1. 背景及び概観

今回の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請に際し、レナリドミドの新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1. 背景及び概観

今回の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請に際し、レナリドミドの新たな臨床薬理試験は実施していない。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 5
1. 背景及び概観 7
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1. NHL-007 試験［評価資料］ 10
2.1.1. 試験計画の概要 10
2.1.2. 重要な試験デザインの特徴 11
2.1.2.1. 対象患者 11
2.1.2.2. 比較対照 12
2.1.2.3. 用法・用量 12
2.1.2.4. 有効性の評価項目 12
2.1.2.5. 対象患者数 14
2.1.2.6. 解析手法 14
2.1.3. 試験成績 15
2.1.3.1. 患者背景 15
2.1.3.2. 有効性の結果 15
2.2. NHL-008 試験［参考資料］ 23
2.2.1. 試験計画の概要 23
2.2.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果） 24
2.3. GELARC-0683C 試験［参考資料］ 26
2.3.1. 試験計画の概要 26
2.3.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果） 27
2.4. NHL-001 試験［参考資料］ 29
2.4.1. 試験計画の概要 29
2.4.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果） 29
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 31
3.1. 試験対象集団 31
3.1.1. 解析対象集団 31
3.1.2. 患者の内訳 32
3.1.3. 治験薬投与期間 33
3.1.4. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 34
3.1.4.1. リンパ腫の治療歴 40

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 41
3.2.1. 奏効割合 45
3.2.1.1. 全奏効割合 45
3.2.1.2. 完全奏効割合 45
3.2.1.3. 奏効持続期間 45
3.2.2. 12 ヵ月無増悪生存率 46
3.3. 部分集団における結果の比較 46
3.3.1. 全奏効割合のサブグループ解析 46
3.3.2. 完全奏効割合のサブグループ解析 48
3.4. 各試験の比較及び部分集団の結果の結論 50
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
4.1. NHL-007 試験でのレナリドミドの用法・用量の設定根拠 52
4.2. 今回の一変申請での推奨用法・用量の決定 53
5. 効果の持続、耐薬性 54
6. 有効性の結論 55

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 5
Table 2: 有効性評価対象試験 7
Table 3: 再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対するレナリドミド + リツキシマブ併用療法の有効性評価の臨床データパッケージ 8
Table 4: 主な選択・除外基準［NHL-007 試験］ 11
Table 5: 有効性評価項目の定義［NHL-007 試験］ 13
Table 6: 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（PET スキャンを除く） 13
Table 7: 1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準 14
Table 8: NHL-007 試験の有効性の結果の概要 16
Table 9: 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］ 18
Table 10: IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 20
Table 11: 全生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 21
Table 12: NHL-008 試験の寛解導入期での有効性の結果の概要 25
Table 13: IWGRC 1999 に基づく寛解導入期での奏効割合（治験責任医師判定、IEE 集団）［NHL-008 試験］ 26
Table 14: GELARC-0683C 試験の有効性の結果の概要 28
Table 15: NHL-001 試験の有効性の結果の概要 30
Table 16: 患者の内訳（FAS 集団） 32
Table 17: 患者の内訳（FAS 集団、FL 患者） 32
Table 18: 患者の内訳（FAS 集団、MZL 患者） 33
Table 19: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団） 33
Table 20: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団、FL 患者） 34
Table 21: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団、MZL 患者） 34
Table 22: 患者背景（FAS 集団） 35
Table 23: 患者背景（FAS 集団、FL 患者） 35
Table 24: 患者背景（FAS 集団、MZL 患者） 36
Table 25: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団） 37
Table 26: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団、FL 患者） 38
Table 27: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団、MZL 患者） 39
Table 28: リンパ腫の治療歴（FAS 集団） 40
Table 29: リンパ腫の治療歴（FAS 集団、FL 患者） 40

Table 30: リンパ腫の治療歴（FAS 集団、MZL 患者）.....41
Table 31: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団）.....42
Table 32: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、FL 患者）.....42
Table 33: IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、MZL 患者）.....43
Table 34: MZL のサブタイプ別の IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、MZL 患者）.....44

LIST OF FIGURES

Figure 1: 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］.....19
Figure 2: 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］.....19
Figure 3: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］.....22
Figure 4: 全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団）.....47
Figure 5: 全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団、FL 患者）.....48
Figure 6: 完全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団）.....49
Figure 7: 完全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団、FL 患者）.....50

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
CALGB	Cancer and Leukemia Group B がん・白血球グループ B
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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
CT	Computed tomography コンピュータ断層撮影法
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
FDG	Fluorodeoxyglucose フルオロデオキシグルコース
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
IEE	Induction efficacy evaluable 寛解導入期の有効性評価可能
IITT	Induction intent-to-treat 寛解導入期の治療しようとした全患者
iNHL	Indolent non-Hodgkin's lymphoma 低悪性度非ホジキンリンパ腫
IRC	Independent Review Committee 独立審査委員会
ISE	Integrated Summary of Efficacy 総合有効性概要
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
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
MRI	Magnetic resonance imaging 磁気共鳴映像法
MZL	Marginal zone lymphoma 辺縁帯リンパ腫
NE	Not estimable 推定不可
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
PD	Progressive disease 病勢進行
PET	Positron emission tomography ポジトロン放出断層撮影法
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PFS2	Progression-free survival on the next antilymphoma treatment 次のリンパ腫治療開始後の PFS
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
QoL	Quality of life 生活の質
R^2	Lenalidomide plus rituximab レナリドミド + リツキシマブ
R-B	Rituximab plus bendamustine リツキシマブ + bendamustine
R-CHOP	Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone リツキシマブ + cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone
R-CVP	Rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone リツキシマブ + cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone
SD	Stable disease 病勢安定
SLL	Small lymphocytic lymphoma 小リンパ球性リンパ腫

略号	定義
SMZL	Splenic marginal zone lymphoma 脾辺縁帯リンパ腫
SPD	Sum of the products of the greatest diamteres 標的病変の二方向積和
tFL	Transformed follicular lymphoma 組織学的に進展した濾胞性リンパ腫
TLS	Tumour lysis syndrome 腫瘍崩壊症候群
TTF	Time to treatment failure 治療成功期間

1. 背景及び概観

レナリドミドは「多発性骨髄腫」、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」及び「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として国内で既に承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）でのレナリドミドの効能・効果は「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」である。また、当該効能・効果に対しては、レナリドミドはリツキシマブとの併用で投与され、その用法・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。」とした。

本一変申請で提出する有効性評価対象試験を Table 2 に示す。

Table 2: 有効性評価対象試験

試験	実施地域	試験内容
NHL-007 試験 （評価資料）	国際共同 （日本を含む）	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブの有効性及び安全性をリツキシマブ＋プラセボと比較する第 3 相二重盲検ランダム化比較試験
NHL-008 試験 ［寛解導入期のみ］ （参考資料）	海外	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ併用療法による寛解導入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の有効性及び安全性をリツキシマブ単独維持療法と比較する第 3b 相ランダム化オープンラベル試験
GELARC-0683C 試験 （参考資料）	国際共同 （日本を含む）	未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ併用療法の安全性及び有効性をリツキシマブ＋化学療法と比較する第 3 相ランダム化オープンラベル試験
NHL-001 試験 （参考資料）	海外	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド単独の有効性及び安全性を検討する第 2 相単群オープンラベル試験

再発又は難治性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法）の有効性を検討した臨床試験として、国際共同第 3 相試験（CC-5013-NHL-007 試験、以下 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 iNHL 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リツキシマブ＋プラセボ（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 を含む患者を対象に R^2 併用療法の有効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、対象が未治療の濾胞性リンパ腫（FL）患者であるものの、R^2 併用療法の有効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を検討した海外第 2 相試験（CC-5013-NHL-001 試験、以下 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。

有効性の臨床データパッケージの概略を Table 3 に示す。

なお、本一変申請に先立ち [redacted]試験を有効性及び安全性を評価するための評価資料とする[redacted]の適切性を確認するべく、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[redacted]）を実施した。その結果、PMDA からは「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」との意見を得ている。

Table 3: 再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対するレナリドミド + リツキシマブ併用療法の有効性評価の臨床データパッケージ

	再発又は難治性のiNHL		未治療のFL	再発又は難治性のiNHL
	NHL-007試験	**NHL-008試験**	**GELARC-0683C試験**	**NHL-001試験**
添付資料番号	5.3.5.1.1（評価資料）	5.3.5.1.2（参考資料）	5.3.5.1.3（参考資料）	5.3.5.2.1（参考資料）
治験依頼者	Celgene	Celgene	Celgene/LYSARC	Celgene
開発相	3	3b	3	2
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検	海外、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	国際共同、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	海外、多施設共同、単群、オープンラベル
対象患者	全身治療歴を有し、治療を要するGrade 1～ 3aのFL又はMZL	治療歴を有し、治療を要するGrade 1～3bのFL、tFL、MZL又はMCL	全身治療歴のないGrade 1～3aのFL	治療歴を有し、治療を要するGrade 1～2のFL、MZL、SLL、LPL
用法・用量	**R²併用群** レナリドミド：1サイクルを28日間とし、20 mgをサイクル1～12の各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与する リツキシマブ：1サイクルを28日間とし、375 mg/m²をサイクル1では1、8、15及び22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する（計8回） **Rit単独群** プラセボ：1サイクルを28日間とし、サイクル1～12の各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与する リツキシマブ：1サイクルを28日間とし、375 mg/m²をサイクル1では1、8、15及び22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する（計8回）	**寛解導入期（全患者）** レナリドミド：1サイクルを28日間とし、20 mgをサイクル1～12の各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与する リツキシマブ：1サイクルを28日間とし、375 mg/m²をサイクル1の1、8、15、22日目、サイクル3、5、7、9、11の各1日目に静脈内投与する（計9回） **維持療法期：** **A群（被験群）** レナリドミド：1サイクルを28日間とし、10 mgをサイクル13～30の各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与する リツキシマブ：1サイクルを28日間とし、375 mg/m²をサイクル13、15、17、19、21、23、25、27、29の各1日目に静脈内投与する なお、18サイクル終了後は病勢進行まで、治験責任医師及び患者の判断で、1サイクルを28日間とし、レナリドミド10 mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与できることとした	**R² 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/m² 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/m² 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	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）

	再発又は難治性のiNHL		未治療のFL	再発又は難治性のiNHL
	NHL-007試験	**NHL-008試験**	**GELARC-0683C試験**	**NHL-001試験**
		B群（対照群） リツキシマブ：375 mg/m^{2}をサイクル13、15、17、19、21、23、25、27、29の各1日目に静脈内投与する	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	
計画/登録数	350/358名（日本人36名） （FL Grade 1～3a：295名、MZL：63名） R^{2}併用群：178名、Rit単独群：180名	500/[redacted]名[a] （FL Grade 1～3a：186名、MZL：46名、FL Grade 3b/tFL/MCL [redacted]名）[b]	1000/1030名（日本人34名） R^{2}併用群：513名、Rit対照群：517名	40/43名 （FL Grade 1～2：22名、SLL：18名、MZL：3名）
主要評価項目	PFS	主解析：PFS 中間解析：寛解導入期の全奏効割合	120週時点の完全奏効割合 PFS	全奏効割合
試験期間	2013年11月1日～継続中 （データカットオフ日：2018年6月22日）	2014年9月8日～継続中 （データカットオフ日：2017年5月1日）	2011年12月30日～継続中 （データカットオフ日：2017年5月31日）	2005年8月15日～2008年4月18日

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FL = 濾胞性リンパ腫；iNHL = 低悪性度非ホジキンリンパ腫；LPL = リンパ形質細胞性リンパ腫；MCL = マントル細胞リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分寛解；R^2 = レナリドミド + リツキシマブ；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] 寛解導入期の中間解析のための 2017 年 5 月 1 日データカットオフ時点（登録継続中）

[b] 本申請では Grade 1～3a の FL 及び MZL 患者のデータのみ使用

2. 個々の試験結果の要約

本項では、再発又は難治性の iNHL を対象とした R^2 併用療法の NHL-007 試験及び NHL-008 試験、未治療の FL を対象とした R^2 併用療法の GELARC-0683C 試験、及び再発又は難治性の iNHL を対象としたレナリドミド単独療法の NHL-001 試験の概要及び主要な有効性の結果を個々の試験ごとに示す。各試験の詳細な結果は治験総括報告書を参照のこと。

各試験のデータカットオフ日は以下のとおりである。

試験名	データカットオフ日	解析内容
NHL-007 試験	2018 年 6 月 22 日	主要評価項目に対する最終解析
NHL-008 試験	2017 年 5 月 1 日	寛解導入期のみのデータに対する中間解析
GELARC-0683C 試験	2017 年 5 月 31 日	完全奏効（CR/CRu）割合の最終解析及び PFS の中間解析
NHL-001 試験	2008 年 4 月 18 日	試験終了後の最終解析

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；PFS = 無増悪生存期間

また、iNHL に対する各試験の有効性の効果判定規準及び評価判定者は以下のとおりである。NHL-007 試験では他の 3 試験と異なり、効果判定規準として 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 2007）を用いたが、これは米国食品医薬品局（FDA）からの助言に基づくものであった。また、他試験で IWGRC 1999 を用いていることを考慮し、NHL-007 試験でも IWGRC 1999 による効果判定を探索的に実施した。

試験名	効果判定規準	評価判定者
NHL-007 試験	IWGRC 2007（PET なし）	中央判定及び治験責任医師判定
	IWGRC 1999	中央判定
NHL-008 試験	IWGRC 1999	治験責任医師判定
GELARC-0683C 試験	IWGRC 1999	中央判定及び治験責任医師判定
NHL-001 試験	IWGRC 1999	治験責任医師判定

IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；PET = ポジトロン放出断層撮影法

2.1. NHL-007 試験［評価資料］

2.1.1. 試験計画の概要

本試験は、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者（FL［Grade 1、2、3a］又は辺縁帯リンパ腫［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、レナリドミド + リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法；R^2 併用群）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；Rit 単独群）と比較した。当該試験には日本からも参加した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期で構成され、スクリーニング期で適格性が確認された患者は治験薬投与期に移行し R^2 併用群又は Rit 単独群に 1：1 にランダム割付けされた。ランダム化の際には、ベースライン時の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）、iNHL の疾患別（FL、MZL）で層別割付けした。治験薬投与期での各群の治験薬の用法・用量は以下のとおりであった。

- R^2 併用群
  - 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。

  - 1 サイクルを 28 日間とし、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 日目に静脈内投与する。

- Rit 単独群
  - 1 サイクルを 28 日間とし、プラセボ（レナリドミドと外観が同じカプセル）を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。
  - 1 サイクルを 28 日間とし、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 日目に静脈内投与する。

本試験での有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、副次評価項目として全奏効割合、完全寛解（CR）割合、全生存期間（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）、次のリンパ腫治療までの期間を評価した。治療効果は独立審査委員会（IRC）が IWGRC 2007（Cheson, 2007）（ただし、ポジトロン放出断層撮影法［PET］を除く）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。

2.1.2. 重要な試験デザインの特徴

2.1.2.1. 対象患者

NHL-007 試験は、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象としており、具体的には FL（Grade 1、2、3a）又は MZL で、リンパ腫に対する全身治療歴があり、全身療法に難治性又は全身療法後に再発した患者とした。全身療法には化学療法、免疫療法、又は化学免疫療法が含まれ、かつ、リツキシマブが 2 回以上投与され、リツキシマブ感受性（過去のリツキシマブ療法に部分寛解［PR］以上の奏効を示し、病勢進行［PD］までの期間が最終投与後 6 ヵ月以上）であることを必須とした。

iNHL のほとんどを FL と MZL が占め、再発又は難治性の FL 及び MZL に対する治療体系は両疾患で類似していることから、本試験で FL と MZL の患者を対象としたことは適切であると考える。

NHL-007 試験の主な選択・除外基準を Table 4 に示す。

Table 4: 主な選択・除外基準［NHL-007 試験］

主な選択基準	年齢 18 歳以上
	組織学的に辺縁帯リンパ腫（MZL）又は Grade 1、2 又は 3a の濾胞性リンパ腫（FL）（フローサイトメトリ又は組織化学的検査により CD20 陽性）が確認された患者
	1 種類以上の全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有し、（治験実施計画書の Amendment 3 以降は）リツキシマブの投与を少なくとも 2 回受けている患者
	全身療法による治療後に再発、難治性又は病勢進行が確認されている患者であり、またリツキシマブに難治性ではない
	米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0、1、又は 2 の患者
主な除外基準	組織学的又は臨床的に FL 及び MZL 以外の形質転換型リンパ腫であることが確認された患者
	Grade 3b の FL 患者
	サイクル 1 の 1 日目の投与前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド薬を使用した患者。ただし、この 1 週間の投与量が prednisone/prednisolone の 20 mg/日以下と等力価である場合は登録可
	サイクル 1 の 1 日目の投与前 28 日以内に全身療法又は以下を使用した患者 ・サイクル 1 の 1 日目の投与前 8 週間以内に抗体医薬品を使用 ・サイクル 1 の 1 日目の投与前 6 ヵ月以内に放射免疫療法を使用

2.1.2.2. 比較対照

NHL-007 試験では Rit 単独療法を対照群として設定した。リツキシマブは再発又は難治性の iNHL や 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」を効能・効果として 2003 年に承認されている。また、現在の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインや造血器腫瘍診療ガイドラインのいずれでも、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 Rit 単独療法は推奨されており、他の治療法が Rit 単独療法よりも有効であることを示す高いエビデンスもないことから、当該 Rit 単独療法を対照群として設定したことは適切と考える。

また、NHL-007 試験でのリツキシマブの用法・用量は、国内外での承認用法・用量（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注。最大投与回数は 8 回）及び文献報告（Coiffier, 2011；Hainsworth, 2002；Ghielmini, 2004；Piro, 1999）に基づき、以下のとおり設定した。

- 1 サイクルを 28 日間とし、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 日目に静脈内投与する。

2.1.2.3. 用法・用量

NHL-007 試験でのレナリドミドの用法・用量は「1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）」と設定し、リツキシマブとの併用で投与することとした（リツキシマブの用法・用量は上述の比較対照である Rit 単独療法と同じ）。

リツキシマブと併用する際のレナリドミドの用法・用法は、レナリドミドの非臨床試験成績、レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性、及び臨床試験成績の報告に基づき設定した。特に、再発又は難治性の iNHL に対するレナリドミドとリツキシマブ併用の臨床試験としては、NHL-007 試験計画当時、医師主導試験での成績（Dutia, 2010）や Cancer and Leukemia Group B（CALGB）が実施した試験の成績（Leonard, 2012）が報告されており、いずれの報告でも高い有効性と忍容可能な安全性が示された。

2.1.2.4. 有効性の評価項目

NHL-007 試験の主要評価項目は、IWGRC 2007（Cheson, 2007）を用いた IRC での中央判定による PFS とし、PFS の定義は「ランダム割付けから病勢進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」とした。ただし、PET 所見は iNHL での治療効果の指標として十分に確立されていないことから評価判定に含めないこととし、胃の粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（胃 MALT リンパ腫）の治療効果及び病勢進行の評価では、コンピュータ断層撮影法（CT）／磁気共鳴映像法（MRI）所見、臨床データのほかに内視鏡検査も実施した。

FL や MZL などの iNHL は、再発を繰り返し、その治療過程で次第に治療効果、奏効の質、PFS、OS が悪化していく難治性疾患であり、未だ標準的治療法も確立していない。このような病態を考慮すると、PFS が延長することは再発（病勢進行）することなく生存している期間が延長することを意味しており、長期にわたって疾患をコントロールし、その進行、さらには死亡を遅らせるという臨床的意義を有する。したがって、有効性の主要評価項目として PFS を設定したことは適切と考えられる。

また、副次評価項目として、全奏効割合、OS、奏効持続期間などを評価した。

各有効性の評価項目の定義を Table 5 に、IWGRC 2007（PET 所見を除く）を Table 6 に示す。

Table 5: 有効性評価項目の定義［NHL-007 試験］

評価項目		定義
主要評価項目	PFS	ランダム割付けから病勢進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間
副次評価項目	全奏効割合	CR 又は PR の奏効を示した患者の割合
	CR 割合	CR を示した患者の割合
	OS	ランダム割付けからあらゆる原因による死亡までの期間
	奏効持続期間	PR 以上の奏効を示した患者での奏効の起点から病勢進行又はあらゆる原因による死亡までの期間
	CR 持続期間	CR を示した患者での CR の起点から病勢進行又はあらゆる原因による死亡までの期間
	持続的 CR 割合	CR が 1 年以上持続した患者の割合
	次のリンパ腫治療までの期間	ランダム割付けから新たなリンパ腫治療（化学療法、放射線療法、放射線免疫療法又は免疫療法を含む）の開始までの期間
	EFS	ランダム割付けから病勢進行、再発、新たなリンパ腫治療（化学療法、放射線療法又は免疫療法）の実施又はあらゆる原因による死亡までの期間
探索的評価項目	FL 患者での CR/CRu 割合	IWGRC 1999 に基づき CR 又は CRu を示した FL 患者の割合
	TTF	ランダム割付けから有害事象、病勢進行、再発又は死亡を含むあらゆる理由による治験実施計画書で規定した治療の早期中止（休薬を含まない）までの期間
	PFS2	ランダム割付けから次のリンパ腫治療開始後の病勢進行又はあらゆる原因による死亡まで、若しくはランダム割付けから 3 回目のリンパ腫治療開始までのいずれか早い時点までの期間
	次の抗リンパ腫化学療法までの期間	ランダム割付けからリンパ腫に対する次の化学療法開始までの期間
	次のリンパ腫治療での全奏効割合	次のリンパ腫治療が実施された患者で、次のリンパ腫治療に対して PR 以上の奏効を示した患者の割合
	組織学的形質転換	腫瘍部位内での大型リンパ腫細胞のびまん性領域の出現
	健康関連 QoL	EORTC QLQ-C30（version 3）及び EQ-5D-3L

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；EFS = 無イベント生存期間；EORTC QLQ = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire；EQ-5D-3L = EuroQol Group's questionnaire 5 dimensions, 3 level version；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；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分寛解；QoL = 生活の質；TTF = 治療成功期間

Table 6: 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（PET スキャンを除く）

治療効果	定義	リンパ節腫瘤 [a]	脾臓、肝臓	骨髄
完全寛解（CR）	全病変の消失	CT 又は MRI で正常サイズにまで縮小	触知不可、結節は消失	再生検で浸潤消失；不確定の場合、免疫組織化学染色で陰性
部分寛解（PR）	測定可能病変の縮小、新病変なし	大きい順に最大 6 個までの測定可能な SPD が 50%以上縮小；他のリンパ節のサイズに増大なし	小結節（1 つの場合は最大横径）の SPD が 50%以上縮小；肝臓又は脾臓のサイズに増大なし	治療前に陽性の場合は問わない；細胞型は特定する
病勢安定（SD）	CR/PR 又は PD の定義を満たさない	CT 又は MRI 上で新病変なし；CT 又は MRI で治療前の病変のサイズに変化なし		
再発又は病勢進行（PD）	新病変又は以前の病変が最も縮小したところから 50%以上増大	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新病変の出現； 以前の小結節の SPD が最も縮小したところから 50%以上増大； 以前短径で 10 mm を超えるリンパ節のいずれか 1 つの最大径が 50%以上増大	以前の病変の SPD が最も縮小したところから 50%を超える増大	新病変又は再発

