2 併用群の 1.1%、Rit 単独群の 1.1%に認められた。グレード 5 の有害事象は、R^2 併用群で「不整脈」、「心肺不全」が各 1 名（0.6%）、Rit 単独群で「全身健康状態低下」、「肺炎」が各 1 名（0.6%）に発現した。日本人集団では、R^2 併用群（18 名）の 1 名（5.6%）にグレード 5 の「不整脈」が発現した。
- レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は少なく、R^2 併用群の 8.5%、Rit 単独群の 5.0%に認められた。R^2 併用群で最も発現割合の高かったレナリドミドの投与中止に至った有害事象（PT）は「好中球減少症」（5 名、2.8%）であった。日本人集団の R^2 併用群（18 名）で PT 別のレナリドミドの投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」（2 名、11.1%）、「深部静脈血栓症」（1 名、5.6%）であった。
- 浸潤性二次発がんの発現割合は R^2 併用群で Rit 単独群と比べて低く、R^2 併用群で 1.7%（3/176 名）、Rit 単独群で 4.4%（8/180 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R^2 併用群で 0.74/100 人年、Rit 単独群で 1.97/100 人年であった。日本人集団では、二次発がんとして R^2 併用群の 1 名に固形癌（消化管のカルチノイド腫瘍）が発現し、Rit 単独群では認められなかった。
- 原疾患別の FL 又は MZL 患者での R^2 併用群の安全性プロファイルは全体集団での結果と同様の傾向であった。
- 注目すべき有害事象としての「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 58.0%及び 22.8%であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合はそれぞれ 50.0%及び 13.3%であったが、R^2 併用群で発現した「好中球減少症」は治験薬の休薬・減量又は対症療法により管理可能であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現までの期間の中央値は R^2 併用群で 14.2 週であり、回復までの期間の中央値は 9.0 日であった。好中球減少症により R^2 併用療法の投与中止に至った患者は 5 名（2.8%）であり、グレード 3 又は 4 の「発熱性好中球減少症」は R^2 併用群の 2.8%、Rit 単独群の 0.6%に認められた。また、日本人集団での注目すべき「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 61.1%及び 33.3%であり、注目すべきグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合はそれぞれ 50.0%及び 16.7%であった。
- 注目すべき有害事象としての「感染症」の発現割合は R^2 併用群で 62.5%、Rit 単独群で 48.9%であり、注目すべきグレード 3 又 4 の「感染症」の発現割合は R^2 併用群で

14.8%、Rit 単独群で 6.7%であった。両群の発現割合の差は「好中球減少症」の発現割合の差ほど大きくなかった。最も発現割合の高い PT 別の有害事象は「上気道感染」（R2 併用群 18.2%、Rit 単独群 12.8%）であった。注目すべきグレード 3 以上の「好中球減少症」を発現した患者のうち、「感染症」を併発した患者の割合は R2 併用群で 31.8%、Rit 単独群で 20.8%であった。しかしながら、R2 併用群で注目すべきグレード 5 の「感染症」は発現しなかった（Rit 単独群ではグレード 5 の「肺炎」が 1 名に発現した）。レナリドミド／プラセボの投与中止に至った注目すべき「感染症」は両群でそれぞれ 1 名に認められた。また、日本人集団での注目すべき「感染症」の発現割合は R2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 77.8%及び 61.1%であり、注目すべきグレード 3 又は 4 の「感染症」の発現割合はそれぞれ 5.6%及び 0.0%であった。