CT = コンピュータ断層撮影法；MRI = 磁気共鳴映像法；SPD = 標的病変の二方向積和

[a] 測定可能な節外性病変は結節性疾患と評価する

Source: Cheson, 2007

また、本試験では探索的に IWGRC 1999 に基づく有効性評価も実施した。IWGRC 1999（Table 7、Cheson, 1999）と IWGRC 2007（Cheson, 2007）（PET 所見を除く）の主な違いを以下に示す。

- 節外性病変は IWGRC 1999 では測定可能病変に含めず、IWGRC 2007 では測定可能病変に含める。
- IWGRC 2007 では治療効果判定に PET スキャンを含める。ベースライン時にフルオロデオキシグルコース集積が高度（FDG-avid）又は PET 陽性の患者ではベースライン後の PET が陰性の場合、CT スキャン所見にかかわらず、CR を達成したとみなす。（ただし、NHL-007 試験では PET 所見を除く）
- IWGRC 1999 では治療効果として未確定完全寛解（CRu）のカテゴリーがあるが、IWGRC 2007 には CRu のカテゴリーはない。IWGRC 1999 での CRu は、残存リンパ節が標的病変の二方向積和（SPD）でベースライン時のリンパ節腫瘤の 75%未満の場合、又はリンパ節は正常化したが骨髄は不確定な場合と定義される。

Table 7: 1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準

治療効果	身体検査	リンパ節	リンパ節腫瘤	骨髄
完全寛解（CR）	正常	正常	正常	正常
未確定完全寛解（CRu）	正常	正常	正常	不確定
	正常	正常	75%超の縮小	正常又は不確定
部分寛解（PR）	正常	正常	正常	陽性
	正常	50%以上の縮小	50%以上の縮小	問わない
	肝臓／脾臓の縮小	50%以上の縮小	50%以上の縮小	問わない
病勢安定（SD）	PR ほど顕著ではないが、PD でも再発でもない			
再発又は病勢進行（PD）	肝臓／脾臓の肥大；新病変	新病変又は増加	新病変又は増加	再出現

Source：Cheson, 1999

2.1.2.5. 対象患者数

NHL-007 試験の目標患者数は計 350 名（1 群 175 名）とした。主要評価項目である PFS（中央値）を R^2 併用療法で 17.6 ヵ月、Rit 単独療法で 11 ヵ月と仮定し（ハザード比は 0.625）、検出力 90%、片側有意水準 0.025 と設定したとき、PFS のイベントとして計 193 イベントが必要と推定された。本試験での予測される登録率、年間離脱率（5%）を考慮し、目標患者数を計 350 名と設定した。

2.1.2.6. 解析手法

NHL-007 試験での有効性の主解析対象集団は Intent-to-treat（ITT）集団とし、modified ITT（mITT）集団に基づく解析も実施した。

主要評価項目である PFS では、PFS イベント（病勢進行／死亡）が約 193 件発生した時点（2018 年 6 月 22 日）でデータをカットオフして有効性の主解析を実施した。また、主解析に必要な PFS イベント（193 件）の 50%（96 件の PFS イベント）が得られた時点で、無益性のみを判断する中間解析を行った。

PFS の解析では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95%信頼区間を推定し、stratified log-rank 検定を用いて群間比較した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその両側 95%信頼区間を推定した。

有効性の副次評価項目として、全奏効割合、CR 割合、持続的 CR 割合では患者数とその割合を算出し、stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較した。OS、EFS、次のリンパ腫治療までの期間では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95%信頼区間を推定し、stratified log-rank 検定を用いて群間比較した。

2.1.3. 試験成績

本試験では再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフして、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。

本試験には計 358 名（日本人 36 名）がランダム化され、R^2 併用群に 178 名（日本人 18 名）、Rit 単独群に 180 名（日本人 18 名）が割り付けられた。ランダム化された R^2 併用群の 178 名中 176 名、Rit 単独群の 180 名中 180 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 29.5%（52 名）、Rit 単独群で 38.9%（70 名）であり、レナリドミド又はプラセボの主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 11.9%［21 名］、Rit 単独群 30.0%［54 名］）であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.3J）。

2.1.3.1. 患者背景

ITT 集団全体での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 64.0 歳（26.0～86.0 歳）、Rit 単独群で 62.0 歳（35.0～88.0 歳）であった。また、性別では男性、女性の割合が R^2 併用群ではそれぞれ 42.1%、57.9%、Rit 単独群ではそれぞれ 53.9%、46.1%であった。ベースライン時の疾患特性として、原疾患別の割合ではいずれの群でも FL が約 82%（R^2 併用群 147 名、Rit 単独群 148 名）、MZL が約 18%（R^2 併用群 31 名、Rit 単独群 32 名）であった。登録時の Ann Arbor 病期では病期 III/IV の割合が R^2 併用群では 77.0%（137 名）、Rit 単独群では 68.9%（124 名）であり、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status はほぼすべての患者で 0 又は 1 であった。また、クレアチニンクリアランス（CrCl）はいずれの群でも約 85%が 60 mL/min 以上であった。さらに、いずれの群でもリンパ腫に対する全身治療歴数は半数以上が 1 であり、約 85%の患者がリツキシマブ治療歴ありであった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。

日本人集団での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 57.5 歳（46.0～83.0 歳）、Rit 単独群で 62.5 歳（44.0～78.0 歳）であった。また、性別では、男性、女性の割合が R^2 併用群ではそれぞれ 44.4%、55.6%、Rit 単独群ではそれぞれ 55.6%、44.4%であった。ベースライン時の疾患特性として、原疾患別では R^2 併用群で FL が 18 名、MZL が 0 名、Rit 単独群で FL が 17 名、MZL が 1 名であった。登録時の Ann Arbor 病期では病期 III/IV の割合が R^2 併用群では 72.2%（13 名）、Rit 単独群では 77.8%（14 名）であり、ECOG Performance Status はいずれの群でもすべての患者で 0 又は 1 であった。また、CrCl はいずれの群でも約 83%が 60 mL/min 以上であった。さらに、リンパ腫に対する全身治療歴数は R^2 併用群の 55.6%、Rit 単独群の 27.8%が 1 であり、いずれの群でもすべての患者がリツキシマブ治療歴ありであった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.1.2.1J）。

2.1.3.2. 有効性の結果

NHL-007 試験の有効性の結果の概要を Table 8 に示す。なお、Table 8 では原疾患別（FL、MZL）の有効性の結果も併せて提示する。また、主要評価項目である PFS 及び副次評価項目の結果の詳細を 2.7.3-2.1.3.2.1 項及び 2.7.3-2.1.3.2.2 項に示す。

Table 8: NHL-007 試験の有効性の結果の概要

NHL-007 試験						
試験デザイン：国際共同、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検						
主な患者背景・ベースライン時の疾患特性： 年齢中央値：R² 併用群 64 歳、Rit 単独群 62 歳；男性：R² 併用群 42.1%、Rit 単独群 53.9%；白人：R² 併用群 66.3%、Rit 単独群 63.9%；FL 患者：R² 併用群 147 名（82.6%）、Rit 単独群 148 名（82.2%）；MZL 患者：R² 併用群 31 名（17.4%）、Rit 単独群 32 名（17.8%）；ECOG PS 0：R² 併用群 65.2%、Rit 単独群 71.1%；ECOG PS 1：R² 併用群 33.7%、Rit 単独群 27.8%；B 症状あり：R² 併用群 9.0%、Rit 単独群 6.7%；FLIPI high risk：R² 併用群 38.8%、Rit 単独群 30.0%；リンパ腫治療歴数 > 1：R² 併用群 42.7%、Rit 単独群 46.1%；高腫瘍量：R² 併用群 54.5%、Rit 単独群 47.8%；Ann Arbor 病期 III/IV：R² 併用群 77.0%、Rit 単独群 68.9%						
主要評価項目：PFS						
その他の主な有効性評価項目：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、EFS、次のリンパ腫治療までの期間、次の抗リンパ腫化学療法までの期間、組織学的形質転換						
結論： ・R²併用療法はRit単独療法と比べて病勢進行／死亡のリスクを54%減少させ、PFSの中央値を25.3ヵ月延長させた。 ・R²併用療法はRit単独療法と比べて奏効割合を顕著に改善し、奏効持続期間の中央値は36.6ヵ月であった。 ・R²併用療法はRit単独療法と比べて化学療法を含む次のリンパ腫治療までの期間を有意に遅延させた。 ・R²併用療法はOSでも良好な傾向を示し、組織学的形質転換の割合も少なかった。 ・R²併用療法はRit単独療法と比べて次治療での奏効割合が高く、PFS2も延長した。						
	全体 (N = 358)		**FL 患者 (N = 295)**		**MZL 患者 (N = 63)**	
	R² 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R² 併用群 (N = 147)**	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R² 併用群 (N = 31)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
PFS の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]	39.4 [23.1, NE]	13.9 [11.2, 16.0]	20.2 [16.0, NE]	25.2 [11.1, NE]
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]	82.5 [75.0, 87.9]	54.7 [46.0, 62.5]	84.4 [63.4, 93.9]	68.3 [49.0, 81.5]
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]	59.3 [49.8, 67.6]	31.5 [23.6, 39.6]	47.0 [23.9, 67.2]	60.0 [40.0, 75.3]
p 値	< 0.0001[a]		< 0.0001[c]		0.9984[c]	
ハザード比［95%信頼区間］	0.46 [0.34, 0.62][b]		0.40 [0.29, 0.56][d]		1.00 [0.47, 2.13][d]	
全奏効割合（CR + PR）、n (%) ［95%信頼区間］[e]	138 (77.5) [70.7, 83.4]	96 (53.3) [45.8, 60.8]	118 (80.3) [72.9, 86.4]	82 (55.4) [47.0, 63.6]	20 (64.5) [45.4, 80.8]	14 (43.8) [26.4, 62.3]
完全寛解割合（CR）、n (%) ［95%信頼区間］[e]	60 (33.7) [26.8, 41.2]	33 (18.3) [13.0, 24.8]	51 (34.7) [27.0, 43.0]	29 (19.6) [13.5, 26.9]	9 (29.0) [14.2, 48.0]	4 (12.5) [3.5, 29.0]
奏効持続期間の中央値[f]［95%信頼区間］（ヵ月）	36.6 [22.9, NE]	21.7 [12.8, 27.6]	36.6 [24.9, NE]	15.5 [11.2, 25.0]	17.4 [13.2, NE]	NE [8.4, NE]
p 値	0.0015[c]		0.0001[c]		0.3111[c]	
ハザード比［95%信頼区間］	0.53 [0.36, 0.79][d]		0.44 [0.29, 0.68][d]		1.81 [0.56, 5.84][d]	
OS　死亡イベント、n (%)	16 (9.0)	26 (14.4)	11 (7.5)	24 (16.2)	5 (16.1)	2 (6.3)
ハザード比［95%信頼区間］	0.61 [0.33, 1.13][b]		0.45 [0.22, 0.92][d]		2.89 [0.56, 14.92][d]	

NHL-007 試験						
	全体 (N = 358)		FL 患者 (N = 295)		MZL 患者 (N = 63)	
	R² 併用群 (N = 178)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
EFS の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	27.6 [22.1, NE]	13.9 [11.4, 16.7]	39.4 [22.3, NE]	13.8 [11.0, 16.0]	20.2 [14.5, NE]	25.1 [9.2, NE]
p 値 ハザード比［95%信頼区間］	< 0.0001 [a] 0.51 [0.38, 0.67] [b]		< 0.0001 [c] 0.42 [0.31, 0.58] [d]		0.6324 [c] 1.18 [0.60, 2.29] [d]	
次のリンパ腫治療開始、n (%)	49 (27.5)	80 (44.4)	37 (25.2)	70 (47.3)	12 (38.7)	10 (31.3)
p 値 ハザード比［95%信頼区間］	0.0007[a] 0.54 [0.38, 0.78][b]		< 0.0001[c] 0.43 [0.29, 0.65][d]		0.2833[c] 1.58 [0.68, 3.67][d]	
次の抗リンパ腫化学療法開始、n (%)	30 (16.9)	57 (31.7)	24 (16.3)	48 (32.4)	6 (19.4)	9 (28.1)
p 値 ハザード比［95%信頼区間］	0.0017[a] 0.50 [0.32, 0.78][b]		0.0007[c] 0.44 [0.27, 0.72][d]		0.7001[c] 0.82 [0.29, 2.30][d]	
PFS2、n (%)	28 (15.7)	50 (27.8)	20 (13.6)	41 (27.7)	8 (25.8)	9 (28.1)
p 値 ハザード比［95%信頼区間］	0.0046[a] 0.52 [0.32, 0.82][b]		0.0023[c] 0.44 [0.26, 0.76][d]		0.9643[c] 1.02 [0.39, 2.65][d]	
組織学的形質転換、n (%)	2 (1.1)	10 (5.6)	2 (1.4)	9 (6.1)	0	1 (3.1)
次治療での奏効割合						
次治療投与患者数	49	80	–	–	–	–
全奏効割合（CR + PR）、n (%) ［95%信頼区間］[e]	28 (57.1) [42.2, 71.2]	29 (36.3) [25.8, 47.8]	–	–	–	–
完全寛解割合（CR）、n (%) ［95%信頼区間］[e]	15 (30.6) [18.3, 45.4]	13 (16.3) [8.9, 26.2]	–	–	–	–

CR = 完全寛解；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；EFS = 無イベント生存期間；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間；PFS2 = 次のリンパ腫治療開始後の PFS；PR = 部分寛解

[a] 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（FL、MZL）を層別因子とする stratified log-rank 検定に基づく p 値

[b] 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［FL、MZL］）で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく

[c] log-rank 検定に基づく p 値

[d] Cox 比例ハザードモデルに基づく

[e] 二項分布に対する正確 95%信頼区間

[f] 奏効患者数：全体集団の R² 併用群 138 名、Rit 単独群 96 名、FL 患者の R² 併用群 118 名、Rit 単独群 82 名、MZL 患者の R² 併用群 20 名、Rit 単独群 14 名

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 14.1.2.1, Table 14.1.2.1a, Table 14.1.2.1b, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1a, Table 14.2.1.1.1b, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1a, Table 14.2.2.1.1b, Table 14.2.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1.1a, Table 14.2.2.2.1.1b, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.4.1a, Table 14.2.2.4.1b, Table 14.2.2.6.1, Table 14.2.2.6.1a, Table 14.2.2.6.1b, Table 14.2.2.7.1, Table 14.2.2.7.1a, Table 14.2.2.7.1b, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.1a, Table 14.2.3.1b, Table 14.2.3.2, Table 14.2.3.2a, Table 14.2.3.2b, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.3a, Table 14.2.3.3b, Table 14.2.3.5

2.1.3.2.1. 主要評価項目：無増悪生存期間

有効性の主要評価項目は PFS であり、PFS は「ランダム割付けから病勢進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義した。なお、治療効果は盲検下で IRC が IWGRC 2007（Cheson, 2007）（ただし PET 所見は含めない）及び FDA ガイダンスに基づいて中央判定した。Kaplan-Meier 法による PFS の結果を Table 9 に、ITT 集団全体での PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に、日本人集団での PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

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。

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。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。

Table 9: 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	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 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

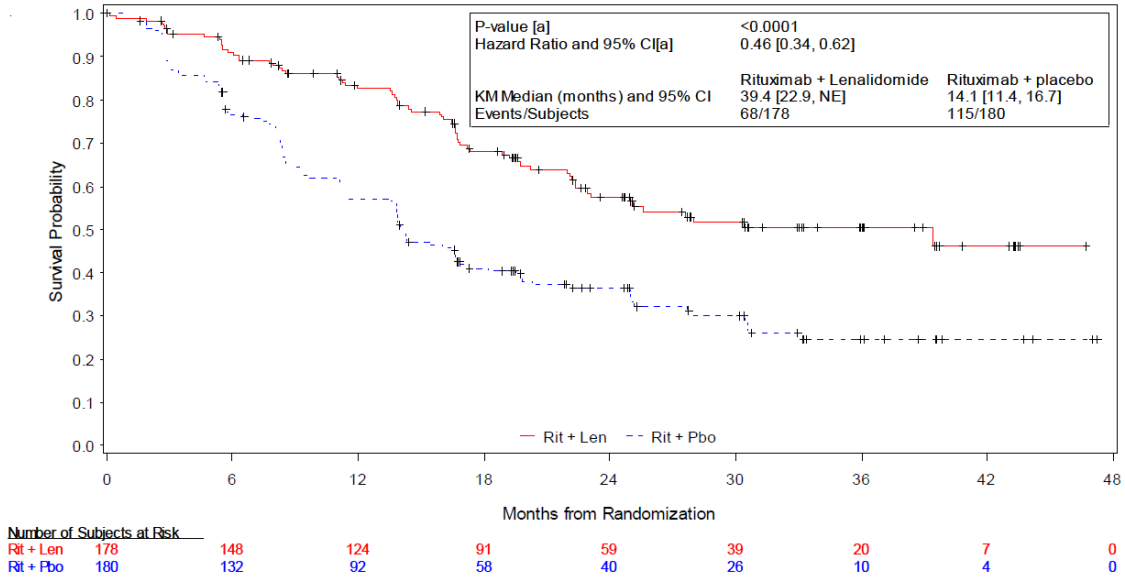
[b] リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、> 2 年）、原疾患（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫）を層別因子とする stratified log-rank 検定に基づく p 値

[c] 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 1: 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］



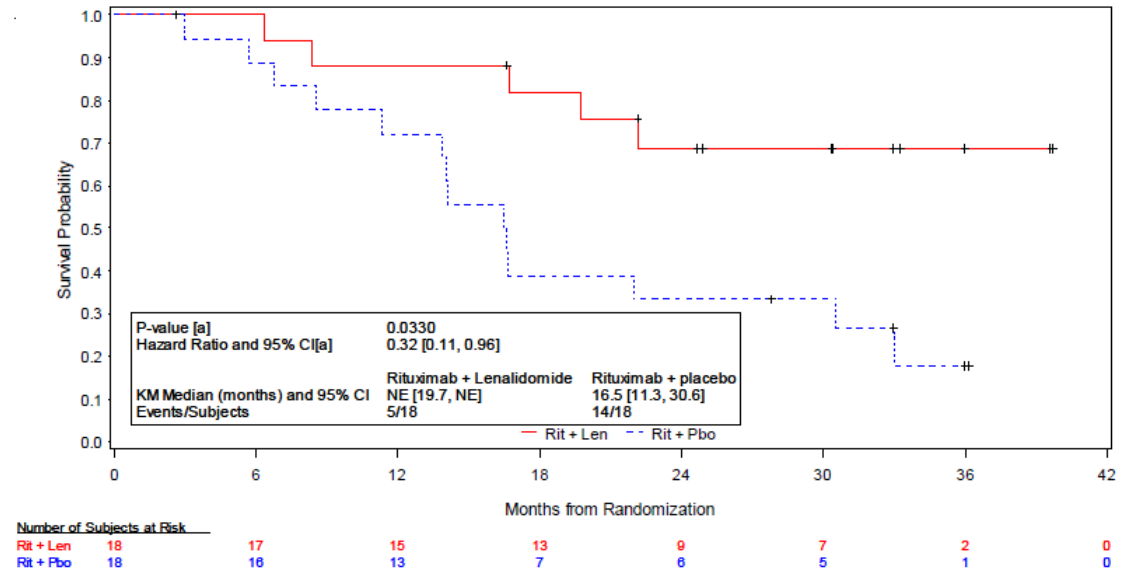
CI = 信頼区間；FDA = 米国食品医薬品局；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；IWGRC = 国際ワーキンググループ効果判定規準；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；Rit + Len = R[2]併用群；Rit + Pbo = Rit 単独群

[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 14.2.1.1.1

Figure 2: 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

なお、原疾患別では、FL 患者での PFS は ITT 集団全体の結果と同様であった。一方、MZL 患者での PFS のハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であったが、その評価患者数は少なく、また、MZL 患者ではベースライン時の予後に関する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である傾向がみられた。したがって、追加の Post-Hoc 解析として、予後に関連するベースライン時の疾患特性（Ann Arbor 病期、乳酸脱水素酵素［LDH］上昇、化学療法不適応）を調整した単変量／多変量解析を実施した結果、PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.509［0.202～1.284］であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.3.8.1）。

2.1.3.2.2. 副次評価項目

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、次のリンパ腫治療までの期間、EFS を評価し、探索的評価項目としては FL 患者での CR/CRu 割合（IWGRC 1999 に基づく）、治療成功期間（TTF）、次のリンパ腫治療開始後の PFS（PFS2）、次の抗リンパ腫化学療法までの期間、健康関連生活の質（QoL）などを評価した。

2.1.3.2.2.1. 奏効割合

全奏効割合は「CR 又は PR の奏効を示した患者の割合」と定義し、その結果を Table 10 に示す。

ITT 集団全体の全奏効割合は R^2 併用群で 77.5%（138/178 名）、Rit 単独群で 53.3%（96/180 名）であり、R^2 併用群で有意に高かった（stratified CMH 検定、$p < 0.0001$）。また、CR を示した患者の割合も R^2 併用群で 33.7%（60/178 名）、Rit 単独群で 18.3%（33/180 名）で、R^2 併用群で高かった。

日本人集団での全奏効割合は、R^2 併用群で 94.4%（17/18 名）、Rit 単独群で 55.6%（10/18 名）であり、全体集団と同様に日本人集団でも良好な結果が得られた。また、CR を示した患者の割合は R^2 併用群で 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群で 11.1%（2/18 名）であった。

Table 10: IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
完全寛解（CR）、n (%)	60 (33.7)	33 (18.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
部分寛解（PR）、n (%)	78 (43.8)	63 (35.0)	14 (77.8)	8 (44.4)
病勢安定（SD）、n (%)	20 (11.2)	55 (30.6)	0	6 (33.3)
病勢進行（PD）／死亡、n (%)	7 (3.9)	23 (12.8)	0	1 (5.6)
ベースライン時に病変なし、n (%)	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
不明／未評価／欠測、n (%)	10 (5.6)	2 (1.1)	0	0
全奏効割合（CR + PR）、n (%)	138 (77.5)	96 (53.3)	17 (94.4)	10 (55.6)
［95%信頼区間］[a]	[70.7, 83.4]	[45.8, 60.8]	[72.7, 99.9]	[30.8, 78.5]
p 値 [b]	< 0.0001		0.0084	
完全寛解割合（CR）、n (%)	60 (33.7)	33 (18.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
［95%信頼区間］[a]	[26.8, 41.2]	[13.0, 24.8]	[3.6, 41.4]	[1.4, 34.7]
p 値 [b]	0.0010		0.6846	

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

[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間

[b] 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］）で調整した stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく p 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 Table 14.2.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1.1J

2.1.3.2.2.2. 全生存期間

OS は「ランダム割付けからあらゆる原因による死亡までの期間」と定義した。Kaplan-Meier 法による OS の結果を Table 11 に、ITT 集団全体での OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3 に示す。

ITT 集団全体で、データカットオフ時点までに死亡イベントは R^2 併用群で 16 イベント、Rit 単独群で 26 イベント発生した。Kaplan-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でも未到達であった。また、両群間での死亡イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.61［0.33～1.13］であった。当該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。

日本人集団では、死亡イベントは R^2 併用群で 1 名に発生したのみであり、Kapaln-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でもまだ得られていなかった。

Table 11: 全生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
イベント発生、n (%)	16 (9.0)	26 (14.4)	1 (5.6)	0
評価打ち切り、n (%)	162 (91.0)	154 (85.6)	17 (94.4)	18 (100.0)
OS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [b]［95%信頼区間］	0.61 [0.33, 1.13]		NE [NE, NE]	
1 年全生存率［95%信頼区間］	95.8% [91.4%, 98.0%]	96.0% [91.9%, 98.1%]	94.1% [65.0%, 99.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
2 年全生存率［95%信頼区間］	92.6% [87.3%, 95.7%]	87.2% [81.0%, 91.5%]	94.1% [65.0%, 99.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]

ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可；OS = 全生存期間

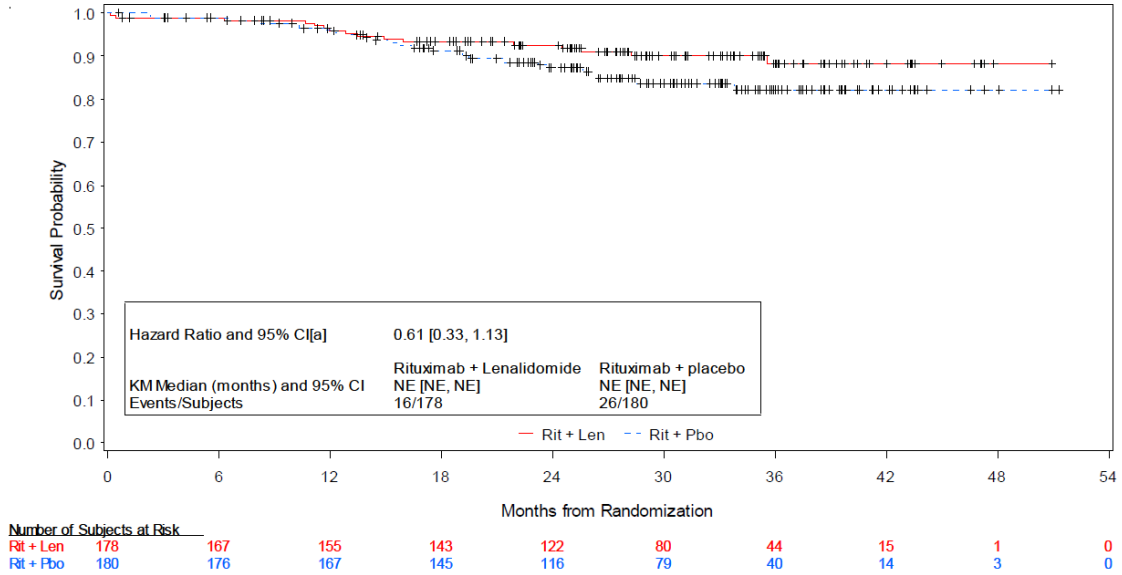
[a] Kaplan-Meier 推定値

[b] 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］）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 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1J

Figure 3: 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

2.1.3.2.2.3. その他の副次評価項目

奏効持続期間の評価では、ITT 集団全体で PR 以上の奏効を示した患者（R^2 併用群 138 名、Rit 単独群 96 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 36.6 ヵ月［22.9 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 21.7 ヵ月［12.8～27.6 ヵ月］であった。日本人集団で PR 以上の奏効を示した患者（R^2 併用群 17 名、Rit 単独群 10 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［13.7 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 19.0 ヵ月［2.8 ヵ月～NE］であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.4.1J）。

CR 持続期間の評価では、ITT 集団全体で CR を示した患者（R^2 併用群 60 名、Rit 単独群 33 名）での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［25.3 ヵ月～NE］、Rit 単独群で NE［13.8 ヵ月～NE］であった。日本人集団で CR を示した患者（R^2 併用群 3 名、Rit 単独群 2 名）での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［NE～NE］、Rit 単独群で 24.8 ヵ月［NE～NE］であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.5.1, Table 14.2.2.5.1J）。

持続的 CR 割合（CR が 1 年以上持続した患者の割合）の評価では、ITT 集団全体での持続的 CR 割合は R^2 併用群で 25.3%（45/178 名）、Rit 単独群で 11.1%（20/180 名）であった。日本人集団での持続的 CR 割合は R^2 併用群で 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群で 11.1%（2/18 名）であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.3.1J）。

次のリンパ腫治療までの期間の評価では、ITT 集団全体で R^2 併用群の 27.5%（49/178 名）、Rit 単独群の 44.4%（80/180 名）が次のリンパ腫治療を受け、Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［NE～NE］、Rit 単独群で 32.2 ヵ月［23.2 ヵ月～NE］であった。日本人集団では R^2 併用群の 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群の 38.9%（7/18 名）が

次のリンパ腫治療を受け、Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［28.5 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 37.1 ヵ月［26.1 ヵ月～NE］であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.7.1, Table 14.2.2.7.1J）。

EFS の評価では、ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による EFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 27.6 ヵ月［22.1 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 13.9 ヵ月［11.4～16.7 ヵ月］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.51［0.38～0.67］であった。日本人集団での Kaplan-Meier 法による EFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［17.2 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 16.5 ヵ月［11.3～30.6 ヵ月］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.36［0.13～0.97］であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.6.1, Table 14.2.2.6.1J）。

以上、R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて、主要評価項目である PFS を有意に延長し、極めて良好な有効性を示した。また、OS（中間解析）でも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、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、EFS といった評価項目でも、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。日本人集団でも、R^2 併用群での PFS は Rit 単独群と比べて良好であり、全体集団との結果の一貫性が確認された。また、その他の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。

2.2. NHL-008 試験［参考資料］

2.2.1. 試験計画の概要

本試験は、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、R^2 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、R^2 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。なお、R^2 併用維持療法の患者では、18 サイクル終了後に PD までレナリドミド（Rev）単独維持療法を可とした。本試験はスクリーニング期、寛解導入期、維持療法期、追跡調査期で構成された。

同意取得後、スクリーニング期に適格であることが確認された患者は寛解導入期に移行し、本試験に登録された。登録後 1 週間以内に R^2 併用寛解導入療法が開始され、当該寛解導入療法を 12 サイクル（1 サイクル 28 日間）実施した。R^2 併用寛解導入療法の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与し、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15、22 日目及びサイクル 3、5、7、9、11 の 1 日目に点滴静脈内投与（点滴静注）する方法であった。

寛解導入期の 12 サイクル終了時点で CR、CRu、PR 又は病勢安定（SD）であった患者はその後維持療法期に移行し、以下の 2 つの維持療法群のいずれかに 1：1 でランダム割付けされ、維持療法が実施された。なお、割付けの際には、層別因子として原疾患（FL、MZL、MCL）、過去のリンパ腫治療レジメン数（2 以下、3 以上）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を考慮した。

- A 群：R^2 併用維持療法（18 サイクル）± Rev 単独維持療法（PD まで）
- B 群：Rit 単独維持療法（18 サイクル）

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（PD 又は死亡）が 191 件発生した時点で実施する計画である。また、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 FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者での寛解導入期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。

2.2.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果）

本試験では、2017 年 5 月 1 日時点でデータをカットオフして FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に中間解析を実施し、寛解導入期の有効性を評価した。寛解導入期での有効性の結果の概要を Table 12 に、主要評価項目である全奏効割合の結果を Table 13 に示す。

2017 年 5 月 1 日データカットオフ時点で、Grade 1～3a の FL 患者及び MZL 患者 232 名が試験に登録され、222 名が寛解導入期に R^2 併用寛解導入療法を受けた。登録患者 232 名中 68 名（29.3%）が寛解導入期の全 12 サイクルを完了していた。また、レナリドミドを早期中止した患者での主な中止理由は「有害事象」又は「病勢進行」であった。寛解導入期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は全体で 7.54 ヵ月（1.0～13.1 ヵ月）であった（5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.1.3.1, Table 14.1.15.1）。

寛解導入期の ITT 集団（IITT 集団）全体で年齢の中央値（範囲）は 66.0 歳（35～91 歳）であり、127 名（54.7%）が ≥ 65 歳であった。性別では男性が 126 名（54.3%）、女性が 106 名（45.7%）であった。また、患者の大多数は白人であった（216 名、93.1%）。ベースライン時の疾患特性として、IITT 集団のうち FL 患者（Grade 1～3a）は 186 名（80.2%）、MZL 患者は 46 名（19.8%）であった。FL 患者でのベースライン時の Grade の分布（IITT 集団全体での割合）は、Grade 1 が 68 名（29.3%）、Grade 2 が 89 名（38.4%）、Grade 3a が 29 名（12.5%）であった。また、MZL 患者でのサブタイプの内訳は節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）が 26 名（11.2%）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）が 10 名（4.3%）、粘膜関連リンパ組織型（MALT）リンパ腫が 10 名（4.3%）であった。登録時の Ann Arbor 病期は半数以上（149 名、64.2%）が Stage IV であった。ベースライン時の CrCl は 179 名（77.2%）で≥ 60 mL/min であった（5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.1.5.1）。

中間解析で寛解導入期の R^2 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（5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.2.2, Table 14.2.6.1）。

以上、本試験の対象である再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の中にはリツキシマブや他の化学療法に抵抗性の患者や高腫瘍量の患者も含まれたが、このような患者集団に対し、R^2 併用寛解導入療法は良好な抗腫瘍効果を示した。

Table 12: NHL-008 試験の寛解導入期での有効性の結果の概要

NHL-008試験			
試験デザイン：海外、第3b相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験（寛解導入期後に維持療法期で患者を2群にランダム化）			
主な患者背景・ベースライン時の疾患特性（IITT集団）： 年齢中央値：66.0歳、男性：54.3%、白人：93.1%、FL患者：186名（80.2%）、MZL患者：46名（19.8%）、ECOG PS 0：45.7%、ECOG PS 1：50.4%、Ann Arbor病期III：24.6%、Ann Arbor病期IV：64.2%、B症状あり：12.5%、リツキシマブに難治性：40.5%、リツキシマブ及び化学療法に難治性：23.3%、高腫瘍量：66.4%、早期再発：35.3%			
中間解析（FL Grade 1～3a及びMZL患者対象）の主要評価項目：寛解導入期の全奏効割合			
その他の有効性の評価項目：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、組織学的形質転換、1年無増悪生存率等			
結論： ・R²併用寛解導入療法は高い抗腫瘍効果を示し、全奏効割合は全体で67.9%、FL患者で70.3%、MZL患者で59.0%であった。 ・R²併用寛解導入療法は奏効の質が高く、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。 ・R²併用寛解導入療法は持続的な奏効を示し、24ヵ月奏効持続率は74.7%であった。 ・リツキシマブに難治性、リツキシマブ及び化学療法に難治性のFL患者及びMZL患者でも臨床的に意義のある奏効が認められた。			
	R²併用寛解導入療法（IEE集団）		
	全体 (N = 187)	**FL患者 (N = 148)**	**MZL患者 (N = 39)**
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)［95%信頼区間］[a]	127 (67.9) [60.7%, 74.5%]	104 (70.3) [62.2%, 77.5%]	23 (59.0) [42.1, 74.4]
リツキシマブ難治性患者での全奏効割合[b]［95%信頼区間］	58.4% [46.6%, 69.6%]	58.3% [44.9%, 70.9%]	58.8% [32.9%, 81.6%]
リツキシマブ及び化学療法難治性患者での全奏効割合[c]［95%信頼区間］	46.7% [31.7%, 62.1%]	44.4% [27.9%, 61.9%]	55.6% [21.2%, 86.3%]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)［95%信頼区間］[a]	79 (42.2) [35.1%, 49.7%]	62 (41.9) [33.8%, 50.3%]	17 (43.6) [27.8%, 60.4%]
リツキシマブ難治性患者での完全奏効割合[b]［95%信頼区間］	35.1% [24.5%, 46.8%]	33.3% [21.7%, 46.7%]	41.2% [18.4%, 67.1%]
リツキシマブ及び化学療法難治性患者での完全奏効割合[c]［95%信頼区間］	22.2% [11.2%, 37.1%]	19.4% [8.2%, 36.0%]	33.3% [7.5%, 70.1%]
≥12ヵ月奏効持続率［95%信頼区間］[d]	79.1% [67.4%, 87.0%]	79.5% [65.5%, 88.3%]	76.7% [49.2%, 90.6%]
≥24ヵ月奏効持続率［95%信頼区間］[d]	74.7% [61.8%, 83.8%]	73.9% [58.5%, 84.3%]	76.7% [49.2%, 90.6%]
≥12ヵ月完全奏効持続率［95%信頼区間］[e]	81.2% [65.5%, 90.3%]	80.7% [61.4%, 91.0%]	81.8% [44.7%, 95.1%]
奏効までの期間の中央値（最小値、最大値）[d]（ヵ月）	2.8 (1.7, 12.0)	2.8 (1.7, 12.0)	2.8 (2.4, 11.1)
1年無増悪生存率［95%信頼区間］[f]	68.9% [59.5%, 76.5%]	68.5% [57.4%, 77.3%]	69.8% [49.5%, 83.2%]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status； FL = 濾胞性リンパ腫； IEE = induction efficacy evaluable；IITT = induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PR = 部分寛解

[a] 95%信頼区間は Clopper-Pearson 正確法に基づく

[b] リツキシマブ難治性の患者：IEE 集団全体の 187 名中 77 名、FL 患者の 148 名中 60 名、MZL 患者の 39 名中 17 名

[c] リツキシマブ及び化学療法難治性の患者：IEE 集団全体の 187 名中 45 名、FL 患者の 148 名中 36 名、MZL 患者の 39 名中 9 名

[d] 奏効患者数：全体集団 127 名、FL 患者 104 名、MZL 患者 23 名

[e] 完全奏効患者数：全体集団 79 名、FL 患者 62 名、MZL 患者 17 名

[f] 全体集団 222 名、FL 患者 177 名、MZL 患者 45 名。Kaplan-Meier 推定値。95%信頼区間は Greenwood formula に基づく

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 14.1.5.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.6.1, Graph 14.2.1.1, Graph 14.2.1.3, Graph 14.2.1.5, Graph 14.2.1.7, Ad Hoc Table 14.2.1.17.1, Ad Hoc Table 14.2.2

Table 13: IWGRC 1999 に基づく寛解導入期での奏効割合（治験責任医師判定、IEE 集団）［NHL-008 試験］

寛解導入期の最良治療効果	全体 (N = 187)	FL 患者 (N = 148)	MZL 患者 (N = 39)
最良治療効果の分布、n (%)			
完全寛解（CR）	33 (17.6)	26 (17.6)	7 (17.9)
未確定完全寛解（CRu）	46 (24.6)	36 (24.3)	10 (25.6)
部分寛解（PR）	48 (25.7)	42 (28.4)	6 (15.4)
病勢安定（SD）	45 (24.1)	31 (20.9)	14 (35.9)
病勢進行（PD）	10 (5.3)	9 (6.1)	1 (2.6)
効果判定前に死亡	5 (2.7)	4 (2.7)	1 (2.6)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	127 (67.9)	104 (70.3)	23 (59.0)
［95%信頼区間］[a]	[60.7%, 74.5%]	[62.2%, 77.5%]	[42.1%, 74.4%]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)	79 (42.2)	62 (41.9)	17 (43.6)
［95%信頼区間］[a]	[35.1%, 49.7%]	[33.8%, 50.3%]	[27.8%, 60.4%]

FL = 濾胞性リンパ腫；IEE = Induction efficacy evaluable；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

[a] Clopper-Pearson 正確法による両側 95%信頼区間

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 14.2.1.1

2.3. GELARC-0683C 試験［参考資料］

2.3.1. 試験計画の概要

本試験は、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レナリドミド + リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法）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）と比較した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期の 3 期で構成された。

同意取得後、スクリーニング期（最長 4 週間）に適格であることが確認された患者は、治験薬投与期に移行し、以下の R^2 併用療法（R^2 併用群）又は Rit + 化学療法（Rit 対照群）のいずれかにランダム割付けされ、該当の治験薬が投与された。なお、ランダム化の際には FL の国際予後指標（FLIPI）スコア［0～1、2 と 3～5］、年齢［> 60 歳と≤ 60 歳］、最大リンパ節の最長径［> 6 cm と ≤ 6 cm］を層別因子とした。

- R^2 併用群：レナリドミド + リツキシマブ併用療法
- Rit 対照群：治験責任医師が以下のいずれかを選択
  - R-CHOP 療法：リツキシマブ + CHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-CVP 療法：リツキシマブ + CVP（cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-B 療法：リツキシマブ + bendamustine 療法

R^2 併用群に割り付けられた患者では、R^2 併用療法を 72 週（約 18 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 48 週（約 12 ヵ月）投与した。一方、Rit 対照群に割り付けられた患者では、Rit + 化学療法を 24 週（約 6 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 96 週（約 24 ヵ月）投与した。

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 であった。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。また、副次評価項目としては、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 などを評価し、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。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。

2.3.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果）

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。GELARC-0683C 試験の有効性の結果の概要を Table 14 に示す。

本試験には計 1030 名がランダム化され、R^2 併用群に 513 名、Rit 対照群に 517 名が割り付けられた。このうち、日本人は計 34 名で、R^2 併用群は 20 名、Rit 対照群は 14 名であった。

ランダム化された R^2 併用群の 513 名中 507 名、Rit 対照群の 517 名中 503 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 157 名、Rit 対照群で 146 名であり、主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 64 名、Rit 対照群 71 名）であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.1.3.1, Table J14.1.2）。

ITT 集団全体（R^2 併用群 513 名、Rit 対照群 517 名）での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 59.0 歳（30.0～89.0 歳）、Rit 対照群で 59.0 歳（23.0～83.0 歳）であり、いずれの群でも 65 歳以下が約 7 割を占めた。また、性別ではいずれの群でも女性が男性よりわずかに多かった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.5）。

ITT 集団全体でのベースライン時の疾患特性としては、FL の罹病期間の中央値は R^2 併用群で 1.4 ヵ月、Rit 対照群で 1.2 ヵ月であった。また、いずれの群でもほとんどの患者の Ann Arbor 病期はステージ III～IV 期であり、ECOG Performance Status も大多数が 0 又は 1 であった。B 症状を有する患者は R^2 併用群で 27.5%（141 名）、Rit 対照群で 25.9%（134 名）であり、FL の予後予測因子である FLIPI スコアでは R^2 併用群の 49.3%（253 名）、Rit 対照群の 48.4%（250 名）が High（3～5）であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.6）。

有効性の主解析の結果、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 R^2 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］）（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.2.1）。

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学的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。

Table 14: GELARC-0683C 試験の有効性の結果の概要

GELARC-0683C試験		
試験デザイン：国際共同、第3相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、実薬対照試験		
主な患者背景・ベースライン時の疾患特性： 年齢中央値：R²併用群59歳、Rit対照群59歳；男性：R²併用群48.9%、Rit対照群48.5%；ECOG PS 0：R²併用群66.5%、Rit対照群66.7%；ECOG PS 1：R²併用群30.6%、Rit対照群30.4%；FLIPI High-risk：R²併用群49.3%、Rit対照群48.4%；高腫瘍量：ほとんどの患者；LDH上昇：R²併用群30.4%、Rit対照群26.5%；B症状あり：R²併用群27.5%、Rit対照群25.9%；Ann Arbor病期III/IV：R²併用群94.2%、Rit対照群92.3%		
主要評価項目：120週時点のCR/CRu割合、PFS		
その他の有効性の評価項目：120週時点のCR割合、EFS、次のリンパ腫治療までの期間、OS等		
結論： ・R²併用療法は主要評価項目の1つである120週時点のCR/CRu割合を達成しなかったが、その結果はRit対照群と同程度であった。 ・120週時点のCR割合及びOSは両群で同様であった。		
	R²併用群 (N = 513)	**Rit対照群 (N = 517)**
PFSの中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	NE [50.1, NE]	NE [NE, NE]
36ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］（%）	76.5 [71.8, 80.4]	78.2 [73.7, 82.1]
ハザード比[a]［95%信頼区間］	1.099 [0.847, 1.425]	
p値[b]	0.478	
120週時点のCR/CRu割合、n (%)	247 (48.1)	274 (53.0)
［95%信頼区間］	[43.7, 52.6]	[48.6, 57.4]
p値[c]	0.128	
120週時点の完全寛解割合、n (%)	142 (27.7)	169 (32.7)
［95%信頼区間］	[23.8, 31.8]	[28.7, 36.9]
36ヵ月無イベント生存率［95%信頼区間］（%）	73.5 [69.2, 77.3]	76.4 [72.0, 80.1]
ハザード比[a]［95%信頼区間］	1.150 [0.904, 1.462]	
36ヵ月次のリンパ腫治療未開始率［95%信頼区間］（%）	78.3 [74.4, 81.7]	85.0 [81.5, 87.9]
ハザード比[a]［95%信頼区間］	1.515 [1.138, 2.016]	
36ヵ月生存率［95%信頼区間］	93.7 [91.1, 95.5]	94.1 [91.4, 95.9]
ハザード比[a]［95%信頼区間］	1.157 [0.719, 1.860]	
IRC判定による最良治療効果		
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］	431 (84.0) [80.6%, 87.1%]	459 (88.8) [85.7%, 91.4%]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］	304 (59.3) [54.9%, 63.5%]	345 (66.7) [62.5%, 70.8%]
治験責任医師判定による最良治療効果		
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］	443 (86.4) [83.1%, 89.2%]	475 (91.9) [89.2%, 94.1%]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］	331 (64.5) [60.2%, 68.7%]	363 (70.2) [66.1%, 74.1%]
IRC判定による奏効持続期間		
ハザード比［95%信頼区間］	0.89 [0.66, 1.21]	
3年奏効持続率［95%信頼区間］[d]（%）	76.8 [71.2, 81.5]	74.4 [68.7, 79.3]
治験責任医師判定による奏効持続期間		
ハザード比［95%信頼区間］	0.77 [0.57, 1.03]	
3年奏効持続率［95%信頼区間］[d]（%）	82.1 [77.6, 85.7]	76.7 [71.7, 80.9]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；EFS = 無イベント生存期間；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；IRC = 独立審査委員会；LDH = 乳酸脱水素酵素；NE = 推定不可；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分寛解