- 注目すべき有害事象としての「皮膚反応」は Rit 単独群と比べて R2 併用群で発現割合が高く、R2 併用群で 32.4%、Rit 単独群で 11.7%であった。また、注目すべきグレード 3 又は 4 の「皮膚反応」の発現割合は R2 併用群で 2.8%、Rit 単独群で 1.1%であった。注目すべきグレード 2 から 4 の「皮膚反応」の発現までの期間の中央値は両群ともに 3 週間以内であり、回復までの期間の中央値は R2 併用群で 16.0 日、Rit 単独群で 6.5 日であった。注目すべき「皮膚反応」は治験薬の休薬・減量又は対症療法（ステロイドの局所又は全身投与を含む）で管理可能であった。また、注目すべき「皮膚反応」を発現した患者でレナリドミドの休薬、減量は R2 併用群でそれぞれ 10.5%、5.3%に認められ、両群それぞれ 1 名で注目すべき「皮膚反応」により治験薬の投与を中止した。また、日本人集団での注目すべき「皮膚反応」の発現割合は R2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 72.2%及び 16.7%であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「皮膚反応」の発現割合はそれぞれ 11.1%及び 0.0%であった。
- NHL-007 試験での R2 併用療法の安全性プロファイルはレナリドミド及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルから予測及び管理可能であり、R2 併用療法の安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。また、日本人集団の R2 併用群で認められた有害事象の発現傾向は全体集団と同様であり、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

NHL-008 試験の安全性の結果のまとめ

- 寛解導入期では 222 名に治験薬が投与された。R2 併用寛解導入療法期間の中央値は 7.54 ヵ月であり、薬剤別ではレナリドミドの投与期間の中央値は 6.87 ヵ月、リツキシマブの投与期間の中央値は 7.41 ヵ月であった。
- 有害事象はほぼすべての患者に発現した（全体集団で 97.3%）。PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「疲労」（109 名、49.1%）、「好中球減少症」（87 名、39.2%）、「下痢」（74 名、33.3%）、「悪心」（65 名、29.3%）、「便秘」（62 名、27.9%）、「貧血」（46 名、20.7%）、「血小板減少症」（45 名、20.3%）であった。
- レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象は 89.6%に発現した。PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（83 名、37.4%）、「疲労」（77 名、34.7%）、「下痢」（39 名、17.6%）、「便秘」（38 名、17.1%）、「血小板減少症」、「悪心」（各 37 名、16.7%）、「そう痒症」（29 名、13.1%）、「貧血」（27 名、12.2%）であった。
- グレード 3 又は 4 の有害事象は 62.2%に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、「好中球減少症」（74 名、33.3%）、「血小板減少症」（17 名、7.7%）、「白血球減少症」（13 名、5.9%）であった。

- 重篤な有害事象は 29.3%に発現した。PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は「発熱性好中球減少症」、「急性腎障害」（各 7 名、3.2%）、「好中球減少症」、「基底細胞癌」、「脱水」、「高カルシウム血症」（各 5 名、2.3%）であった。
- 死亡は 9.5%（21 名）に認められた。グレード 5 の有害事象は 1.8%に認められ、PT 別のグレード 5 の有害事象は「敗血症」、「多臓器機能不全症候群」、「心肺停止」、「急性腎障害」であった。
- 有害事象のコントロールにはレナリドミドの用量調節が有用であった。レナリドミドの減量、休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 43.2%、48.6%であった。レナリドミドの投与中止、減量、休薬に至った最も発現割合の高い PT 別の有害事象は「好中球減少症」であり、その発現割合はそれぞれ 6.3%、21.6%、18.9%であった。
- 全体として、NHL-008 試験での R^2 併用療法の安全性プロファイルは NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験と類似していた。