[a] FLIPI スコア、年齢、最大リンパ節の最長径を層別因子とした Cox モデルに基づく

[b] FLIPI スコア、年齢、最大リンパ節の最長径を層別因子とした log-rank 検定に基づく

[c] FLIPI スコア、年齢、最大リンパ節の最長径を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく
[d] Kaplan-Meier 推定値
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 14.1.5, Table 14.1.6, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.3.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.13, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table P14.1.6.8, Table P14.4.26.1, Table P14.4.26.2

2.4. NHL-001 試験［参考資料］

2.4.1. 試験計画の概要

本試験では、再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、レナリドミド単独療法の有効性及び安全性を検討した。本試験は治療期及び追跡調査期で構成された。

適格であることが確認された患者は本試験に登録され、治療期が開始された。治療期では、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回投与した。治療期は PD、何らかの理由による治験薬投与中止、又は試験全体の中止まで継続した（最長 52 週間）。

治療期は 2 段階（ステージ 1 及び 2）に分けて実施した。ステージ 1 としてまず最大 20 名を登録し、X 線検査で 1 名以上に奏効が認められた場合、ステージ 2 として患者を追加し、全体で計 40 名となるまで登録することとした。一方、ステージ 1 で 20 人目の患者が 6 サイクルを完了するまでに X 線検査による奏効患者が認められなかった場合、治験薬の効果不十分と判断し、試験を終了することとした。

本試験の主要評価項目は全奏効割合であり、IWGRC 1999 に基づき CR、CRu、又は PR を示した患者の割合と定義した。また、副次評価項目として病勢コントロール割合、奏効持続期間、PFS を評価した。本試験は 2005 年 8 月 15 日に最初の患者が登録され、2008 年 4 月 18 日に最後の患者の観察が完了している。

2.4.2. 試験成績（患者背景及び有効性の結果）

NHL-001 試験の有効性の結果の概要を Table 15 に示す。

本試験には最終的に 43 名が登録され、原疾患別の内訳は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者が 18 名、FL 患者が 22 名、その他が 3 名（NMZL 2 名、MALT リンパ腫 1 名）であった。解析時点で 43 名全員が試験を中止しており、主な中止理由は「治療効果不十分」（15 名、34.9%）及び「有害事象」（7 名、16.3%）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.3）。

ITT 集団全体（43 名）での年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（42.0～89.0 歳）であり、半数以上が 65 歳未満であった。性別では男性が多く（60.5%）、人種ではほとんどが白人（86.0%）であった。ITT 集団全体（43 名）でのベースライン時の NHL ステージは半数以上がステージ IV（58.1%）であり、ECOG Performance Status はほとんどが 0（62.8%）又は 1（27.9%）であった。また、NHL の罹病期間の中央値（範囲）は 4.4 年（0.4～23.7 年）で、過去の全身治療歴数の中央値（範囲）は 3（1～17）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.1）。

主要評価項目である ITT 集団での全奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）は 23.3%（10/43 名）であった。また、原疾患別の全奏効割合は SLL 患者で 22.2%（4/18 名）、FL 患者で 27.3%

（6/22 名）であり、MZL 患者では奏効は認められなかった（0/3 名）（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.2）。

副次評価項目である病勢コントロール割合（SD 以上の奏効を示した患者の割合）は ITT 集団で 60.5%（26/43 名）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1）。また、PR 以上の奏効を示した患者では、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、［95%信頼区間］は［15.5 ヵ月～NE］であり、その奏効は持続的であることが示された。さらに、ITT 集団での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 4.4 ヵ月［2.5～10.4 ヵ月］であった。

Table 15: NHL-001 試験の有効性の結果の概要

NHL-001試験			
試験デザイン：海外、第2相、多施設共同、単群、オープンラベル試験			
主な患者背景・ベースライン時の疾患特性： 年齢中央値：63歳、男性：60.5%、FL患者：22名（51.2%）、SLL患者：18名（41.9%）、MZL患者3名（7.0%）、白人：86.0%、ECOG PS 0：62.8%、ECOG PS 1：27.9%、IPI High risk：18.6%、過去の全身治療歴数の中央値：3、NHLの病期I：2.3%、病期II：25.6%、病期III：14.0%、病期IV：58.1%			
主要評価項目：全奏効割合（CR + CRu + PR）			
その他の有効性の評価項目：病勢コントロール割合（CR + CRu + PR + SD）、奏効持続期間、PFS			
結論： ・レナリドミド単独療法の全奏効割合はITT集団全体で23.3%、FL患者で27.3%であった。MZL患者3名中、評価された2名の最良治療効果はいずれもSDであった。 ・レナリドミド単独療法のPFSの中央値は4.4ヵ月であった。			
	レナリドミド単独群		
	全体 (N = 43)	**FL患者 (N = 22)**	**SLL患者 (N = 18)**
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	10 (23.3)	6 (27.3)	4 (22.2)
［95%信頼区間］	[11.8, 38.6]	[10.7, 50.2]	[6.4, 47.6]
奏効までの期間の中央値（最小値、最大値）（ヵ月）	3.6 (1.7, 4.2)	2.0 (1.7, 4.2)	3.7 (3.6, 4.0)
CR割合	2 (4.7)	2 (9.1)	0
奏効持続期間の中央値[a]（CR + CRu + PR）［95%信頼区間］（ヵ月）	NR [15.5, NE]	NR [14.2, NE]	NR [15.5, NE]
PFSの中央値[a]［95%信頼区間］（ヵ月）	4.4 [2.5, 10.4]	4.4 [2.5, 10.4]	6.9 [2.1, 19.1]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；IPI = 国際予後指標；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；NHL = 非ホジキンリンパ腫；NR = 未到達；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分寛解；SD = 病勢安定；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] Kaplan-Meier 推定値

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.3.3, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.5.3, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2, Table 14.2.6.3

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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ていることから、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、NHL-008 試験は再発又は難治性の Grade 1～3b の FL、tFL、MZL 及び MCL 患者を対象とした海外第 3b 相試験であり、中間解析として B 細胞性 iNHL 患者である FL（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に 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有効性を評価している。これら 2 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、以下の観点を踏まえ、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られる。

- NHL-007 試験ではリツキシマブ感受性の患者を対象とした一方、NHL-008 試験ではリツキシマブ感受性の有無を問わず、治療歴を有する FL 又は MZL 患者を対象としたが、両試験のデータを併合することで、より広範な患者集団に対する R^2 併用療法の有効性評価が可能となる。
- NHL-008 試験の寛解導入期の R^2 併用寛解導入療法の用法・用量は、NHL-007 試験の R^2 併用療法とおおむね一致している。すなわち、レナリドミドの用法・用量は両試験で同じである（28 日サイクルの 1～21 日目に 20 mg の 1 日 1 回経口投与を 12 サイクル）。また、リツキシマブの用法・用量は両試験で若干の違いがあるものの（NHL-007 試験：サイクル 1 の 1、8、15、22 日目、サイクル 2～5 の 1 日目に 375 mg/m^2 を静脈内投与、NHL-008 試験：サイクル 1 の 1、8、15、22 日目、サイクル 3、5、7、9、11 の 1 日目に 375 mg/m^2 を静脈内投与）、iNHL に対するリツキシマブの標準的な用法は 1 週間隔×4 回であり、また、それ以降も投与を継続（1、2、3 又は 6 ヵ月ごとに 4 回以上投与）することによって、投与回数や間隔にかかわらず、さらなる改善効果が得られることが報告されていることから（Hainsworth, 2002；Ardeshna, 2014；Taverna, 2016；Ghielmini, 2004；Coiffier, 2011）、両試験の用法・用量の違いは臨床的に意義のある差ではないと考えられる。
- NHL-007 試験及び NHL-008 試験のいずれでも、R^2 併用療法の抗腫瘍効果として、iNHL の有効性評価項目として確立されている IWGRC 1999 に基づく奏効割合を評価している。

したがって、本項では 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 併用療法として奏効割合を中心に有効性を評価することとした。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 解析対象集団

NHL-007 試験と NHL-008 試験の併合解析での解析対象集団の定義を以下に示す。

- Full Analysis Set（FAS）：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）

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。

治験薬投与期間は安全性解析対象集団を対象に解析した。

- 安全性解析対象集団：NHL-007 試験又は 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、治験薬が 1 回以上投与された全患者

3.1.2. 患者の内訳

FAS 集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団での患者の内訳をそれぞれ Table 16、Table 17、Table 18 に示す。

FAS 集団全体では、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。本申請でのデータカットオフ時点で、併合 R^2 併用群 365 名中 126 名（34.5%）が治験薬の投与を中止しており、主な中止理由は「病勢進行」（14.2%）、「有害事象」（11.0%）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。

Table 16: 患者の内訳（FAS 集団）

n (%)	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 180)	R^2 併用群 (N = 178)	R^2 併用群 (N = 187)	併合 R^2 併用群 (N = 365)
FAS 集団	180 (100.0)	178 (100.0)	187 (100.0)	365 (100.0)
治験薬投与中止	70 (38.9)	52 (29.2)	74 (39.6)	126 (34.5)
病勢進行	54 (30.0)	21 (11.8)	31 (16.6)	52 (14.2)
有害事象	8 (4.4)	14 (7.9)	26 (13.9)	40 (11.0)
死亡	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (2.1)	6 (1.6)
同意の撤回	7 (3.9)	13 (7.3)	7 (3.7)	20 (5.5)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (0.6)	2 (1.1)	6 (3.2)	8 (2.2)

FAS = Full Analysis Set
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 1.1.1

Table 17: 患者の内訳（FAS 集団、FL 患者）

n (%)	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 148)	R^2 併用群 (N = 147)	R^2 併用群 (N = 148)	併合 R^2 併用群 (N = 295)
FAS集団FL患者	148 (100.0)	147 (100.0)	148 (100.0)	295 (100.0)
治験薬投与中止	60 (40.5)	41 (27.9)	59 (39.9)	100 (33.9)
病勢進行	46 (31.1)	17 (11.6)	26 (17.6)	43 (14.6)
有害事象	6 (4.1)	12 (8.2)	20 (13.5)	32 (10.8)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.4)
同意の撤回	7 (4.7)	11 (7.5)	7 (4.7)	18 (6.1)

n (%)	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.0)

FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫
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 1.1.2

Table 18: 患者の内訳（FAS 集団、MZL 患者）

n (%)	MZL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
FAS集団MZL患者	32 (100.0)	31 (100.0)	39 (100.0)	70 (100.0)
治験薬投与中止	10 (31.3)	11 (35.5)	15 (38.5)	26 (37.1)
病勢進行	8 (25.0)	4 (12.9)	5 (12.8)	9 (12.9)
有害事象	2 (6.3)	2 (6.5)	6 (15.4)	8 (11.4)
死亡	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (2.6)	2 (2.9)
同意の撤回	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.9)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (7.7)	5 (7.1)

FAS = Full Analysis Set；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 1.1.3

3.1.3. 治験薬投与期間

安全性解析対象集団全体、FL 患者集団、MZL 患者集団での治験薬投与期間をそれぞれ Table 19、Table 20、Table 21 に示す。

安全性解析対象集団全体は、NHL-007 試験の R² 併用群で 176 名、Rit 単独群で 180 名、NHL-008 試験の R² 併用群で 222 名であり、NHL-007 試験と NHL-008 試験との併合 R² 併用群で 398 名であった。併合 R² 併用群での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 11.0 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）であり、12 サイクルの投与を完了した患者の割合は 48.5%であった（5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.1）。

また、併合 R² 併用群の安全性解析対象集団 398 名中、FL 患者は 323 名、MZL 患者は 75 名であった。治験薬投与期間の中央値はいずれの疾患でも 11.0 ヵ月であり、12 サイクルの投与を完了した患者の割合は FL 患者 48.9%、MZL 患者 46.7%であった（5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.2, Table 1.4.3）。

Table 19: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

治験薬投与期間（ヵ月）[a]	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 176)	R² 併用群 (N = 222)	併合 R² 併用群 (N=398)
n	180	176	222	398
平均値	9.4	9.8	7.5	8.5
標準偏差	2.98	3.13	3.76	3.68

治験薬投与期間（ヵ月）[a]	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 176)	R² 併用群 (N = 222)	併合 R² 併用群 (N=398)
中央値	11.0	11.2	7.5	11.0
最小値, 最大値	0.9, 15.8	0.1, 15.0	1.0, 13.1	0.1, 15.0

[a] 治験薬投与期間 = [(治験薬の最終サイクル完了日) - (治験薬の初回投与日) + 1] / 30.4375
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: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.1

Table 20: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団、FL 患者）

治験薬投与期間（ヵ月）[a]	FL 患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 146)	R² 併用群 (N = 177)	併合 R² 併用群 (N = 323)
n	148	146	177	323
平均値	9.3	10.0	7.3	8.5
標準偏差	2.93	2.82	3.75	3.62
中央値	11.0	11.2	7.4	11.0
最小値, 最大値	0.9, 13.1	0.9, 15.0	1.2, 13.1	0.9, 15.0

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 治験薬投与期間 = [(治験薬の最終サイクル完了日) - (治験薬の初回投与日) + 1] / 30.4375
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: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.2

Table 21: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団、MZL 患者）

治験薬投与期間（ヵ月）[a]	MZL 患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 32)	R² 併用群 (N = 30)	R² 併用群 (N = 45)	併合 R² 併用群 (N = 75)
n	32	30	45	75
平均値	9.6	8.9	8.1	8.5
標準偏差	3.22	4.28	3.73	3.95
中央値	11.1	11.1	11.0	11.0
最小値, 最大値	1.8, 15.8	0.1, 13.9	1.0, 12.0	0.1, 13.9

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 治験薬投与期間 = [(治験薬の最終サイクル完了日) - (治験薬の初回投与日) + 1] / 30.4375
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: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.3

3.1.4. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

FAS 集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団での患者背景をそれぞれ Table 22、Table 23、Table 24 に示す。また、FAS 集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団でのベースライン時の疾患特性をそれぞれ Table 25、Table 26、Table 27 に示す。

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 R² 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。

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、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。

Table 22: 患者背景（FAS 集団）

	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit単独群 (N = 180)	R^2 併用群 (N = 178)	R^2 併用群 (N = 187)	併合 R^2 併用群 (N = 365)
年齢（歳）				
n	180	178	187	365
平均値（標準偏差）	61.5 (11.16)	62.3 (11.23)	64.8 (10.93)	63.6 (11.13)
中央値	62.0	64.0	65.0	64.0
最小値、最大値	35.0, 88.0	26.0, 86.0	35.0, 91.0	26.0, 91.0
年齢分布、n (%)				
< 65歳	107 (59.4)	96 (53.9)	88 (47.1)	184 (50.4)
≥ 65歳	73 (40.6)	82 (46.1)	99 (52.9)	181 (49.6)
性別、n (%)				
男性	97 (53.9)	75 (42.1)	107 (57.2)	182 (49.9)
女性	83 (46.1)	103 (57.9)	80 (42.8)	183 (50.1)
民族、n (%)				
ヒスパニック	20 (11.1)	24 (13.5)	12 (6.4)	36 (9.9)
非ヒスパニック	158 (87.8)	147 (82.6)	172 (92.0)	319 (87.4)
不明	2 (1.1)	7 (3.9)	3 (1.6)	10 (2.7)
地域、n (%)				
米国	17 (9.4)	23 (12.9)	187 (100.0)	210 (57.5)
欧州	84 (46.7)	81 (45.5)	0 (0.0)	81 (22.2)
その他	79 (43.9)	74 (41.6)	0 (0.0)	74 (20.3)

FAS = Full Analysis Set
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 1.2.1

Table 23: 患者背景（FAS 集団、FL 患者）

	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 148)	R^2 併用群 (N = 147)	R^2 併用群 (N = 148)	併合 R^2 併用群 (N = 295)
年齢（歳）				
n	148	147	148	295
平均値（標準偏差）	60.7 (11.08)	61.6 (11.31)	64.4 (10.97)	63.0 (11.21)
中央値	61.0	62.0	65.0	64.0
最小値、最大値	35.0, 88.0	26.0, 86.0	35.0, 91.0	26.0, 91.0

	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
年齢分布、n (%)				
< 65歳	94 (63.5)	86 (58.5)	71 (48.0)	157 (53.2)
≥ 65歳	54 (36.5)	61 (41.5)	77 (52.0)	138 (46.8)
性別、n (%)				
男性	80 (54.1)	61 (41.5)	85 (57.4)	146 (49.5)
女性	68 (45.9)	86 (58.5)	63 (42.6)	149 (50.5)
民族、n (%)				
ヒスパニック	13 (8.8)	19 (12.9)	6 (4.1)	25 (8.5)
非ヒスパニック	133 (89.9)	123 (83.7)	139 (93.9)	262 (88.8)
不明	2 (1.4)	5 (3.4)	3 (2.0)	8 (2.7)
地域、n (%)				
米国	15 (10.1)	19 (12.9)	148 (100.0)	167 (56.6)
欧州	68 (45.9)	57 (38.8)	0 (0.0)	57 (19.3)
その他	65 (43.9)	71 (48.3)	0 (0.0)	71 (24.1)

FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫
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 1.2.2

Table 24: 患者背景（FAS 集団、MZL 患者）

	MZL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
年齢（歳）				
n	32	31	39	70
平均値（標準偏差）	65.0 (11.04)	65.5 (10.40)	66.4 (10.74)	66.0 (10.53)
中央値	66.0	68.0	68.0	68.0
最小値、最大値	36.0, 82.0	37.0, 80.0	46.0, 86.0	37.0, 86.0
年齢分布、n (%)				
< 65歳	13 (40.6)	10 (32.3)	17 (43.6)	27 (38.6)
≥ 65歳	19 (59.4)	21 (67.7)	22 (56.4)	43 (61.4)
性別、n (%)				
男性	17 (53.1)	14 (45.2)	22 (56.4)	36 (51.4)
女性	15 (46.9)	17 (54.8)	17 (43.6)	34 (48.6)
民族、n (%)				
ヒスパニック	7 (21.9)	5 (16.1)	6 (15.4)	11 (15.7)
非ヒスパニック	25 (78.1)	24 (77.4)	33 (84.6)	57 (81.4)
不明	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.9)
地域、n (%)				
米国	2 (6.3)	4 (12.9)	39 (100.0)	43 (61.4)
欧州	16 (50.0)	24 (77.4)	0 (0.0)	24 (34.3)
その他	14 (43.8)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (4.3)

FAS = Full Analysis Set；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 1.2.3

Table 25: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団）

n (%)	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
組織学的診断				
FL	148 (82.2)	147 (82.6)	148 (79.1)	295 (80.8)
MZL	32 (17.8)	31 (17.4)	39 (20.9)	70 (19.2)
登録時のAnn Arbor病期				
I	18 (10.0)	15 (8.4)	4 (2.1)	19 (5.2)
II	38 (21.1)	26 (14.6)	14 (7.5)	40 (11.0)
III	65 (36.1)	73 (41.0)	49 (26.2)	122 (33.4)
IV	59 (32.8)	64 (36.0)	120 (64.2)	184 (50.4)
FLIPIスコア				
0-1	67 (37.2)	52 (29.2)	–	–
2	58 (32.2)	55 (30.9)	–	–
3-5	54 (30.0)	69 (38.8)	–	–
不明	1 (0.6)	2 (1.1)	–	–
LDH上昇[a]				
あり	39 (21.7)	43 (24.2)	48 (25.7)	91 (24.9)
なし	140 (77.8)	134 (75.3)	138 (73.8)	272 (74.5)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)
B症状				
あり	12 (6.7)	16 (9.0)	26 (13.9)	42 (11.5)
なし	168 (93.3)	162 (91.0)	161 (86.1)	323 (88.5)
巨大病変[b]				
あり	49 (27.2)	45 (25.3)	84 (44.9)	129 (35.3)
なし	131 (72.8)	132 (74.2)	101 (54.0)	233 (63.8)
不明	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
GELFに基づく高腫瘍量				
はい	86 (47.8)	97 (54.5)	126 (67.4)	223 (61.1)
いいえ	94 (52.2)	81 (45.5)	61 (32.6)	142 (38.9)
早期再発（初回診断の2年以内）				
あり	61 (33.9)	56 (31.5)	69 (36.9)	125 (34.2)
なし	118 (65.6)	122 (68.5)	118 (63.1)	240 (65.8)
不明	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ECOG PS				
0	128 (71.1)	116 (65.2)	89 (47.6)	205 (56.2)
1	50 (27.8)	60 (33.7)	93 (49.7)	153 (41.9)
2	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (1.9)
≥3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学療法不適応[c]				
はい	49 (27.2)	54 (30.3)	77 (41.2)	131 (35.9)
いいえ	131 (72.8)	124 (69.7)	110 (58.8)	234 (64.1)

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] LDH > 基準値上限

[b] 巨大病変：節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤の長径 > 7 cm、あるいはそれぞれ直径 > 3 cm の節性又は節外性病変が 3 病変以上

[c] 化学療法不適応：年齢 ≥ 70 歳（年齢 ≥ 60 歳、< 70 歳の場合、CrCl ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min 又は ECOG PS が 2）

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 1.3.1

Table 26: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団、FL 患者）

n (%)	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
FLの組織学的診断				
Grade 1-2	123 (83.1)	125 (85.0)	125 (84.5)	250 (84.7)
Grade 3a	25 (16.9)	22 (15.0)	23 (15.5)	45 (15.3)
登録時のAnn Arbor病期				
I	13 (8.8)	13 (8.8)	3 (2.0)	16 (5.4)
II	29 (19.6)	21 (14.3)	13 (8.8)	34 (11.5)
III	60 (40.5)	69 (46.9)	44 (29.7)	113 (38.3)
IV	46 (31.1)	44 (29.9)	88 (59.5)	132 (44.7)
FLIPIスコア				
0-1	53 (35.8)	45 (30.6)	–	–
2	48 (32.4)	46 (31.3)	–	–
3-5	46 (31.1)	54 (36.7)	–	–
不明	1 (0.7)	2 (1.4)	–	–
LDH上昇[a]				
あり	33 (22.3)	34 (23.1)	43 (29.1)	77 (26.1)
なし	114 (77.0)	112 (76.2)	104 (70.3)	216 (73.2)
不明	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
B症状				
あり	11 (7.4)	12 (8.2)	20 (13.5)	32 (10.8)
なし	137 (92.6)	135 (91.8)	128 (86.5)	263 (89.2)
巨大病変[b]				
あり	43 (29.1)	39 (26.5)	73 (49.3)	112 (38.0)
なし	105 (70.9)	107 (72.8)	74 (50.0)	181 (61.4)
不明	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
GELFに基づく高腫瘍量				
はい	68 (45.9)	77 (52.4)	101 (68.2)	178 (60.3)
いいえ	80 (54.1)	70 (47.6)	47 (31.8)	117 (39.7)
早期再発（初回診断の2年以内）				
あり	50 (33.8)	49 (33.3)	53 (35.8)	102 (34.6)
なし	98 (66.2)	98 (66.7)	95 (64.2)	193 (65.4)
ECOG PS				
0	105 (70.9)	99 (67.3)	70 (47.3)	169 (57.3)
1	42 (28.4)	47 (32.0)	74 (50.0)	121 (41.0)
2	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (1.7)
≥3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化学療法不適応[c]				
はい	35 (23.6)	39 (26.5)	59 (39.9)	98 (33.2)
いいえ	113 (76.4)	108 (73.5)	89 (60.1)	197 (66.8)

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素

[a] LDH > 基準値上限

[b] 巨大病変：節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤の長径 > 7 cm、あるいはそれぞれ直径 > 3 cm の節性又は節外性病変が 3 病変以上

[c] 化学療法不適応：年齢 ≥ 70 歳（年齢 ≥ 60 歳、< 70 歳の場合、CrCl ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min 又は ECOG PS が 2）

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 1.3.2

Table 27: ベースライン時の疾患特性（FAS 集団、MZL 患者）

n (%)	MZL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
MZLの組織学的診断				
MALT	16 (50.0)	14 (45.2)	10 (25.6)	24 (34.3)
SMZL	6 (18.8)	9 (29.0)	9 (23.1)	18 (25.7)
NMZL	10 (31.3)	8 (25.8)	20 (51.3)	28 (40.0)
登録時のAnn Arbor病期				
I	5 (15.6)	2 (6.5)	1 (2.6)	3 (4.3)
II	9 (28.1)	5 (16.1)	1 (2.6)	6 (8.6)
III	5 (15.6)	4 (12.9)	5 (12.8)	9 (12.9)
IV	13 (40.6)	20 (64.5)	32 (82.1)	52 (74.3)
FLIPIスコア				
0-1	14 (43.8)	7 (22.6)	–	–
2	10 (31.3)	9 (29.0)	–	–
3-5	8 (25.0)	15 (48.4)	–	–
LDH上昇[a]				
あり	6 (18.8)	9 (29.0)	5 (12.8)	14 (20.0)
なし	26 (81.3)	22 (71.0)	34 (87.2)	56 (80.0)
B症状				
あり	1 (3.1)	4 (12.9)	6 (15.4)	10 (14.3)
なし	31 (96.9)	27 (87.1)	33 (84.6)	60 (85.7)
巨大病変[b]				
あり	6 (18.8)	6 (19.4)	11 (28.2)	17 (24.3)
なし	26 (81.3)	25 (80.6)	27 (69.2)	52 (74.3)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.4)
GELFに基づく高腫瘍量				
はい	18 (56.3)	20 (64.5)	25 (64.1)	45 (64.3)
いいえ	14 (43.8)	11 (35.5)	14 (35.9)	25 (35.7)
早期再発（初回診断の2年以内）				
あり	11 (34.4)	7 (22.6)	16 (41.0)	23 (32.9)
なし	20 (62.5)	24 (77.4)	23 (59.0)	47 (67.1)
不明	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ECOG PS				
0	23 (71.9)	17 (54.8)	19 (48.7)	36 (51.4)
1	8 (25.0)	13 (41.9)	19 (48.7)	32 (45.7)
2	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (2.6)	2 (2.9)
化学療法不適応[c]				
はい	14 (43.8)	15 (48.4)	18 (46.2)	33 (47.1)
いいえ	18 (56.3)	16 (51.6)	21 (53.8)	37 (52.9)

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FAS = Full Analysis Set；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] LDH > 基準値上限

[b] 巨大病変：節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤の長径 > 7 cm、あるいはそれぞれ直径 > 3 cm の節性又は節外性病変が 3 病変以上

[c] 化学療法不適応：年齢 ≥ 70 歳（年齢 ≥ 60 歳、< 70 歳の場合、CrCl ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min 又は ECOG PS が 2）

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 1.3.3

3.1.4.1. リンパ腫の治療歴

FAS 集団全体、FL 患者集団、及び MZL 患者集団でのリンパ腫の治療歴をそれぞれ Table 28、Table 29、Table 30 に示す。

FAS 集団全体のリンパ腫の治療歴では、NHL-007 試験の半数以上で全身療法による前治療歴数が 1 であり、R^2 併用群の 42.7%で 2 以上であった。NHL-007 試験と比べて NHL-008 試験では直近の全身療法に難治性であった患者の割合が高かった。

Table 28: リンパ腫の治療歴（FAS 集団）

	全体			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit単独群 (N = 180)	R^2 併用群 (N = 178)	R^2 併用群 (N = 187)	併合 R^2 併用群 (N = 365)
全身療法によるリンパ腫治療歴数、n (%)				
1	97 (53.9)	102 (57.3)	80 (42.8)	182 (49.9)
> 1	83 (46.1)	76 (42.7)	107 (57.2)	183 (50.1)
リツキシマブを含む化学療法歴、n (%)				
あり	129 (71.7)	130 (73.0)	141 (75.4)	271 (74.2)
なし	51 (28.3)	48 (27.0)	46 (24.6)	94 (25.8)
直近の全身療法に難治性、n (%)				
はい	26 (14.4)	30 (16.9)	79 (42.2)	109 (29.9)
いいえ	154 (85.6)	148 (83.1)	108 (57.8)	256 (70.1)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	9 (5.0)	10 (5.6)	17 (9.1)	27 (7.4)
なし	171 (95.0)	168 (94.4)	170 (90.9)	338 (92.6)
直近の治療からランダム化／登録までの期間（ヵ月）				
n	179	173	180	353
平均値（標準偏差）	37.3 (41.49)	32.7 (30.33)	24.1 (29.56)	28.3 (30.20)
中央値	23.4	23.6	14.4	18.0

FAS = Full Analysis Set
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 1.3.1

Table 29: リンパ腫の治療歴（FAS 集団、FL 患者）

	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-008
	Rit 単独群 (N = 148)	R^2 併用群 (N = 147)	R^2 併用群 (N = 148)	併合 R^2 併用群 (N = 295)
全身療法によるリンパ腫治療歴数、n (%)				
1	79 (53.4)	78 (53.1)	58 (39.2)	136 (46.1)
> 1	69 (46.6)	69 (46.9)	90 (60.8)	159 (53.9)
リツキシマブを含む化学療法歴、n (%)				
あり	108 (73.0)	108 (73.5)	116 (78.4)	224 (75.9)
なし	40 (27.0)	39 (26.5)	32 (21.6)	71 (24.1)
直近の全身療法に難治性、n (%)				
はい	25 (16.9)	26 (17.7)	62 (41.9)	88 (29.8)
いいえ	123 (83.1)	121 (82.3)	86 (58.1)	207 (70.2)

	FL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	9 (6.1)	10 (6.8)	15 (10.1)	25 (8.5)
なし	139 (93.9)	137 (93.2)	133 (89.9)	270 (91.5)
直近の治療からランダム化／登録までの期間（ヵ月）				
n	147	142	142	284
平均値（標準偏差）	37.4 (43.51)	32.6 (32.26)	24.0 (30.18)	28.3 (31.48)
中央値	22.3	22.8	13.7	17.8

FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫
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 1.3.2

Table 30: リンパ腫の治療歴（FAS 集団、MZL 患者）

	MZL患者			
	NHL-007		NHL-008	NHL-007 + NHL-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)
全身療法によるリンパ腫治療歴数、n (%)				
1	18 (56.3)	24 (77.4)	22 (56.4)	46 (65.7)
> 1	14 (43.8)	7 (22.6)	17 (43.6)	24 (34.3)
リツキシマブを含む化学療法歴、n (%)				
あり	21 (65.6)	22 (71.0)	25 (64.1)	47 (67.1)
なし	11 (34.4)	9 (29.0)	14 (35.9)	23 (32.9)
直近の全身療法に難治性、n (%)				
はい	1 (3.1)	4 (12.9)	17 (43.6)	21 (30.0)
いいえ	31 (96.9)	27 (87.1)	22 (56.4)	49 (70.0)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (2.9)
なし	32 (100.0)	31 (100.0)	37 (94.9)	68 (97.1)
直近の治療からランダム化／登録までの期間（ヵ月）				
n	32	31	38	69
平均値（標準偏差）	36.9 (31.06)	33.2 (19.54)	24.7 (27.50)	28.5 (24.46)
中央値	28.4	31.2	16.3	19.6

FAS = Full Analysis Set；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 1.3.3

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

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 31、Table 32、Table 33 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 での中央判定、NHL-008 試験では治験責任医師判定）。

また、MZL はその発生部位や特性によって、MALT リンパ腫、SMZL、NMZL の 3 つに分類されることから、これらサブタイプ別での有効性の結果の概要も Table 34 に示す。

Table 31: 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 32: 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 33: 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

Table 34: MZL のサブタイプ別の IWGRC 1999 に基づく有効性の結果の概要（FAS 集団、MZL 患者）

	MALT				SMZL				NMZL			
	NHL-007		NHL-008	007 + 008	NHL-007		NHL-008	007 + 008	NHL-007		NHL-008	007 + 008
	Rit単独群 (N = 16)	R²併用群 (N = 14)	R²併用群 (N = 10)	併合 R²併用群 (N = 24)	Rit単独群 (N = 6)	R²併用群 (N = 9)	R²併用群 (N = 9)	併合 R²併用群 (N = 18)	Rit単独群 (N = 10)	R²併用群 (N = 8)	R²併用群 (N = 20)	併合 R²併用群 (N = 28)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%) ［95%信頼区間］	10 (62.5) [35.4, 84.8]	9 (64.3) [35.1, 87.2]	9 (90.0) [55.5, 99.7]	18 (75.0) [53.3, 90.2]	1 (16.7) [0.4, 64.1]	6 (66.7) [29.9, 92.5]	4 (44.4) [13.7, 78.8]	10 (55.6) [30.8, 78.5]	3 (30.0) [6.7, 65.2]	5 (62.5) [24.5, 91.5]	10 (50.0) [27.2, 72.8]	15 (53.6) [33.9, 72.5]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%) ［95%信頼区間］	4 (25.0) [7.3, 52.4]	7 (50.0) [23.0, 77.0]	6 (60.0) [26.2, 87.8]	13 (54.2) [32.8, 74.4]	0 (0.0) [0.0, 45.9]	1 (11.1) [0.3, 48.2]	1 (11.1) [0.3, 48.2]	2 (11.1) [1.4, 34.7]	1 (10.0) [0.3, 44.5]	2 (25.0) [3.2, 65.1]	10 (50.0) [27.2, 72.8]	12 (42.9) [24.5, 62.8]
奏効持続期間												
イベント発生、n (%)	2 (20.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (22.2)	1 (100.0)	6 (100.0)	1 (25.0)	7 (70.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (20.0)
評価打ち切り、n (%)	8 (80.0)	6 (66.7)	8 (88.9)	14 (77.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	3 (30.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	8 (80.0)	12 (80.0)
奏効持続期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］	NE [5.9, NE]	NE [1.9, NE]	NE [3.5, NE]	NE [22.1, NE]	23.2 [NE, NE]	14.8 [11.7, 17.4]	NE [5.9, NE]	15.9 [5.9, 17.4]	NE [8.4, NE]	NE [8.0, NE]	NE [6.6, NE]	NE [7.1, NE]
≥ 12ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］	80.0 [40.9, 94.6]	77.8 [36.5, 93.9]	85.7 [33.4, 97.9]	82.5 [54.9, 94.0]	100.0 [NE, NE]	83.3 [27.3, 97.5]	75.0 [12.8, 96.1]	78.8 [38.1, 94.3]	NE [NE, NE]	75.0 [12.8, 96.1]	71.4 [25.8, 92.0]	72.7 [37.1, 90.3]
≥ 24ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］	80.0 [40.9, 94.6]	51.9 [8.4, 84.0]	85.7 [33.4, 97.9]	61.9 [18.3, 87.3]	0.0 [NE, NE]	0.0 [NE, NE]	75.0 [12.8, 96.1]	13.5 [0.7, 44.4]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	71.4 [25.8, 92.0]	72.7 [37.1, 90.3]
≥ 12ヵ月無増悪生存率[a]（%）［95%信頼区間］	75.0 [46.3, 89.8]	67.7 [34.9, 86.5]	87.5 [38.7, 98.1]	76.8 [52.8, 89.7]	83.3 [27.3, 97.5]	100.0 [NE, NE]	59.3 [18.6, 85.0]	78.1 [46.0, 92.5]	46.7 [15.0, 73.7]	100.0 [NE, NE]	65.7 [35.3, 84.4]	75.2 [49.7, 89.1]

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；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；PR = 部分寛解；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[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 2.3.2, Table 2.3.3, Table 2.3.4

3.2.1. 奏効割合

3.2.1.1. 全奏効割合

FAS 集団全体での全奏効割合（CR、CRu 又は PR の奏効を示した患者の割合）［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（178 名）で 77.5%［70.7%～83.4%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（187 名）で 67.9%［60.7%～74.5%］であり、併合 R^2 併用群（365 名）では 72.6%［67.7%～77.1%］であった（Table 31）。

FL 患者集団での全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（147 名）で 80.3%［72.9%～86.4%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（148 名）で 70.3%［62.2%～77.5%］であり、併合 R^2 併用群（295 名）では 75.3%［69.9%～80.1%］であった（Table 32）。

MZL 患者集団での全奏効割合［95%信頼区間］は NHL-007 試験の R^2 併用群（31 名）で 64.5%［45.4%～80.8%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（39 名）で 59.0%［42.1%～74.4%］であり、併合 R^2 併用群（70 名）では 61.4%［49.0%～72.8%］であった（Table 33）。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 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（Table 34）。

3.2.1.2. 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 R^2 併用群（178 名）で 41.0%［33.7%～48.6%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（187 名）で 42.2%［35.1%～49.7%］であり、併合 R^2 併用群（365 名）では 41.6%［36.5%～46.9%］であった（Table 31）。

FL 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（147 名）で 42.9%［34.7%～51.3%］、NHL-008 試験の R^2 併用群（148 名）で 41.9%［33.8%～50.3%］であり、併合 R^2 併用群（295 名）では 42.4%［36.7%～48.2%］であった（Table 32）。

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 33）。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（Table 34）。

3.2.1.3. 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］、Rit 単独群（180 名）で 21.7 ヵ月［12.8～27.6 ヵ月］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。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 31）。

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］、Rit 単独群（148 名）で 15.5 ヵ月［11.2～25.0 ヵ月］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 32）。

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］、Rit 単独群（32 名）で NE［8.4 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 33）。

3.2.2. 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 31）。

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 32）。

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 33）。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（Table 34）。

3.3. 部分集団における結果の比較

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。

3.3.1. 全奏効割合のサブグループ解析

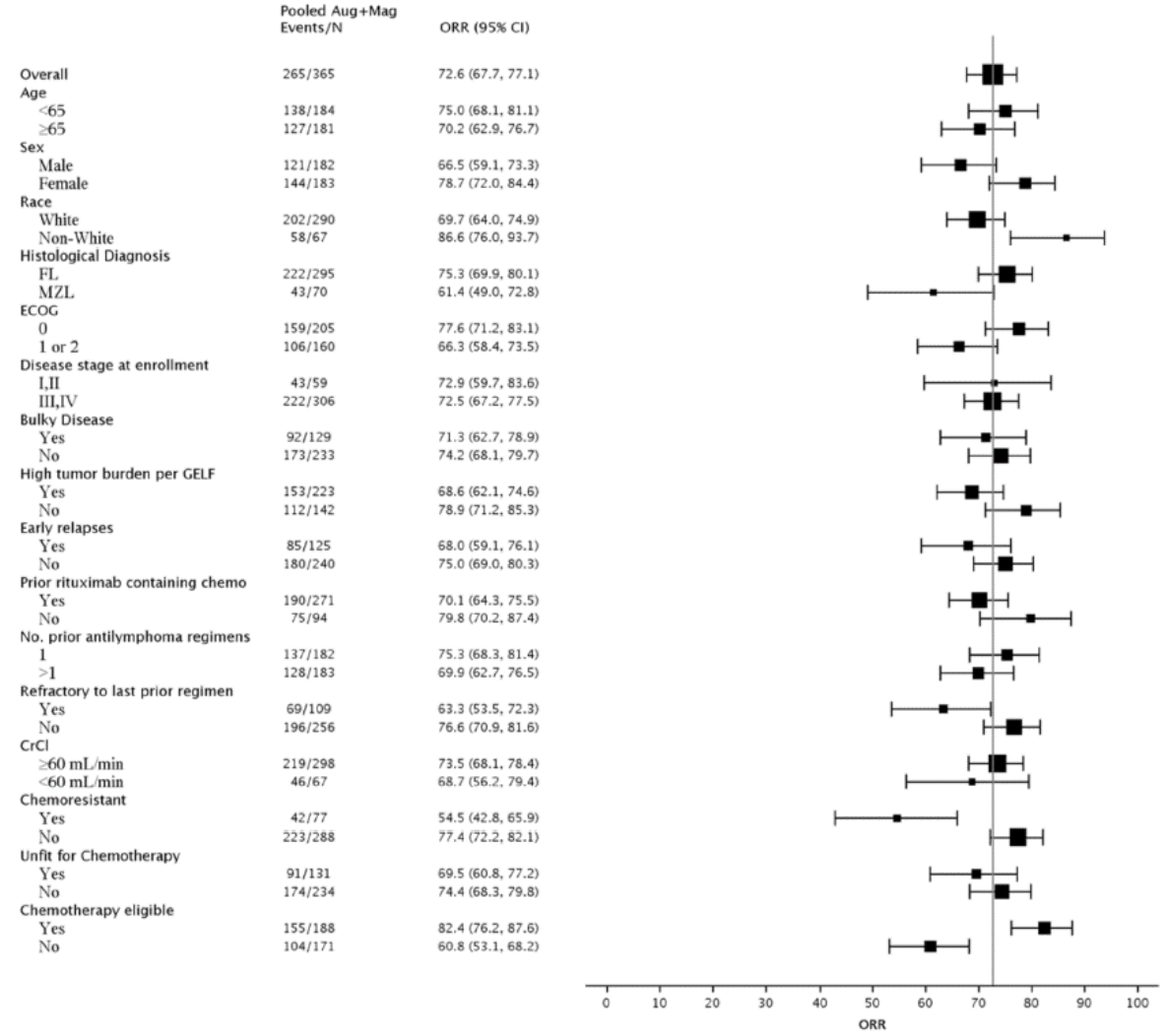
全奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）に対し、併合 R^2 併用群の FAS 集団全体及び FL 患者集団でのサブグループ解析の結果をそれぞれ Figure 4、Figure 5 に示す。

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。

Figure 4: 全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団）



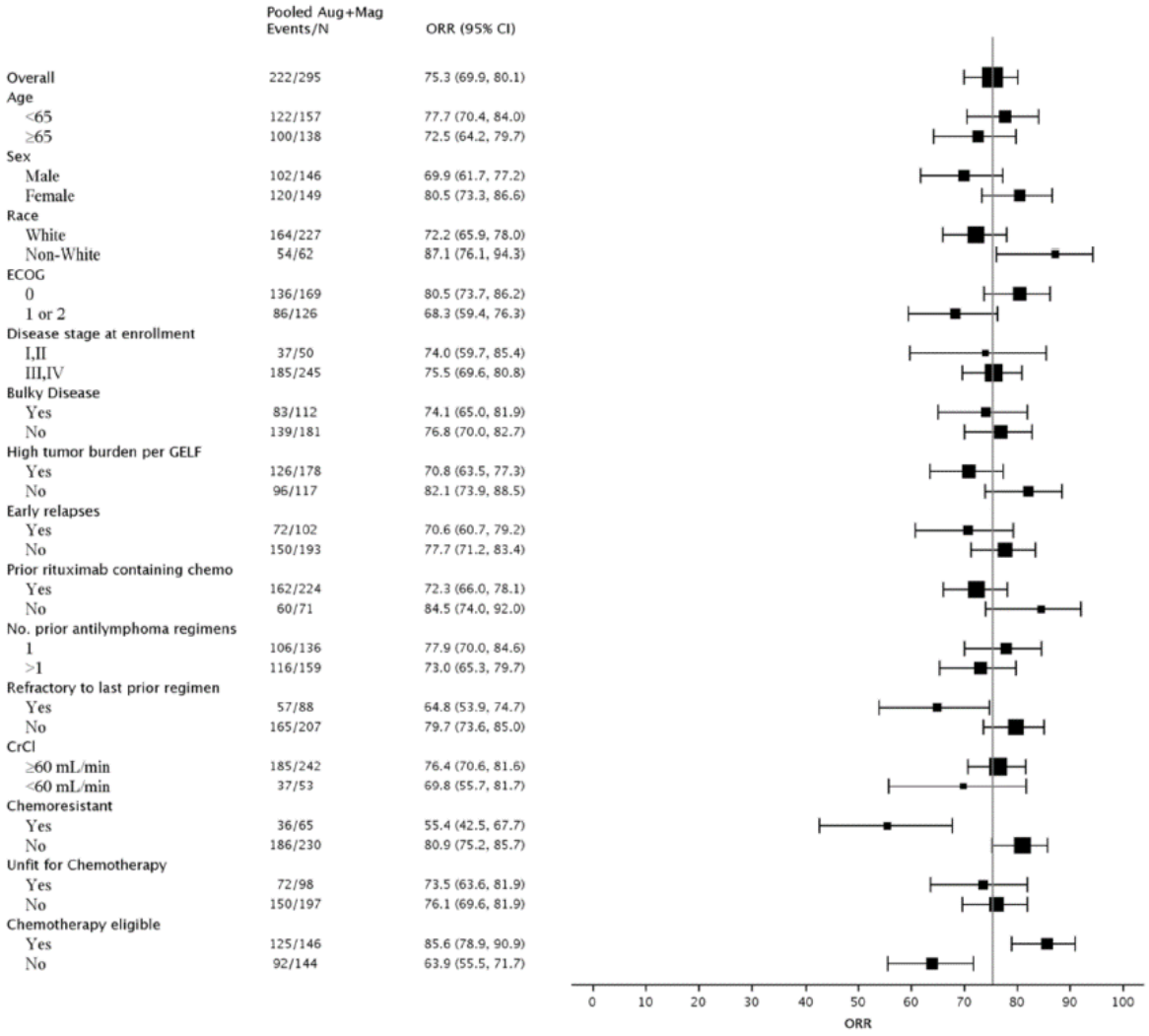
Aug = NHL-007 試験；CI = 信頼区間；CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；Mag = NHL-008 試験；MZL = 辺縁帯リンパ腫；ORR = 全奏効割合；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解

注：Chemoresistant（化学療法抵抗性：最良治療効果が < PR 又は直近の化学療法から ≤ 6 ヵ月で PD）；Unfit for Chemotherapy（化学療法不適応：年齢 ≥ 70 歳［年齢 ≥ 60 歳、< 70 歳の場合、CrCl ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min 又は ECOG Performance Status が 2］）；Chemotherapy eligible（化学療法歴なし、又は化学療法歴ありで直近の化学療法から病勢進行までの期間が > 2 年）

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 Graph 2.1

Figure 5: 全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団、FL 患者）



Aug = NHL-007 試験；CI = 信頼区間；CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；Mag = NHL-008 試験；ORR = 全奏効割合；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解