GELARC-0683C 試験の安全性の結果のまとめ

- R^2 併用群の 507 名（日本人 20 名）、Rit 対照群の 503 名（日本人 14 名）に治験薬が投与された。治験薬投与期間の中央値は R^2 併用群で 27.8 ヵ月、Rit 対照群で 27.8 ヵ月であった。また、日本人集団での治験薬投与期間の中央値は R^2 併用群で 28.2 ヵ月、Rit 対照群で 27.6 ヵ月であった。
- 有害事象は R^2 併用群及び Rit 対照群のほぼすべての患者に発現した（発現割合はそれぞれ 100.0%及び 98.6%）。R^2 併用群での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「好中球減少症」（199 名、39.3%）、「下痢」（187 名、36.9%）、「便秘」（178 名、35.1%）、「発疹」（146 名、28.8%）、「無力症」（145 名、28.6%）、「疲労」（115 名、22.7%）、「咳嗽」（103 名、20.3%）であった。Rit 対照群での PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」（209 名、41.6%）、「好中球減少症」（182 名、36.2%）、「便秘」（167 名、33.2%）、「疲労」（147 名、29.2%）、「無力症」（140 名、27.8%）であった。日本人集団での PT 別の主な有害事象（発現患者数 5 名以上）は R^2 併用群（20 名）で「発疹」（18 名、90.0%）、「好中球減少症」（14 名、70.0%）、「注入に伴う反応」（13 名、65.0%）、「ウイルス性上気道感染」、「便秘」（各 12 名、60.0%）、「そう痒症」、「悪心」、「発熱」、「味覚異常」、「背部痛」（各 5 名、25.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「好中球減少症」（14 名、100.0%）、「便秘」（10 名、71.4%）、「脱毛症」（8 名、57.1%）、「注入に伴う反応」、「口内炎」、「味覚異常」（各 7 名、50.0%）、「悪心」、「白血球数減少」（各 6 名、42.9%）、「白血球減少症」、「貧血」、「末梢性感覚ニューロパチー」（各 5 名、35.7%）であった。
- レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象は R^2 併用群で 89.9%に発現した。R^2 併用群での PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（185 名、36.5%）、「便秘」（118 名、23.3%）、「発疹」（105 名、20.7%）、「下痢」（104 名、20.5%）、「無力症」（95 名、18.7%）、「疲労」（92 名、18.1%）、「悪心」（60 名、11.8%）であった。日本人集団の R^2 併用群（20 名）で、PT 別のレナリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「発疹」（16 名、80.0%）、「好中球減少症」（14 名、70.0%）、「便秘」（11 名、55.0%）、「味覚異常」（5 名、25.0%）、「そう痒症」、「白血球減少症」、「悪心」、「発熱」（各 4 名、20.0%）、「湿疹」、「ウイルス性上気道感染」（各 3 名、15.0%）であった。

- グレード 3 又は 4 の有害事象は R2 併用群の 67.1%、Rit 対照群の 55.3%に発現した。PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、R2 併用群で「好中球減少症」（194 名、38.3%）であり、Rit 対照群で「好中球減少症」（167 名、33.2%）、「白血球数減少」（31 名、6.2%）、「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」（各 30 名、6.0%）であった。臨床検査値に基づき好中球減少症を再集計した Post-Hoc 解析ではグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合は R2 併用群で 36.5%（185 名）、Rit 対照群で 52.3%（263 名）であった。日本人集団での PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現患者数 3 名以上）は R2 併用群（20 名）で「好中球減少症」（14 名、70.0%）であり、Rit 対照群（14 名）で「好中球減少症」（14 名、100.0%）、「白血球数減少」（6 名、42.9%）、「発熱性好中球減少症」（4 名、28.6%）、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」（各 3 名、21.4%）であった。
- 重篤な有害事象は R2 併用群の 34.9%、Rit 対照群の 29.2%に発現した。R2 併用群での PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は R2 併用群で「発熱」（13 名、2.6%）であり、Rit 対照群では「発熱性好中球減少症」（24 名、4.8%）であった。日本人集団では R2 併用群で 4 名、Rit 対照群で 5 名に重篤な有害事象が発現したが、2 名以上に発現した PT 別の事象はなかった。
- 死亡は R2 併用群（507 名）の 37 名（7.3%）、Rit 対照群（503 名）の 29 名（5.8%）で認められ、その死因の多くは「リンパ腫」であった。グレード 5 の有害事象として、R2 併用群で「腎不全」、「敗血症」、「肺塞栓症」、「心停止」、「大動脈瘤破裂」が各 1 名（0.2%）、Rit 対照群で「心筋梗塞」が 2 名（0.4%）、「大腸菌性敗血症」、「胸水」、「心臓死」、「肺の悪性新生物」が各 1 名（0.2%）に発現した。日本人集団では、治験薬投与期間中（最終投与後 28 日目まで）の死亡は R2 併用群（20 名）、Rit 対照群（14 名）のいずれでも認められず、治験薬最終投与後 29 日目以降に R2 併用群の 1 名が「リンパ腫」により死亡した。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は R2 併用群で 11.4%（58/507 名）、Rit 対照群で 3.2%（16/503 名）であり、日本人集団の R2 併用群で 0.0%（0/20 名）、Rit 対照群で 7.1%（1/14 名）であった。R2 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」（5 名、1.0%）であった。
- 浸潤性二次発がんの発現割合は R2 併用群で 4.9%（25/507 名）、Rit 対照群で 5.4%（27/503 名）であり、その 100 人年当たりの発現率は R2 併用群で 1.57/100 人年、Rit 対照群で 1.71/100 人年であった。日本人集団では、二次発がんとして R2 併用群の 1 名に固形癌（胃癌及び胃腺癌）が発現し、Rit 対照群の 2 名に固形癌（それぞれ肺腺癌、肺扁平上皮癌第 3 期）が発現した。
- 日本人集団の R2 併用群で認められた有害事象の発現傾向は全体集団と同様であり、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

2 試験併合 R2 併用群及び 3 試験併合 R2 併用群の安全性の結果のまとめ

- NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R2 併用群を併合した 2 試験併合 R2 併用群の安全性プロファイルは NHL-007 試験、NHL-008 試験の個々の安全性と類似していた。また、原疾患別の FL 及び MZL 患者での安全性プロファイルも全体集団と類似していた。
- NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合した 3 試験併合 R2 併用群の安全性プロファイルは NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C

試験の個々の安全性と類似していた。また、FL 患者での安全性プロファイルも全体集団と類似していた。

サブグループ別の安全性の結果のまとめ

- すべての有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に対するサブグループ解析の結果、ほとんどのサブグループで全体集団の結果と同様の結果が得られた。
- NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験では、ベースライン時の CrCl が< 60 mL/min の患者集団で≥ 60 mL/min の患者集団と比較してグレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが、腎機能障害患者（CrCl < 60 mL/min）の評価患者数は少なかったため、最終的な結論を導くことはできない。
- 3 試験全体で、≥ 65 歳の患者で< 65 歳の患者と比べてグレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった。

以上、FL 又は MZL を対象とした NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び GELARC-0683C 試験で、R^2 併用療法は新たな安全性上の問題は認められず、管理可能な安全性プロファイルを示した。R^2 併用療法の安全性プロファイルは上述の 3 試験でおおむね同様であり、レナリドミド及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとも大きな違いはなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。グレード 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、これらの事象は治験薬の減量又は休薬、あるいは対症療法によってコントロール可能であり、治験薬の中止に至った有害事象は稀であった。全体として、R^2 併用療法は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対して忍容可能な安全性プロファイルを示した。

6.4. ベネフィット・リスクの概括

FL 及び MZL が大半を占める B 細胞性 iNHL は、その臨床経過は緩徐であるが、長期的には寛解と再発を繰り返す。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになる。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、奏効持続期間、PFS、OS などは次第に悪化し、患者は治癒することなく、最終的に死に至る。

このような再発又は難治性の FL 及び MZL に対し、現在のサルベージ療法はリツキシマブの単独療法をはじめ、リツキシマブと様々な化学療法との併用療法が主流である。しかし、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに標準的と呼べる治療法は確立していない。このことは当該疾患の医療上の大きな課題であり、FL 及び MZL をはじめとする再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対して、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を有する新たな治療法の開発が強く望まれている。