注：Chemoresistant（化学療法抵抗性：最良治療効果が＜PR 又は直近の化学療法から≤6 ヵ月で PD）；Unfit for Chemotherapy（化学療法不適応：年齢≥70 歳［年齢≥60 歳、＜70 歳の場合、CrCl≥30 mL/min かつ＜60 mL/min 又は ECOG Performance Status が 2］）；Chemotherapy eligible（化学療法歴なし、又は化学療法歴ありで直近の化学療法から病勢進行までの期間が＞2 年）

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 Graph 2.3

3.3.2. 完全奏効割合のサブグループ解析

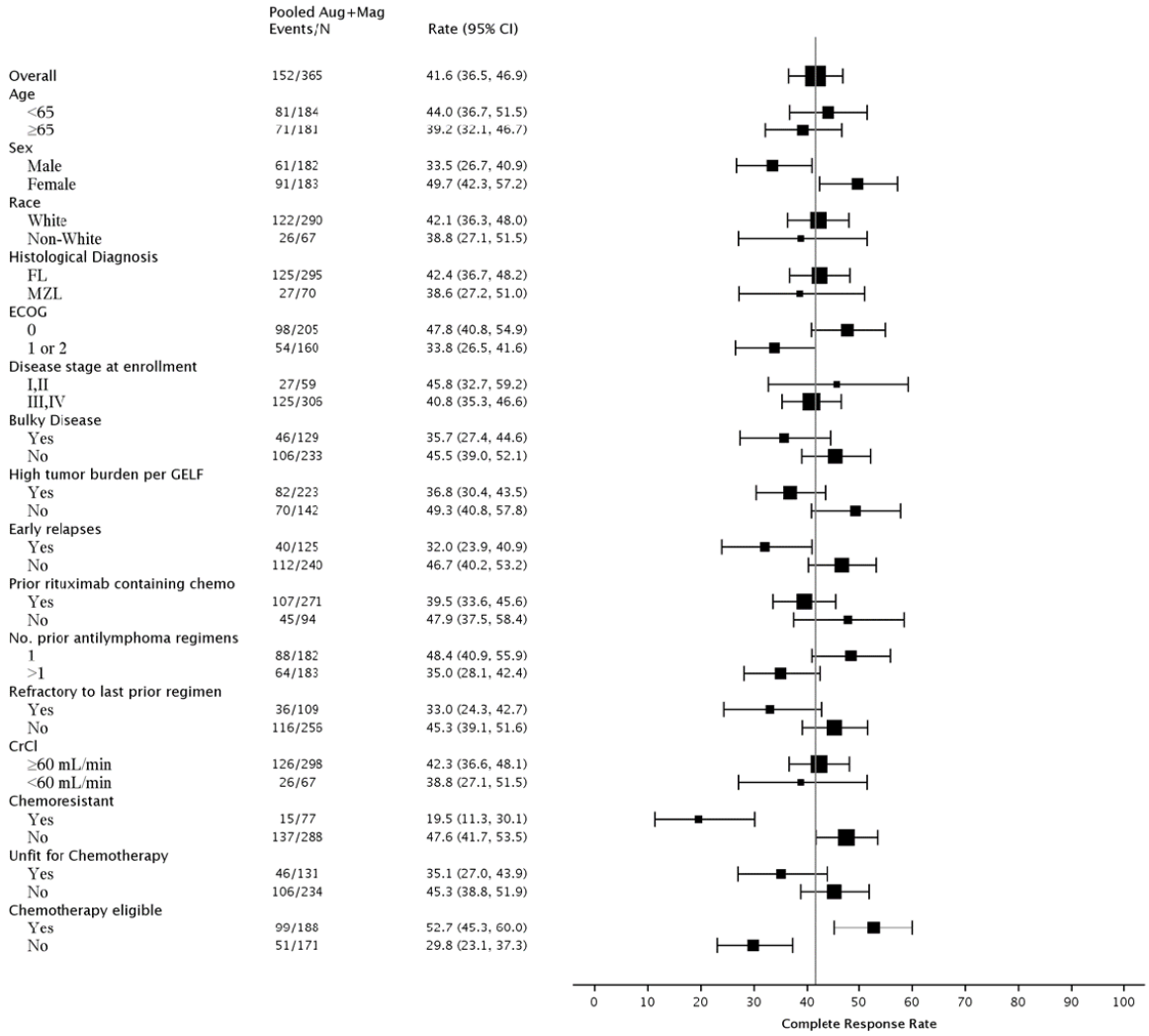
完全奏効割合（CR 又は CRu の奏効を示した患者の割合）に対し、併合 R^2 併用群の FAS 集団全体及び FL 患者集団でのサブグループ解析の結果をそれぞれ Figure 6、Figure 7 に示す。

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。

Figure 6: 完全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団）



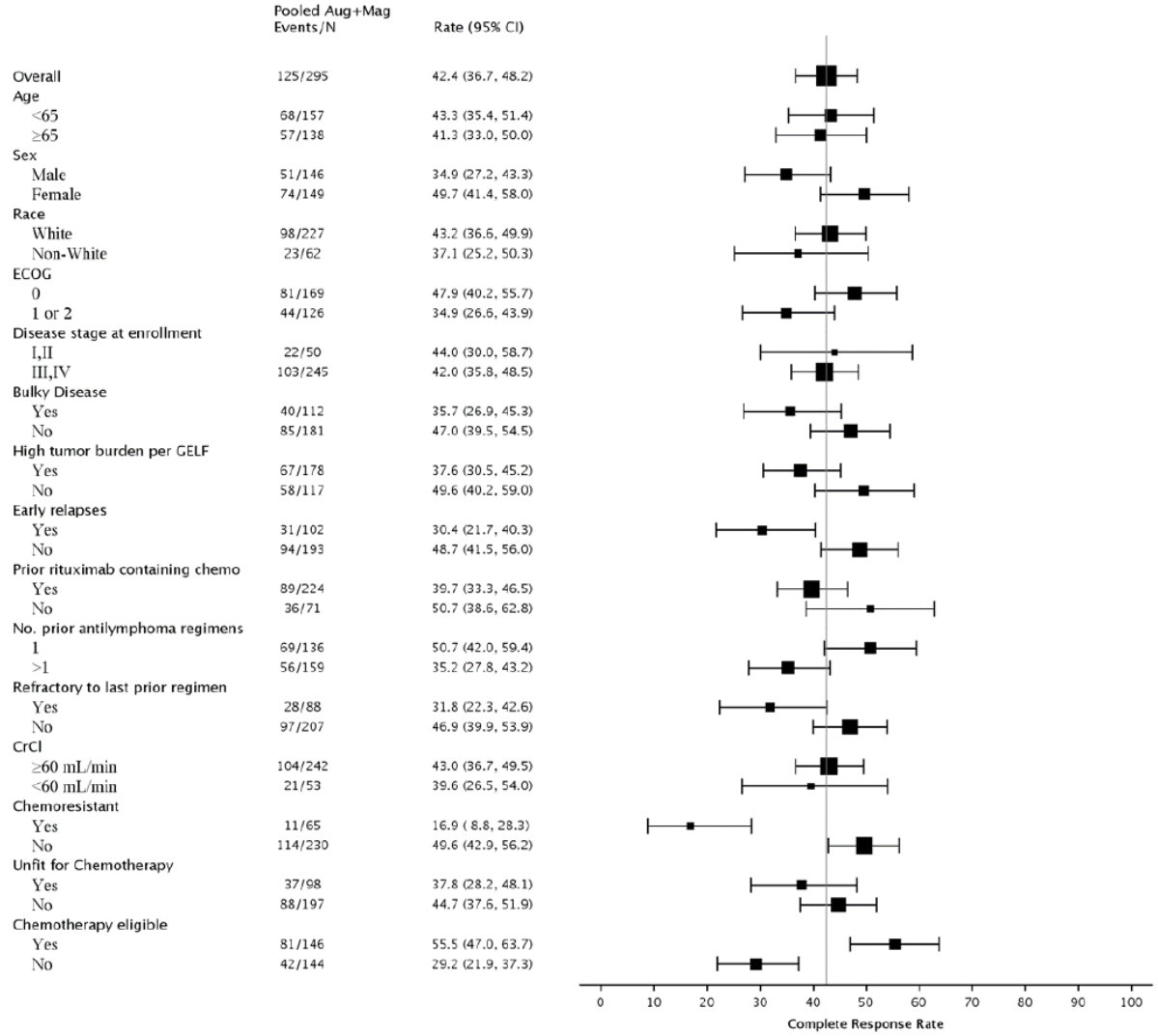
Aug = NHL-007 試験；CI = 信頼区間；CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；Mag = NHL-008 試験；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解

注：Chemoresistant（化学療法抵抗性：最良治療効果が < PR 又は直近の化学療法から ≤ 6 ヵ月で PD）；Unfit for Chemotherapy（化学療法不適応：年齢 ≥ 70 歳［年齢 ≥ 60 歳、< 70 歳の場合、CrCl ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min 又は ECOG Performance Status が 2］）；Chemotherapy eligible（化学療法歴なし、又は化学療法歴ありで直近の化学療法から病勢進行までの期間が > 2 年）

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 Graph 2.2

Figure 7: 完全奏効割合のサブグループ解析（FAS 集団、FL 患者）



Aug = NHL-007 試験；CI = 信頼区間；CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FAS = Full Analysis Set；FL = 濾胞性リンパ腫；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；Mag = NHL-008 試験；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解

注：Chemoresistant（化学療法抵抗性：最良治療効果が＜PR 又は直近の化学療法から≤6 ヵ月で PD）；Unfit for Chemotherapy（化学療法不適応：年齢≥70 歳［年齢≥60 歳、＜70 歳の場合、CrCl≥30 mL/min かつ＜60 mL/min 又は ECOG Performance Status が 2］）；Chemotherapy eligible（化学療法歴なし、又は化学療法歴ありで直近の化学療法から病勢進行までの期間が＞2 年）

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 Graph 2.4

3.4. 各試験の比較及び部分集団の結果の結論

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。

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・用量は国際共同第 3 相 NHL-007 試験で評価した用法・用量であり、この用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性が確認されている。以下に、レナリドミドの推奨用法・用量の決定に至った経緯を述べる。

4.1. NHL-007 試験でのレナリドミドの用法・用量の設定根拠

本試験でレナリドミドはリツキシマブとの併用で投与することとしたが、この用法はレナリドミドの非臨床試験成績、レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性、及び臨床試験成績の報告に基づき設定した。非臨床薬理試験では、NHL 細胞株の Jeko-1（MCL）、Namalwa 及び Raji（ヒトバーキットリンパ腫）、並びに Farage（ヒト B 細胞リンパ腫）に対し、レナリドミドとリツキシマブとの併用は抗体依存性細胞傷害（ADCC）を増強した（Wu, 2008）。また、MCL 及び播種性リンパ腫のマウスモデルに対し、レナリドミドとリツキシマブの併用で生存期間が顕著に改善し、循環血中のナチュラルキラー（NK）細胞数及び腫瘍への NK 細胞浸潤も増加した（Hernandez-Ilizaliturri, 2005；Reddy, 2008；Zhang, 2009）。レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性としては、レナリドミドは経口投与で高いバイオアベイラビリティを示し、主に未変化体として腎排泄される一方、リツキシマブは静脈内投与され、肝臓やその他の臓器で代謝されることから、両薬剤を併用投与しても互いの全身曝露量に影響を及ぼすような相互作用は認められないと考えられる。また、NHL-007 試験計画当時、再発又は難治性の iNHL に対するレナリドミドとリツキシマブ併用の臨床試験としては、医師主導試験での成績（Dutia, 2010）や CALGB が実施した CALGB 50401 試験の成績（Leonard, 2012）が報告されていた。医師主導試験では、小規模の単群試験であったものの、再発又は難治性の FL に対する R^2 併用療法での奏効割合（PR 以上）は 85%（11/13 名）、CR 割合は 38%（5/13 名）と良好であった。また、CALGB 50401 試験では、R^2 併用療法をレナリドミド単独療法と比較しており、再発性の FL に対する R^2 併用療法の奏効割合（PR 以上）は 75%、CR 割合は 32%であり、レナリドミド単独療法（奏効割合：49%、CR 割合：13%）と比べて良好であった。安全性はいずれの試験でも忍容可能と考えられた。これらの試験成績や報告に基づき、本試験でのレナリドミドの用法はリツキシマブとの併用とした。

また、NHL-007 試験でのレナリドミドの用量も上述の医師主導試験（Dutia, 2010）及び CALGB 50401 試験（Leonard, 2012）に基づき設定した。医師主導試験でのリツキシマブとの併用でのレナリドミドの用法・用量は当初、レナリドミド 25 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に経口投与する方法であった。しかし、その後レナリドミド 25 mg が投与された患者 4 名中 2 名に腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現したことから、当該試験のレナリドミドの開始用量を 20 mg に変更（予防薬としてアロプリノールも投与）し、それ以降 TLS の発現は認められなかった（Dutia, 2010）。また、CALGB 50401 試験では、リツキシマブとの併用でのレナリドミドの用法・用量として、レナリドミドを 28 日サイクルの 1～21 日目にサイクル 1 では 15 mg、サイクル 2～12 では 20 mg を 1 日 1 回経口投与した（計 12 サイクル）（Leonard, 2012）。これらの医師主導試験及び CALGB 50401 試験の結果、高い有効性と忍容可能な安全性が示された。

上記を踏まえ、NHL-007 試験ではリツキシマブとの併用下でのレナリドミドの用法・用量を 20 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回、最大 12 サイクルまで経口投与と設定した。

4.2. 今回の一変申請での推奨用法・用量の決定

上述のレナリドミドの用法・用量を用いて NHL-007 試験を実施した結果、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 併用療法は Rit 単独療法と比べて主要評価項目である PFS を有意に延長し、OS が短くなる傾向もみられなかった。さらに奏効割合、奏効持続期間などの他の評価項目でも R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて良好であった。

また、NHL-007 試験のほか、同じレナリドミドの用法・用量で再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に R^2 併用療法を投与した NHL-008 試験でも、NHL-007 試験と同様に良好な結果が得られた。さらに、近年の文献報告でも iNHL 患者に対してリツキシマブとの併用下でレナリドミド 20 mg は有効かつ忍容可能であることが裏付けされている（Leonard, 2015；Chong, 2015；Tuscano, 2014；Fowler, 2014；Martin, 2014）。

なお、レナリドミドの主要な排泄経路が腎クリアランスであることから、NHL-007 試験では CrCl が 30 mL/min～< 60 mL/min の腎機能障害患者に対して、レナリドミドの開始用量を 10 mg に調節することとした。また、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合に休薬、減量等の用量調節を行う規定を設けており、特に好中球減少や血小板減少などの有害事象が発現した場合にはその程度に応じてレナリドミドの用量を調節し症状をコントロールすることで治療継続が可能になると考えられた。

以上、これまでに実施した試験の結果及び文献報告を踏まえ、本邦での「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。」とした。

5. 効果の持続、耐薬性

NHL-007 試験では R^2 併用療法の効果の持続として、奏効持続期間や PFS を Rit 単独療法と直接比較している。NHL-007 試験で IWGRC 2007 に基づき IRC が判定した奏効患者での奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 36.6 ヵ月［22.9 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 21.7 ヵ月［12.8～27.6 ヵ月］であった。IWGRC 1999 に基づく 12 ヵ月奏効持続率［95%信頼区間］は R^2 併用群で 84.4%［76.8%～89.6%］、Rit 単独群で 61.6%［50.7%～70.7%］であり、24 ヵ月奏効持続率［95%信頼区間］は R^2 併用群で 59.0%［48.7%～67.9%］、Rit 単独群で 42.5%［31.1%～53.5%］であった。

また、NHL-007 試験での 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 併用群に対する Rit 単独群の PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.46［0.34～0.62］、p 値は＜0.0001 であった（追跡調査期間の中央値 28.30 ヵ月）。1 年無増悪生存率［95%信頼区間］は R^2 併用群で 82.7%［75.9%～87.7%］、Rit 単独群で 57.1%［49.3%～64.1%］、2 年無増悪生存率［95%信頼区間］は R^2 併用群で 57.5%［48.7%～65.4%］、Rit 単独群で 36.4%［28.9%～43.9%］であった。

このように、NHL-007 試験では、12 サイクルの R^2 併用療法は Rit 単独療法と比較して奏効持続期間及び PFS を顕著に延長させたことから、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R^2 併用療法の効果は長期間にわたって持続することが示された。また、NHL-007 試験で次のリンパ腫治療での全奏効割合及び完全寛解割合は R^2 併用群で Rit 単独群と比べて良好であり（Table 8）、これまでのところ、R^2 併用療法が次治療の効果に悪影響を及ぼすようなデータは得られていない。

6. 有効性の結論

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R^2 併用療法の有効性は、本一変申請データパッケージの有効性の評価資料である NHL-007 試験のデータ、及び参考資料である NHL-008 試験との併合データを用いて評価した。

国際共同第 3 相 NHL-007 試験は日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL（Grade 1～3a の FL 及び MZL）患者を対象に、多施設共同ランダム化二重盲検デザインを用いて R^2 併用療法の有効性を Rit 単独療法と比較した。当該試験の主要評価項目は PFS であり、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフして有効性を評価した。

一方、海外第 3b 相 NHL-008 試験は再発又は難治性の FL、MZL 及び MCL 患者を対象に、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、R^2 併用療法による寛解導入後の維持療法として R^2 併用維持療法と Rit 単独維持療法を比較する試験である。2017 年 5 月 1 日にデータをカットオフして、寛解導入期の有効性を評価した（本申請では Grade 1～3a の FL 及び MZL 患者を対象としたデータのみ使用）。当該試験の中間解析の主要評価項目は寛解導入期の全奏効割合であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験、及び両試験併合で得られた有効性の結論を以下に示す。

- 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。また、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 試験の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。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 13
1. 医薬品への曝露 14
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
1.1.1. 安全性評価対象試験 14
1.1.1.1. NHL-007 試験の計画の概要 15
1.1.1.2. NHL-008 試験の計画の概要 15
1.1.1.3. GELARC-0683C 試験の計画の概要 16
1.1.1.4. NHL-001 試験の計画の概要 17
1.1.2. 総括的安全性評価計画 20
1.1.3. 安全性の評価方法 20
1.2. 全般的な曝露状況 21
1.2.1. 患者の内訳 22
1.2.1.1. NHL-007 試験 22
1.2.1.2. NHL-008 試験 23
1.2.1.3. GELARC-0683C 試験 24
1.2.1.4. 併合解析 24
1.2.2. 治験薬投与期間 26
1.2.2.1. NHL-007 試験 26
1.2.2.2. NHL-008 試験 27
1.2.2.3. GELARC-0683C 試験 28
1.2.2.4. 併合解析 28
1.2.3. 治験薬の曝露状況 31
1.2.3.1. NHL-007 試験 31
1.2.3.2. NHL-008 試験 31
1.2.3.3. GELARC-0683C 試験 32
1.2.3.4. 併合解析 32
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
1.3.1. 人口統計学的特性 34
1.3.1.1. NHL-007 試験 34
1.3.1.2. NHL-008 試験 35
1.3.1.3. GELARC-0683C 試験 36

1.3.1.4. 併合解析 37
1.3.2. ベースライン疾患特性 39
1.3.2.1. NHL-007 試験 39
1.3.2.2. NHL-008 試験 41
1.3.2.3. GELARC-0683C 試験 43
1.3.2.4. 併合解析 44
1.3.3. リンパ腫治療歴 50
1.3.3.1. NHL-007 試験 50
1.3.3.2. NHL-008 試験 51
1.3.3.3. GELARC-0683C 試験 51
1.3.3.4. 併合解析 52
2. 有害事象 55
2.1. 有害事象の解析 55
2.1.1. 有害事象の発現状況の概要 55
2.1.1.1. NHL-007 試験での有害事象の発現状況の概要 55
2.1.1.2. NHL-008 試験での有害事象の発現状況の概要 56
2.1.1.3. GELARC-0683C 試験での有害事象の発現状況の概要 57
2.1.1.4. 併合解析での有害事象の発現状況の概要 59
2.1.2. 比較的よくみられた有害事象 62
2.1.2.1. NHL-007 試験での有害事象 62
2.1.2.2. NHL-008 試験での有害事象 64
2.1.2.3. GELARC-0683C 試験での有害事象 65
2.1.2.4. 併合解析での有害事象 69
2.1.3. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 75
2.1.3.1. NHL-007 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象 75
2.1.3.2. NHL-008 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象 78
2.1.3.3. GELARC-0683C 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象 79
2.1.3.4. 併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象 82
2.1.4. グレード 3 又は 4 の有害事象 88
2.1.4.1. NHL-007 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象 88
2.1.4.2. NHL-008 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象 89
2.1.4.3. GELARC-0683C 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象 90

2.1.4.4. 併合解析でのグレード 3 又は 4 の有害事象 92
2.1.5. 死亡 95
2.1.5.1. NHL-007 試験での死亡 95
2.1.5.2. NHL-008 試験での死亡 96
2.1.5.3. GELARC-0683C 試験での死亡 98
2.1.5.4. 併合解析での死亡 99
2.1.6. その他の重篤な有害事象 105
2.1.6.1. NHL-007 試験での重篤な有害事象 105
2.1.6.2. NHL-008 試験での重篤な有害事象 106
2.1.6.3. GELARC-0683C 試験での重篤な有害事象 106
2.1.6.4. 併合解析での重篤な有害事象 108
2.1.7. その他の重要な有害事象 110
2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 110
2.1.7.2. 治験薬の減量に至った有害事象 114
2.1.7.3. 治験薬の休薬に至った有害事象 120
2.1.7.4. 有害事象の時期別発現状況 129
2.1.8. 器官別又は症候群別有害事象の解析 132
2.1.8.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべき有害事象 132
2.1.8.2. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象 135
2.1.8.3. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべき重篤な有害事象 138
2.1.8.4. 注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況 141
2.1.9. 二次発がん 157
2.1.9.1. NHL-007 試験 157
2.1.9.2. NHL-008 試験 158
2.1.9.3. GELARC-0683C 試験 159
2.1.10. NHL-001 試験の安全性 160
2.2. 個別有害事象の文章による説明 161
3. 臨床検査値の評価 162
3.1. 血液学的検査 162
3.1.1. NHL-007 試験 162
3.1.2. NHL-008 試験 162

3.1.3. GELARC-0683C 試験 162
3.2. 血液生化学的検査 162
3.2.1. NHL-007 試験 162
3.2.2. NHL-008 試験 163
3.2.3. GELARC-0683C 試験 163
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 164
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 165
5.1. 内因性要因 165
5.2. 外因性要因 169
5.3. 薬物相互作用 171
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 171
5.4.1. 妊娠時の使用 171
5.4.2. 授乳婦への使用 172
5.5. 過量投与 172
5.6. 薬物乱用 172
5.7. 離脱症状及び反跳現象 172
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 172
6. その他の安全性情報 173
6.1. 市販後データ 173
7. 結論 174
7.1. NHL-007 試験 174
7.2. NHL-008 試験 177
7.3. GELARC-0683C 試験 178
7.4. NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合解析 179
7.5. NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合解析 180
7.6. サブグループ解析 180
7.7. 全体の結論 180
8. 付録 181
8.1. 注目すべき有害事象の定義 181
8.2. 死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 182
8.3. 重篤な有害事象を発現した患者一覧 184