上述したような医療実態下、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした第 3 相ランダム化試験である NHL-007 試験で、R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて PFS を統計学的有意に延長させた。R^2 併用療法では Rit 単独療法と比べて PFS の中央値が 2 年超延長し（それぞれ 39.4 ヵ月、14.1 ヵ月）、病勢進行／死亡のリスクが 54%減少した（ハザード比［95%信頼区間］：0.46［0.34～0.62］）。この PFS の臨床的意義のある延長は、予後不良の患者集団を含むいずれのサブグループでも一貫して認められ、MZL 患者でもベースライン時の予後不良因子の群間差の調整によって同様な結果が得られた。また、R^2 併用療法の OS も Rit 単独療法と比べて短くなる傾向を示さなかった。

また、NHL-007 試験には日本人患者も組み入れられたが、日本人集団でも全体集団と同様に R2 併用療法での PFS は Rit 単独療法と比べて良好であり（ハザード比［95%信頼区間］：0.32［0.11～0.96］）、結果の一貫性が認められ、その他の全奏効割合をはじめとする副次評価項目でも日本人集団での R2 併用療法での有効性は Rit 単独療法群と比べて良好であった。NHL-007 試験でみられた R2 併用療法の良好な有効性は、NHL-008 試験、及び NHL-007 試験と NHL-008 試験との併合解析の結果からも裏付けられた。R2 併用療法での全奏効割合は一貫して高く、これは予後不良、既存治療に抵抗性、又は治療歴数の多い患者群でも同様であった。NHL-007 試験はランダム化二重盲検比較対照デザインを用いた大規模かつ厳密な検証的臨床試験であり、また、NHL-008 試験はリツキシマブに難治性で治療歴の多い患者も含む広範な FL 及び MZL の患者集団を対象とした。したがって、これらの試験結果を総合的に判断すると、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R2 併用療法は頑健かつ一貫した有効性を示していることから、当該併用療法は臨床的意義のある PFS の延長（長期的な病勢コントロール）をもたらすことができる、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢になりうると考えられる。

また、NHL-007 試験（356 名）及び NHL-008 試験（222 名）の安全性評価では、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R2 併用療法の安全性はおおむねコントロール可能で、レナリドミド及びリツキシマブのそれぞれで確立しているプロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。日本人集団でも当該集団に特有の安全性の問題は認められなかった。R2 併用療法で認められた主な臨床的に重要な有害事象は「好中球減少症」及び「皮膚反応」であった。NHL-007 試験でのグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現までの期間の中央値は R2 併用療法で約 14 週、Rit 単独療法で約 12 週であった。NHL-007 試験の R2 併用療法で発現したグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」は可逆的であり（回復までの期間の中央値：9.0 日間）、「好中球減少症」の多くは治験薬の休薬、減量又は対症療法によってコントロール可能で治験薬の投与を完了することができ、投与中止した患者は 5 名（2.8%）のみであった。また、「皮膚反応」も治験薬の用量調節や対症療法でコントロール可能であった。NHL-007 試験ではいずれの群でもグレード 2～4 の「皮膚反応」の発現までの期間は投与開始後 3 週間以内であり、回復までの期間の中央値は R2 併用療法で 16.0 日、Rit 単独療法で 6.5 日であった。「皮膚反応」によって投与中止した患者は R2 併用療法、Rit 単独療法で各 1 名であった。

この安全性の結果は、未治療の FL 患者を対象とした GELARC-0683C 試験（1010 名）でも同様であった。NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験は対象患者や R2 併用療法の投与スケジュール（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では 12 サイクル、GELARC-0683C 試験では 18 サイクル）などが異なっていたが、R2 併用療法の一貫した安全性プロファイルが示され、新たな懸念は認められなかった。さらに、3 試験併合での安全性のサブグループ解析でも、R2 併用療法の安全性は全体集団の結果とおおむね一致しており、原疾患別（FL 患者、MZL 患者）でも大きな違いはなかった。