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 13
Table 2: 安全性評価対象試験 14
Table 3: B 細胞性 iNHL に対するレナリドミドの安全性評価の臨床データパッケージの概要 18
Table 4: 各臨床試験での有害事象のコーディング方法及び重症度分類 21
Table 5: 患者の内訳（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 22
Table 6: 患者の内訳（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 23
Table 7: 患者の内訳（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 24
Table 8: 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 25
Table 9: FL 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 25
Table 10: MZL 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 26
Table 11: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 27
Table 12: 治験薬投与期間（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 27
Table 13: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 28
Table 14: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 28
Table 15: FL 患者での治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 29
Table 16: MZL 患者での治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 30
Table 17: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 31
Table 18: レナリドミドの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 31
Table 19: レナリドミドの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 32
Table 20: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 33
Table 21: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 33
Table 22: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 34
Table 23: 患者背景（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 35
Table 24: 患者背景（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 35

Table 25: 患者背景（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 36
Table 26: 患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 37
Table 27: FL 患者での患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 38
Table 28: MZL 患者での患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 39
Table 29: ベースライン疾患特性（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 40
Table 30: ベースライン疾患特性（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 42
Table 31: ベースライン疾患特性（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 43
Table 32: ベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 45
Table 33: FL 患者でのベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 47
Table 34: MZL 患者でのベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 48
Table 35: リンパ腫治療歴（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 50
Table 36: リンパ腫治療歴（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 51
Table 37: リンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 52
Table 38: FL 患者でのリンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 53
Table 39: MZL 患者でのリンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 53
Table 40: 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］ 56
Table 41: 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］ 56
Table 42: 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］ 58
Table 43: Post-Hoc 解析に基づく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］ 58
Table 44: 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、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 59
Table 45: 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）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 60
Table 46: 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）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 61

Table 47: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 62

Table 48: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（PT の発現割合 10%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 65

Table 49: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 66

Table 50: 日本人集団で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 67

Table 51: Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 69

Table 52: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 70

Table 53: FL 患者での比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 72

Table 54: MZL 患者での比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 74

Table 55: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 76

Table 56: 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状況（PT の発現割合 5%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 78

Table 57: 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状況（PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 80

Table 58: 日本人集団でレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 80

Table 59: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 83

Table 60: FL 患者での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 85

Table 61: MZL 患者での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 87

Table 62: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 88

Table 63: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（PT の発現割合 5%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 89

Table 64: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 91

Table 65: 日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 91

Table 66: Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 92

Table 67: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 93

Table 68: FL 患者でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 94

Table 69: MZL 患者でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 94

Table 70: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 95

Table 71: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 96

Table 72: すべての死亡の発現状況と死因（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 97

Table 73: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 97

Table 74: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 98

Table 75: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 99

Table 76: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 100

Table 77: すべてのグレード 5 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 試験の併合解析］ 101

Table 78: FL 患者でのすべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 102

Table 79: FL 患者でのすべてのグレード 5 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 試験の併合解析］ 103

Table 80: MZL 患者でのすべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験］ 104

Table 81: MZL 患者でのすべてのグレード 5 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 試験の併合解析］ 104

Table 82: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 105

Table 83: 重篤な有害事象の発現状況（PT の発現割合 2%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 106

Table 84: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 107

Table 85: 日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 107

Table 86: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 108

Table 87: FL 患者での重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 109

Table 88: MZL 患者での重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現 2 名以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 110

Table 89: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 111

Table 90: レナリドミドの投与中止に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 111

Table 91: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 112

Table 92: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C の併合解析］ 113

Table 93: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 113

Table 94: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験及び NHL-008 試験の併合解析］ 114

Table 95: レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 115

Table 96: レナリドミドの減量に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 115

Table 97: レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 116

Table 98: 日本人集団でのレナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 117

Table 99: 治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 118

Table 100: FL 患者での治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 119

Table 101: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 120

Table 102: レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 121

Table 103: レナリドミドの休薬に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 122

Table 104: 治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 123

Table 105: 日本人集団での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 124

Table 106: レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 125

Table 107: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］ 127

Table 108: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］ 129

Table 109: 有害事象の時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験の R^2 併用群］ 129

Table 110: 有害事象の時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群］ 131

Table 111: 注目すべき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］ 132

Table 112: 日本人集団での注目すべき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］ 133

Table 113: FL 患者での注目すべき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］ 134
Table 114: MZL 患者での注目すべき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］ 134
Table 115: 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］ 135
Table 116: 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］ 136
Table 117: FL 患者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、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］ 137
Table 118: MZL 患者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、NHL-008 試験］ 138
Table 119: 注目すべき重篤な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］ 139
Table 120: 日本人集団での注目すべき重篤な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］ 139
Table 121: FL 患者での注目すべき重篤な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］ 140
Table 122: MZL 患者での注目すべき重篤な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］ 141
Table 123: グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現状況（安全性解析対象集団） 142
Table 124: グレード 3 又は 4 の「感染症」の発現状況（NHL-007 試験、NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群での PT の発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団） 143
Table 125: グレード 3 又は 4 の「皮膚反応」の発現状況（安全性解析対象集団） 144
Table 126: グレード 3 又は 4 の「下痢」の発現状況（安全性解析対象集団） 145
Table 127: グレード 3 又は 4 の「便秘」の発現状況（安全性解析対象集団） 145
Table 128: グレード 3 又は 4 の「肝障害」の発現状況（安全性解析対象集団） 146
Table 129: グレード 3 又は 4 の「血小板減少症」の発現状況（安全性解析対象集団） 147
Table 130: グレード 3 又は 4 の「出血」の発現状況（安全性解析対象集団） 148
Table 131: グレード 3 又は 4 の「不整脈」の発現状況（安全性解析対象集団） 148
Table 132: グレード 3 又は 4 の「末梢性ニューロパチー」の発現状況（安全性解析対象集団） 149
Table 133: グレード 3 又は 4 の「腎不全」の発現状況（安全性解析対象集団） 150
Table 134: グレード 3 又は 4 の「腫瘍フレア反応」の発現状況（安全性解析対象集団） 151
Table 135: グレード 3 又は 4 の「過敏症」の発現状況（安全性解析対象集団） 151
Table 136: グレード 3 又は 4 の「血管浮腫」の発現状況（安全性解析対象集団） 152
Table 137: グレード 3 又は 4 の「静脈血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団） 152

Table 138: グレード 3 又は 4 の「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 153
Table 139: グレード 3 又は 4 の「混合型血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 154
Table 140: グレード 3 又は 4 の「動脈血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 155
Table 141: グレード 3 又は 4 の「腫瘍崩壊症候群」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 155
Table 142: グレード 3 又は 4 の「心不全」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 156
Table 143: グレード 3 又は 4 の「間質性肺疾患／肺臓炎」の発現状況（安全性解析対象集団）..... 157
Table 144: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］..... 157
Table 145: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］..... 158
Table 146: 二次発がんの発現状況（二次発がん安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］..... 158
Table 147: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（二次発がん安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］..... 159
Table 148: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］..... 160
Table 149: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］..... 160
Table 150: 有害事象のサブグループ解析（内因性要因、安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］..... 167
Table 151: 有害事象のサブグループ解析（外因性要因、安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］..... 170
Table 152: 注目すべき有害事象の定義..... 181
Table 153: NHL-007 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 182
Table 154: NHL-008 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 182
Table 155: GELARC-0683C 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 183
Table 156: NHL-001 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 183
Table 157: NHL-007 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 184
Table 158: NHL-008 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 189
Table 159: GELARC-0683C 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 194
Table 160: NHL-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）..... 216

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略語	定義
一変申請	製造販売承認事項一部変更承認申請
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
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status
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
HLT	High level term MedDRA の高位語
IITT	Induction intent-to-treat 寛解導入期の治療しようとした全患者
iNHL	Indolent non-Hodgkin's lymphoma 低悪性度非ホジキンリンパ腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
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
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LPL	Lymphoplasmacytoid 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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版
MZL	Marginal zone lymphoma 辺縁帯リンパ腫
NA	Not applicable 該当せず
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NMZL	Nodal marginal zone lymphoma 節性辺縁帯リンパ腫
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-B	Rituximab plus bendamustine リツキシマブ + bendamustine
R-CHOP	Rituximab plus cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine plus prednisone/prednisolone リツキシマブ + cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone
R-CVP	Rituximab plus cyclophosphamide、vincristine plus prednisone/prednisolone リツキシマブ + cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone
Rit	Rituximab リツキシマブ
SLL	Small lymphocytic lymphoma 小リンパ球性リンパ腫
SMQ	Standardized MedDRA Query MedDRA 標準検索式
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

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価対象試験

レナリドミドは「多発性骨髄腫」、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」及び「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として国内で既に承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）でのレナリドミドの効能・効果は「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」である。また、当該効能・効果に対しては、レナリドミドはリツキシマブとの併用で投与され、その用法・用量は「リツキシマブとの併用において、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。」とした。

本一変申請で提出する安全性評価対象試験を Table 2 に示す。

Table 2: 安全性評価対象試験

試験	実施地域	試験内容
NHL-007 試験 （評価資料）	国際共同 （日本を含む）	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブの有効性及び安全性をリツキシマブ＋プラセボと比較する第 3 相二重盲検ランダム化比較試験
NHL-008 試験 ［寛解導入期のみ］ （参考資料）	海外	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ併用療法による寛解導入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の有効性及び安全性をリツキシマブ単独維持療法と比較する第 3b 相ランダム化オープンラベル試験
GELARC-0683C 試験 （参考資料）	国際共同 （日本を含む）	未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ併用療法の安全性及び有効性をリツキシマブ＋化学療法と比較する第 3 相ランダム化オープンラベル試験
NHL-001 試験 （参考資料）	海外	再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にレナリドミド単独の有効性及び安全性を検討する第 2 相単群オープンラベル試験

再発又は難治性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象にレナリドミド＋リツキシマブ（R^2）併用療法の安全性を検討した臨床試験として、国際共同第 3 相試験（CC-5013-NHL-007 試験、以下 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 B 細胞性 iNHL 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リツキシマブ＋プラセボ（Rit 単独療法）と比較した。

NHL-007 試験は安全性解析対象集団が 356 名（日本人 36 名）の大規模臨床試験であり、本一変申請の安全性を評価する上で最も重要な臨床試験に位置付けられる。

また、その他に、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL を含む患者を対象に R^2 併用療法の安全性を評価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、対象が未治療の濾胞性リンパ腫（FL）患者であるものの、R^2 併用療法の安全性を評価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 B 細胞性 iNHL 患者

を対象にその安全性を評価した海外第 2 相試験（CC-5013-NHL-001 試験、以下 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。

1.1.1.1. NHL-007 試験の計画の概要

NHL-007 試験の概要を Table 3 に示す。NHL-007 試験は、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者（Grade 1～3a の FL、辺縁帯リンパ腫［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プラセボ対照デザインを用いて、R^2 併用療法（R^2 併用群）の有効性及び安全性を Rit 単独療法（Rit 単独群）と比較した。当該試験には日本からも参加した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期で構成され、スクリーニング期で適格であることが確認された患者は治験薬投与期に移行し R^2 併用群又は Rit 単独群に 1：1 にランダム割付けされた。ランダム化の際には、ベースライン時の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）、B 細胞性 iNHL の疾患別（FL、MZL）で層別割付けした。治験薬投与期での各群の治験薬の用法・用量は以下のとおりであった。

- R^2 併用群
  - 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。
  - 1 サイクルを 28 日間とし、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 日目に静脈内投与する。
- Rit 単独群
  - 1 サイクルを 28 日間とし、プラセボ（レナリドミドと外観が同じカプセル）を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。
  - 1 サイクルを 28 日間とし、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 日目に静脈内投与する。

NHL-007 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。

1.1.1.2. NHL-008 試験の計画の概要

NHL-008 試験の概要を Table 3 に示す。NHL-008 試験は、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 又はマントル細胞リンパ腫（MCL）を対象とした海外第 3b 相多施設共同ランダム化オープンラベル試験であり、R^2 併用療法による寛解導入（12 サイクル、R^2 併用寛解導入療法）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）の有効性及び安全性を Rit 単独維持療法（18 サイクル）と比較した。なお、R^2 併用維持療法の患者では、18 サイクル終了後に病勢進行までレナリドミド単独維持療法を可とした。本試験はスクリーニング期、寛解導入期、維持療法期、追跡調査期で構成された。

同意取得後、スクリーニング期に適格であることが確認された患者は寛解導入期に移行し、本試験に登録された。登録後 1 週間以内に R^2 併用寛解導入療法が開始され、当該寛解導入療法を 12 サイクル（1 サイクル 28 日間）実施した。R^2 併用寛解導入療法の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与し、Rit 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15、22 日目及びサイクル 3、5、7、9、11 の 1 日目に点滴静脈内投与（点滴静注）する方法であった。

寛解導入期の 12 サイクル終了時点で完全寛解（CR）、未確定完全寛解（CRu）、部分寛解（PR）又は病勢安定であった患者はその後維持療法期に移行し、以下の二つの維持療法群のいずれかに 1：1 でランダム割付けされ、維持療法が実施された。なお、ランダム化の際には、原疾患（FL、MZL、MCL）、過去のリンパ腫治療レジメン数（≤2、≥3）、年齢（< 65 歳、≥ 65 歳）で層別割付けした。

- A 群：R^2 併用維持療法（18 サイクル）± レナリドミド単独維持療法（病勢進行まで）
- B 群：Rit 単独維持療法（18 サイクル）

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有効性及び安全性を評価した。本一変申請では「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」を効能・効果としているため、この中間解析の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の安全性データに焦点を当てて提示する。なお、その他の Grade 3b の FL、MCL、tFL 患者の安全性データは NHL-008 試験の治験総括報告書に添付している。

1.1.1.3. GELARC-0683C 試験の計画の概要

GELARC-0683C 試験の概要を Table 3 に示す。GELARC-0683C 試験は、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、R^2 併用療法の有効性、安全性を標準治療であるリツキシマブ + 化学療法（Rit 対照療法）と比較した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期の 3 期で構成された。

同意取得後、スクリーニング期に適格であることが確認された患者は、治験薬投与期に移行し、以下の R^2 併用群又は Rit 対照群のいずれかにランダム割付けされ、該当の治験薬が投与された。なお、ランダム化の際には FL の国際予後指標（FLIPI）スコア（0～1、2、3～5）、年齢（> 60 歳、≤ 60 歳）、最大リンパ節の最長径（> 6 cm、≤ 6 cm）で層別割付けした。

- R^2 併用群：レナリドミド + リツキシマブ併用療法
- Rit 対照群：治験責任医師が以下のいずれかを選択
  - R-CHOP 療法：リツキシマブ + CHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-CVP 療法：リツキシマブ + CVP（cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-B 療法：リツキシマブ + bendamustine 療法

R^2 併用群に割り付けられた患者では、R^2 併用療法を 72 週（約 18 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 48 週（約 12 ヵ月）投与した。一方、Rit 対照群に割り付けられた患者では、Rit 対照療法を 24 週（約 6 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 96 週（約 24 ヵ月）投与した。

本試験では、2017 年 5 月 31 日にデータをカットオフして、有効性の主要評価項目の一つである「120 週時点の完全奏効割合」の最終解析を実施しており、本一変申請での安全性評価には当該カットオフデータを用いた。

1.1.1.4. NHL-001 試験の計画の概要

NHL-001 試験の概要を Table 3 に示す。NHL-001 試験は、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、レナリドミド単独療法の有効性及び安全性を評価した。本試験は治療期及び追跡調査期で構成された。

適格であることが確認された患者は本試験に登録され、治療期が開始された。治療期では、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回投与した。治療期は病勢進行、何らかの理由による治験薬投与中止、又は試験全体の中止まで継続した（最長 52 週間）。

本試験は 2005 年 8 月 15 日に最初の患者が登録され、2008 年 4 月 18 日に最後の患者の観察が完了している。本一変申請では 2008 年 4 月 18 日までのデータを用いた。

安全性の臨床データパッケージの概要を Table 3 に示す。

なお、本一変申請に先立ち [redacted]試験を有効性及び安全性を評価するための評価資料とする[redacted]の適切性を確認するべく、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 [redacted]）を実施した。その結果、PMDA からは「申請者が提示する[redacted]をもって、本剤の一変申請を行うことは可能と考える」との意見を得ている。

Table 3: B 細胞性 iNHL に対するレナリドミドの安全性評価の臨床データパッケージの概要

	再発又は難治性の B 細胞性 iNHL		未治療の FL	再発又は難治性の B 細胞性 iNHL
	NHL-007 試験	**NHL-008 試験**	**GELARC-0683C 試験**	**NHL-001 試験**
添付資料番号	5.3.5.1.1（評価資料）	5.3.5.1.2（参考資料）	5.3.5.1.3（参考資料）	5.3.5.2.1（参考資料）
治験依頼者	Celgene	Celgene	Celgene/LYSARC	Celgene
開発相	3	3b	3	2
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検	海外、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	国際共同、多施設共同、ランダム化、オープンラベル	海外、多施設共同、単群、オープンラベル
対象患者	全身治療歴を有し、治療を要する Grade 1～3a の FL 又は MZL	治療歴を有し、治療を要する Grade 1～3b の FL、tFL、MZL 又は MCL	全身治療歴のない Grade 1～3a の FL	治療歴を有し、治療を要する Grade 1～2 の FL、MZL、SLL、LPL
用法・用量	**R² 併用群** レナリドミド：1 サイクルを 28 日間とし、20 mg をサイクル 1～12 の各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、375 mg/m² をサイクル 1 では 1、8、15 及び 22 日目に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する（計 8 回） **Rit 単独群** プラセボ：1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 1～12 の各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、375 mg/m² をサイクル 1 では 1、8、15 及び 22 日目に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する（計 8 回）	**寛解導入期（全患者）** レナリドミド：1 サイクルを 28 日間とし、20 mg をサイクル 1～12 の各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、375 mg/m² をサイクル 1 の 1、8、15、22 日目、サイクル 3、5、7、9、11 の各 1 日目に静脈内投与する（計 9 回） **維持療法期：** **A 群（被験群）** レナリドミド：1 サイクルを 28 日間とし、10 mg をサイクル 13～30 の各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する。なお、18 サイクル終了後は病勢進行まで、治験責任医師及び患者の判断で 1 サイクルを 28 日間とし、10 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与できることとした リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、375 mg/m² をサイクル 13、15、17、19、21、23、	**R² 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/m² 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/m² 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 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/m² 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	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）

	再発又は難治性の B 細胞性 iNHL		未治療の FL	再発又は難治性の B 細胞性 iNHL
	NHL-007 試験	NHL-008 試験	GELARC-0683C 試験	NHL-001 試験
		25、27、29 の各 1 日目に静脈内投与する **B 群（対照群）** リツキシマブ：1 サイクルを 28 日間とし、375 mg/m^2 をサイクル 13、15、17、19、21、23、25、27、29 の各 1 日目に静脈内投与する	から 8 週を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 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 サイクルとして各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 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 サイクルとして各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を 12 サイクル投与	
計画/登録数	350/358 名（日本人 36 名） （FL Grade 1～3a：295 名、MZL：63 名） R^2 併用群：178 名、Rit 単独群：180 名	500/[redacted]名 [a] （FL Grade 1～3a：186 名、MZL：46 名、FL Grade 3b/tFL/MCL [redacted]名）[b]	1000/1030 名（日本人 34 名） R^2 併用群：513 名、Rit 対照群：517 名	40/43 名 （FL Grade 1～2：22 名、SLL：18 名、MZL：3 名）
主要評価項目	PFS	主解析：PFS 中間解析：寛解導入期の全奏効割合	120 週時点の完全奏効割合 PFS	全奏効割合
試験期間	2013 年 11 月 1 日～継続中 （データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日）	2014 年 9 月 8 日～継続中 （データカットオフ日：2017 年 5 月 1 日）	2011 年 12 月 30 日～継続中 （データカットオフ日：2017 年 5 月 31 日）	2005 年 8 月 15 日～2008 年 4 月 18 日

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FL = 濾胞性リンパ腫；iNHL = 低悪性度非ホジキンリンパ腫；LPL = リンパ形質細胞性リンパ腫；MCL = マントル細胞リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分寛解；R^2 = レナリドミド + リツキシマブ；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；Rit = リツキシマブ；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] 寛解導入期の中間解析のための 2017 年 5 月 1 日データカットオフ時点（登録継続中）

[b] 本申請では Grade 1～3a の FL 及び MZL 患者のデータのみ使用

1.1.2. 総括的安全性評価計画

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-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験は、Table 3 に示したとおり、試験デザイン、対象患者、対照薬、治験薬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、上述の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 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。

1.1.3. 安全性の評価方法

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験では、安全性の評価項目として有害事象、身体所見、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、腫瘍崩壊症候群、腫瘍フレア反応、妊娠反応検査などを観察・実施した。また、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験では、血清グロブリン検査（IgG、IgA、IgM）も実施した。なお、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験のいずれでも、レナリドミドが投与され、かつ血栓塞栓症のリスクのある患者には抗血栓予防薬が投与され、静脈血栓塞栓症に対する詳細なモニタリングが実施された。

安全性評価の臨床データパッケージに含まれるいずれの試験でも、安全性解析対象集団を対象に安全性を評価した。安全性解析対象集団の定義はいずれの試験でも「治験薬が 1 回以上投与された患者」とした。また、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性の評価は、安全性解析対象集団のうち、それぞれ FL（Grade 1～3a）又は MZL と診断された患者を対象に実施した。

有害事象の評価では、治験薬投与開始後に発現した又は悪化した事象を有害事象として扱うこととし、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験では、治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した事象を有害事象として収集した。NHL-008 試験では、寛解導入期の初回投与から寛解導入期の最終投与後 28 日目まで又は維持療法期の初回投与前までのいずれか早い時点までに発現した事象を集計した。

有害事象の解析では、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象のカテゴリーに対し、1.1.1 項の総括的安全性評価

計画に則って、（1）MM-007 試験での安全性（全体集団、日本人集団）（2）NHL-008 試験での安全性（全体集団）（3）GELARC-0683C 試験での安全性（全体集団、日本人集団）（4）併合解析の全体集団での安全性（5）併合解析の FL 患者での安全性（6）併合解析の MZL 患者での安全性を評価することとした。また、有害事象の発現時期別解析も実施した。