6.5. 全体の結論

再発又は難治性の FL 及び MZL に対し、現在のサルベージ療法はリツキシマブの単独療法をはじめ、リツキシマブと様々な化学療法との併用療法が主流である。しかし、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに標準的と呼べる治療法は確立していない。

未だ標準的治療法が確立していない再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R2 併用療法は既存の治療選択肢の 1 つである Rit 単独療法と比べて、臨床的意義のある、かつ統計学的に有意な PFS の延長をもたらすとともに、OS、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間などの重要な副次評価項目でも良好な結果が認められ、良好なベネフィット・リスク比を示した。また、安全性でも再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R2 併用療法の安全性はおおむねコントロール可能で、レナリドミ

ド及びリツキシマブのそれぞれで確立しているプロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。さらに、日本人集団でも全体集団と同様に良好な有効性を示すとともに、安全性でも日本人特有の問題は認められなかった。

以上、R^{2}併用療法は、日本人を含む再発又は難治性のB細胞性iNHL患者にとって、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすとともに、安全性も忍容可能な範囲内であり、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢となり得ると考えられる。

7. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版株式会社; 2018.

押味和夫 監修. WHO 分類第 4 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 中外医学社; 2009.

医療用医薬品添付文書「リツキサン®点滴静注 100 mg/500 mg」2018 年 6 月改訂（第 23 版）.

Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, et al. Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era [abstract]. Blood. 58th ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22):Abstract 2955.

Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58(3):174-82.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014;164(4):536-45.

Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011;12(8):773-84.

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(4):694-704.

Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. J Clin Oncol. 2000;18(17):3135-43.

Domingo-Domènech E, González-Barca E, Estany C, Sureda A, Besalduch J, Fernández de Sevilla A. Combined treatment with anti-CD20 (rituximab) and CHOP in relapsed advanced-stage follicular lymphomas. Haematologica. 2002;87(11):1229-30.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. FDA/CDER/CBER. [Internet] May 2007 [cited 2018 Nov 30]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf.

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004;104(10):3064-71.

Fowler NH, Neelapu SS, Hagemeister FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, et al. Lenalidomide and rituximab for untreated indolent lymphoma: final results of a phase II study [abstract]. Blood. 54th ASH Annual Meeting Abstracts. 2012;120(21):Abstract 901.

Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2009;27(8):1202-8.

Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. volume 1. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2015.

Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347(2):89-94.

Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. J Clin Oncol. 1995;13(1):140-7.

Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. Leukemia. 2015;29(3):668-76.

Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood. 2016;127(17):2055-63.

Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol. 2012;30(15 Suppl May 20):Abstract 8000.

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998;16(8):2825-33.

Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-cell lymphomas, V.1.2019 [internet]; 2018 [cited 2018 Dec 19] Available from: https://www.nccn.org.

Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer. 2013;119(3):629-38.

Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1999;10(6):655-61.

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin’s lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-9.

Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(1):57-66.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3383-9.

Sarkozy C, Link B, Ghesquieres H, Maurer M, Nicolas-Virelizier E, Thompson C, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts [abstract]. Hematol Oncol. 14th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. 2017;35(S2):Abstract 16.

Smith SM. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:561-7.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. revised 4th ed. Lyon: IARC;2017.

The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89(11):3909-18.

Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood. 2017;130(12):1409-17.

Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. Blood. 2016;127(17):2064-71.

Traverse-Glehen A, Bertoni F, Thieblemont C, Zucca E, Coiffier B, Berger F, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. Oncology (Williston Park). 2012;26(1):92-9, 103-4.

van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin’s lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010;28(17):2853-8.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(32):5404-9.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(10):2453-63.

Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:426-32.