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され、その重症度（グレード）は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて判定された。各臨床試験で用いた MedDRA 及び CTCAE の version を Table 4 に示す。MedDRA の version は NHL-007 試験では 21.0、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験では 20.0 を用いた。また、2 試験又は 3 試験の併合解析ではいずれの試験も version 21.0 に統一して集計した。NCI CTCAE の version は NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験のいずれでも 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、NCI CTCAE で明確に定義されていない有害事象に対しては軽度をグレード 1、中等度をグレード 2、重度をグレード 3、生命を脅かす程度をグレード 4、死亡をグレード 5 として判定した。なお、NHL-001 試験では MedDRA は version 5.1、有害事象のグレードは NCI CTCAE version 3.0 を用いた。

Table 4: 各臨床試験での有害事象のコーディング方法及び重症度分類

試験	有害事象	死亡	有害事象重症度	臨床検査重症度
	MedDRA version	MedDRA version	NCI CTCAE version	NCI CTCAE version
NHL-007	21.0	21.0	4.03[a]	4.03
NHL-008	20.0	20.0	4.03[a]	4.03
GELARC-0683C	20.0	20.0	4.03[b]	4.03
NHL-001	5.1	5.1	3.0	3.0

NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準；MedDRA = ICH 国際医薬用語集
[a] 腫瘍フレア反応は version 3.0 を用いてグレード分類した。
[b] 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。

その他に、本一変申請の安全性評価では、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「感染症」、「好中球減少症」、「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」、「静脈血栓塞栓症」、「血管浮腫」、「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。これらの注目すべき有害事象の検索には、MedDRA version 21.0 の MedDRA 標準検索式（SMQ）又は MedDRA 階層用語（高位語［HLT］及び基本語［PT］）を用いることとし、その定義は 8.1 項の Table 152 に示した。

また、二次発がんの発現状況も評価することとし、当該評価対象には NHL-008 試験の Grade 3b の FL 患者、tFL 患者、MCL 患者も含めた。

1.2. 全般的な曝露状況

安全性評価対象試験での治験薬の用法・用量は Table 3 に示した。なお、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験でのレナリドミドの開始用量は 20 mg であったが、いずれの試験でもクレアチニンクリアランス（CrCl）が $30 \leq CrCl < 60$ mL/min の腎機能障害を有する患者では開始用量

を調節して 10 mg とした（少なくとも最初の 2 サイクルでグレード 3 又は 4 の副作用が認められなかった場合には、治験責任医師の判断でサイクル 3 から 15 mg に増量可）。また、有害事象が発現した場合には、いずれの試験でもその程度に応じてレナリドミドを減量又は休薬することは可としたが、リツキシマブでは休薬のみ可とした（減量は不可）。

全般的な曝露状況（患者の内訳、治験薬投与期間、治験薬の曝露状況）は、（1）NHL-007 試験（全体集団、日本人集団）（2）NHL-008 試験（全体集団）（3）GELARC-0683C 試験（全体集団、日本人集団）（4）併合解析（全体集団、FL 患者、MZL 患者）の 4 つに分けて以下に示す。

1.2.1. 患者の内訳

1.2.1.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験の Intent-to-treat（ITT）集団全体と日本人集団での患者の内訳を Table 5 に示す。

本試験では計 358 名（日本人 36 名）がランダム化され、R^2 併用群に 178 名（日本人 18 名）、Rit 単独群に 180 名（日本人 18 名）が割り付けられた。全体集団では、ランダム化された R^2 併用群の 178 名中 176 名、Rit 単独群の 180 名中 180 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 52 名（29.5%）、Rit 単独群で 70 名（38.9%）であり、レナリドミド／プラセボ投与の主な中止理由は病勢進行（R^2 併用群 21 名［11.9%］、Rit 単独群 54 名［30.0%］）であった。有害事象によるレナリドミド／プラセボ投与中止は R^2 併用群 14 名（8.0%）、Rit 単独群 8 名（4.4%）に認められた。治験薬の投与を完了した患者は R^2 併用群で 124 名（70.5%）、Rit 単独群で 110 名（61.1%）であった。

日本人集団では、ランダム化された R^2 併用群、Rit 単独群全員（それぞれ 18 名）に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 7 名（38.9%）、Rit 単独群で 3 名（16.7%）であり、レナリドミド／プラセボ投与の中止理由は R^2 併用群では有害事象が 3 名（16.7%）、患者の意思が 2 名（11.1%）、病勢進行、死亡が各 1 名（5.6%）であり、Rit 単独群では病勢進行が 3 名（16.7%）であった。治験薬の投与を完了した患者は R^2 併用群で 11 名（61.1%）、Rit 単独群で 15 名（83.3%）であった。

Table 5: 患者の内訳（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
治験薬が投与された患者数	176	180	18	18
治験薬投与完了 [a]	124 (70.5)	110 (61.1)	11 (61.1)	15 (83.3)
治験薬投与中止 [a]	52 (29.5)	70 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
レナリドミド／プラセボ投与中止 [a]	52 (29.5)	70 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
死亡	2 (1.1)	0	1 (5.6)	0
有害事象	14 (8.0)	8 (4.4)	3 (16.7)	0
病勢進行	21 (11.9)	54 (30.0)	1 (5.6)	3 (16.7)
患者の意思	13 (7.4)	7 (3.9)	2 (11.1)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
リツキシマブ投与中止 [a]	19 (10.8)	18 (10.0)	1 (5.6)	0
死亡	1 (0.6)	0	0	0

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 178) 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	6 (3.4)	2 (1.1)	0	0
病勢進行	6 (3.4)	15 (8.3)	0	0
患者の意思	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	1 (0.6)	0	0	0

ITT = intent-to-treat
[a] 各割合（%）は治験薬が投与された患者数を分母として算出した。
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 14.1.1.3, Table 14.1.1.3J

1.2.1.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の寛解導入期の ITT（IITT）集団全体での患者の内訳を Table 6 に示す。

2017 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で、FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者 232 名が試験に登録され、222 名が寛解導入期に R² 療法を受けた。登録患者 232 名中 68 名（29.3%）が寛解導入期の全 12 サイクルを完了していた。また、レナリドミドを早期中止した患者での主な中止理由は有害事象又は病勢進行であった。

Table 6: 患者の内訳（IITT 集団）［NHL-008 試験］

		全体集団 (N = 232) n (%)
レナリドミド、リツキシマブ完了（12 サイクル）		68 (29.3)
レナリドミド完了（12 サイクル）、リツキシマブ早期中止		0
レナリドミド早期中止、リツキシマブ完了		7 (3.0)
レナリドミドの中止理由	有害事象	6 (2.6)
	病勢進行	1 (0.4)
レナリドミド継続中、リツキシマブ完了		4 (1.7)
レナリドミド早期中止、リツキシマブ早期中止		74 (31.9)
レナリドミドの中止理由	有害事象	30 (12.9)
	病勢進行	28 (12.1)
	同意撤回	8 (3.4)
	死亡	4 (1.7)
	その他	4 (1.7)
レナリドミド継続中、リツキシマブ早期中止		0
レナリドミド早期中止、リツキシマブ継続中		3 (1.3)
レナリドミドの中止理由	有害事象	3 (1.3)
レナリドミド継続中、リツキシマブ継続中		66 (28.4)
未投与		10 (4.3)

IITT = induction intent-to-treat
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 14.1.3.1

1.2.1.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験の ITT 集団全体と日本人集団での患者の内訳を Table 7 に示す。

本試験では計 1030 名がランダム化され、R^2 併用療法（R^2 併用群）に 513 名、Rit 対照療法（Rit 対照群）に 517 名が割り付けられた。このうち、日本人は計 34 名で、R^2 併用群は 20 名、Rit 対照群は 14 名であった。

全体集団では登録された R^2 併用群の 513 名中 507 名、Rit 対照群の 517 名中 503 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 157 名（30.6%）、Rit 対照群で 146 名（28.2%）であり、主な中止理由は病勢進行（R^2 併用群 64/157 名［40.8%］、Rit 対照群 71/146 名［48.6%］）であった。日本人集団では R^2 併用群及び Rit 対照群で登録されたすべての患者に治験薬が投与された。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 4 名（20.0%）、Rit 対照群で 4 名（28.6%）であり、主な中止理由は病勢進行（R^2 併用群 2/4 名［50.0%］、Rit 対照群 3/4 名［75.0%］）であった。

Table 7: 患者の内訳（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 513) n (%)	**Rit 対照群 (N = 517) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 20) n (%)**	**Rit 対照群 (N = 14) n (%)**
登録患者数	513	517	20	14
治験薬の未投与患者数	6	14	0	0
治験薬投与患者数	507	503	20	14
治験薬の投与中止 [a]	157 (30.6)	146 (28.2)	4 (20.0)	4 (28.6)
病勢進行	64 (40.8)	71 (48.6)	2 (50.0)	3 (75.0)
有害事象	43 (27.4)	16 (11.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 [b]	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	3 (1.9)	14 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (0.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	11 (7.0)	22 (15.1)	2 (50.0)	0 (0.0)
合併症	12 (7.6)	9 (6.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
効果不十分	15 (9.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者による中止	8 (5.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

ITT = intent-to-treat
[a] 治験薬の投与中止に至った理由の各割合（%）は治験薬の投与を中止した患者数を分母として算出した。
[b] 1 名が心臓死により投与中止した。
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 14.1.2, Table 14.1.3.1, Table J14.1.2, Table J14.1.3.1

1.2.1.4. 併合解析

1.2.1.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した患者の内訳を Table 8 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（安全性解析対象集団）は 398 名であった。治験薬の投与が中止された患者は 136 名（34.2%）で、主な中止理由は病勢進行（52 名、13.1%）、有害事象（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（安全性解析対象集団）は 905 名であった。治験薬の投与が中止された患者は 293 名（32.4%）で、主な中止理由は病勢進行（116 名、12.8%）及び有害事象（86 名、9.5%）であった。

Table 8: 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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 (%)
治験薬の投与中止	70 (38.9)	52 (29.5)	84 (37.8)	136 (34.2)	157 (31.0)	146 (29.0)	293 (32.4)
有害事象	8 (4.4)	14 (8.0)	29 (13.1)	43 (10.8)	43 (8.5)	16 (3.2)	86 (9.5)
病勢進行	54 (30.0)	21 (11.9)	31 (14.0)	52 (13.1)	64 (12.6)	71 (14.1)	116 (12.8)
死亡	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (1.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.7)
同意撤回	7 (3.9)	13 (7.4)	11 (5.0)	24 (6.0)	3 (0.6)	14 (2.8)	27 (3.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (1.2)	1 (0.1)
その他	1 (0.6)	2 (1.1)	9 (4.1)	11 (2.8)	46 (9.1)	38 (7.6)	57 (6.3)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.1.1

1.2.1.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した患者の内訳を Table 9 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（安全性解析対象集団）は 323 名であった。治験薬の投与が中止された患者は 108 名（33.4%）で、主な中止理由は病勢進行（43 名、13.3%）及び有害事象（35 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（安全性解析対象集団）は 829 名であった。治験薬の投与が中止された患者は 265 名（32.0%）で、主な中止理由は病勢進行（107 名、12.9%）及び有害事象（78 名、9.4%）であった。

Table 9: FL 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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 (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	R^2 併用群 (N = 177) n (%)	R^2 併用群 (N = 323) n (%)	R^2 併用群 (N = 506)[a] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 併用群 (N = 829) n (%)
治験薬の投与中止	60 (40.5)	41 (28.1)	67 (37.9)	108 (33.4)	157 (31.0)	146 (29.0)	265 (32.0)
有害事象	6 (4.1)	12 (8.2)	23 (13.0)	35 (10.8)	43 (8.5)	16 (3.2)	78 (9.4)
病勢進行	46 (31.1)	17 (11.6)	26 (14.7)	43 (13.3)	64 (12.6)	71 (14.1)	107 (12.9)

	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 (%)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.5)
同意撤回	7 (4.7)	11 (7.5)	10 (5.6)	21 (6.5)	3 (0.6)	14 (2.8)	24 (2.9)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (1.2)	1 (0.1)
その他	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.5)	46 (9.1)	38 (7.6)	51 (6.2)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.1.2

1.2.1.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合した患者の内訳を Table 10 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（安全性解析対象集団）は 75 名であった。治験薬の投与が中止された患者は 28 名（37.3%）で、主な中止理由は病勢進行（9 名、12.0%）及び有害事象（8 名、10.7%）であった。

Table 10: MZL 患者の内訳（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	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 (%)
治験薬の投与中止	10 (31.3)	11 (36.7)	17 (37.8)	28 (37.3)
有害事象	2 (6.3)	2 (6.7)	6 (13.3)	8 (10.7)
病勢進行	8 (25.0)	4 (13.3)	5 (11.1)	9 (12.0)
死亡	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
同意撤回	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (8.9)	6 (8.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.1.3

1.2.2. 治験薬投与期間

1.2.2.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験での治験薬投与期間を Table 11 に示す。

ランダム化された R² 併用群の 178 名中 176 名（日本人 18 名）、Rit 単独群の 180 名中 180 名（日本人 18 名）に治験薬が投与された。治験薬投与患者全体でのレナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は R² 併用群で 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、Rit 単独群で 11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ

月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R² 併用群で 4.63 ヵ月（0.1～7.9 ヵ月）、Rit 単独群で 4.60 ヵ月（0.9～8.7 ヵ月）であった。

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（範囲）は R² 併用群で 11.12 ヵ月（3.7～13.1 ヵ月）、Rit 単独群で 11.20 ヵ月（5.6～11.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R² 併用群で 4.67 ヵ月（3.7～5.7 ヵ月）、Rit 単独群で 4.67 ヵ月（4.6～5.3 ヵ月）であった。

Table 11: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 176)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R² 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
レナリドミド／プラセボの投与期間（ヵ月）[a]				
評価患者数	176	180	18	18
平均値	9.78	9.34	9.89	10.55
標準偏差	3.187	2.986	2.585	1.754
中央値	11.19	11.04	11.12	11.20
最小値、最大値	0.1, 15.0	0.9, 15.8	3.7, 13.1	5.6, 11.8
リツキシマブの投与期間（ヵ月）[b]				
評価患者数	176	180	18	18
平均値	4.49	4.50	4.73	4.71
標準偏差	1.015	0.729	0.377	0.160
中央値	4.63	4.60	4.67	4.67
最小値、最大値	0.1, 7.9	0.9, 8.7	3.7, 5.7	4.6, 5.3

[a] 投与期間（ヵ月）=（治験薬の終了日 - 治験薬の投与開始日 + 1）/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、レナリドミド／プラセボの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い方と定義した。
[b] 投与期間（ヵ月）=（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日 + 1）/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、リツキシマブの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い方と定義した。
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 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.1.1J, Table 14.3.1.2.1J

1.2.2.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の寛解導入期での治験薬投与期間を Table 12 に示す。

R² 併用寛解導入療法期間の中央値（範囲）は 7.54 ヵ月（1.0～13.1 ヵ月）であった。薬剤別では、レナリドミドの投与期間の中央値（範囲）は 6.87 ヵ月（0.9～12.4 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は 7.41 ヵ月（1.0～13.1 ヵ月）であった。

Table 12: 治験薬投与期間（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

R² 併用寛解導入療法期間（ヵ月）[a]	**全体集団 (N = 222)**
評価患者数	222
平均値	7.45
標準偏差	3.756
中央値	7.54
最小値、最大値	1.0, 13.1

[a] レナリドミド又はリツキシマブのいずれか長い方の投与期間

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 14.1.15.1

1.2.2.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験での治験薬投与期間を Table 13 に示す。

全体集団での治験薬投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 27.8 ヵ月（0.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群で 27.8 ヵ月（0.0～34.4 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（範囲）は R^2 併用群で 28.2 ヵ月（3.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群で 27.6 ヵ月（10.8～28.3 ヵ月）であった。

Table 13: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

治験薬投与期間（ヵ月）	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 20)	Rit 対照群 (N = 14)
評価患者数	507	503	20	14
平均値	22.5	24.0	24.4	24.5
標準偏差	9.67	7.97	9.65	6.05
中央値	27.8	27.8	28.2	27.6
最小値、最大値	0.1, 32.1	0.0, 34.4	3.1, 32.1	10.8, 28.3

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 14.1.11.4, Table J14.1.11.4

1.2.2.4. 併合解析

1.2.2.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した治験薬投与期間を Table 14 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で治験薬投与期間の中央値は 11.0 ヵ月であり、予定の 12 サイクル治療を受けた患者の割合は 48.5%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 併用群では治験薬投与期間の中央値は 11.6 ヵ月であり、予定の全サイクル治療（NHL-007 試験及び NHL-008 試験で 12 サイクル、GELARC-0683C 試験で 24 サイクル）を受けた患者の割合は 60.0%であった。

Table 14: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R^2 併用群 (N = 176)	R^2 併用群 (N = 222)	R^2 併用群 (N = 398)	R^2 併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 905)
治験薬投与期間（ヵ月）[a]							
評価患者数	180	176	222	398	507	503	905
平均値	9.4	9.8	7.5	8.5	22.5	24.0	16.3
標準偏差	2.98	3.13	3.76	3.68	9.67	7.97	10.31

	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)	R² 併用群 (N = 176)	R² 併用群 (N = 222)	R² 併用群 (N = 398)	R² 併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)	R² 併用群 (N = 905)
中央値	11.0	11.2	7.5	11.0	27.8	27.8	11.6
最小値、最大値	0.9, 15.8	0.1, 15.0	1.0, 13.1	0.1, 15.0	0.1, 32.1	0.0, 34.4	0.1, 32.1
サイクル数							
評価患者数	180	176	222	398	507	503	905
平均値	9.9	10.2	7.3	8.6	19.5	17.5	14.7
標準偏差	3.11	3.22	4.32	4.13	7.71	4.78	8.38
中央値	12.0	12.0	7.5	11.0	24.0	20.0	12.0
最小値、最大値	1.0, 12.0	1.0, 12.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0	1.0, 24.0	1.0, 20.0	0.0, 24.0
予定の全サイクル治療を受けた患者数 [b]、n (%)	111 (61.7)	125 (71.0)	68 (30.6)	193 (48.5)	350 (69.0)	357 (71.0)	543 (60.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 治験薬投与期間（ヵ月） = （治験薬投与最終サイクル終了日 - 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4375 として算出した。
[b] NHL-008 試験では治療が完了したサイクル、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験では治療が開始されたサイクルからサイクル数が算出された。NHL-007 試験及び NHL-008 試験の予定のサイクル数は 12 サイクル、GELARC-0683C 試験の予定のサイクル数は R² 併用群が 24 サイクル、Rit 対照群が 20 サイクルであった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.1

1.2.2.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合した治験薬投与期間を Table 15 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で治験薬投与期間の中央値は 11.0 ヵ月であり、予定の 12 サイクル治療を受けた患者の割合は 48.9%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 併用群では治験薬投与期間の中央値は 12.0 ヵ月であり、予定の全サイクル治療（NHL-007 試験及び NHL-008 試験で 12 サイクル、GELARC-0683C 試験で 24 サイクル）を受けた患者の割合は 61.2%であった。

Table 15: FL 患者での治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R² 併用群 (N = 146)	R² 併用群 (N = 177)	R² 併用群 (N = 323)	R² 併用群 (N = 506) [a]	Rit 対照群 (N = 503)	R² 併用群 (N = 829)
治験薬投与期間（ヵ月）[b]							
評価患者数	148	146	177	323	506	503	829
平均値	9.3	10.0	7.3	8.5	22.4	24.0	17.0
標準偏差	2.93	2.82	3.75	3.62	9.67	7.97	10.41
中央値	11.0	11.2	7.4	11.0	27.8	27.8	12.0
最小値、最大値	0.9, 13.1	0.9, 15.0	1.2, 13.1	0.9, 15.0	0.1, 32.1	0.0, 34.4	0.1, 32.1
サイクル数							
評価患者数	148	146	177	323	506	503	829
平均値	9.9	10.4	7.1	8.6	19.5	17.5	15.3

	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)	R² 併用群 (N = 146)	R² 併用群 (N = 177)	R² 併用群 (N = 323)	R² 併用群 (N = 506) [a]	Rit 対照群 (N = 503)	R² 併用群 (N = 829)
標準偏差	3.10	2.94	4.29	4.09	7.71	4.78	8.43
中央値	12.0	12.0	7.0	11.0	24.0	20.0	12.0
最小値、最大値	1.0, 12.0	1.0, 12.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0	1.0, 24.0	1.0, 20.0	0.0, 24.0
予定の全サイクル治療を受けた患者数 [c]、n (%)	89 (60.1)	106 (72.6)	52 (29.4)	158 (48.9)	349 (69.0)	357 (71.0)	507 (61.2)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[b] 治験薬投与期間（ヵ月） = （治験薬投与最終サイクル終了日 - 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4375 として算出した。
[c] NHL-008 試験では治療が完了したサイクル、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験では治療が開始されたサイクルからサイクル数が算出された。NHL-007 試験及び NHL-008 試験の予定のサイクル数は 12 サイクル、GELARC-0683C 試験の予定のサイクル数は R² 併用群が 24 サイクル、Rit 対照群が 20 サイクルであった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.2

1.2.2.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合した治験薬投与期間を Table 16 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で治験薬投与期間の中央値は 11.0 ヵ月であり、予定の 12 サイクル治療を受けた患者の割合は 46.7%であった。

Table 16: MZL 患者での治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32)	R² 併用群 (N = 30)	R² 併用群 (N = 45)	R² 併用群 (N = 75)
治験薬投与期間（ヵ月）[a]				
評価患者数	32	30	45	75
平均値	9.6	8.9	8.1	8.5
標準偏差	3.22	4.28	3.73	3.95
中央値	11.1	11.1	11.0	11.0
最小値、最大値	1.8, 15.8	0.1, 13.9	1.0, 12.0	0.1, 13.9
サイクル数				
評価患者数	32	30	45	75
平均値	10.1	9.2	8.1	8.5
標準偏差	3.20	4.22	4.38	4.32
中央値	12.0	12.0	11.0	11.0
最小値、最大値	2.0, 12.0	1.0, 12.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0
予定の全サイクル治療を受けた患者数 [b]、n (%)	22 (68.8)	19 (63.3)	16 (35.6)	35 (46.7)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 治験薬投与期間（ヵ月） = （治験薬投与最終サイクル終了日 - 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4375 として算出した。
[b] NHL-008 試験では治療が完了したサイクル、NHL-007 試験では治療が開始されたサイクルからサイクル数が算出された。NHL-007 試験及び NHL-008 試験の予定のサイクル数は 12 サイクルであった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.3

1.2.3. 治験薬の曝露状況

1.2.3.1. NHL-007 試験

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 17 に示す。

安全性解析対象集団全体で、レナリドミド／プラセボの開始用量（腎機能［CrCl］に基づき調節）は R^2 併用群の 152 名（86.4%）、Rit 単独群の 156 名（86.7%）が 20 mg であり、R^2 併用群の 24 名（13.6%）、Rit 単独群の 24 名（13.3%）が 10 mg であった。相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は R^2 併用群で 93.83%（28.6～139.9%）、Rit 単独群で 98.53%（4.8～195.0%）であった。

日本人集団ではレナリドミド／プラセボの開始用量（腎機能［CrCl］に基づき調節）は R^2 併用群の 15 名（83.3%）、Rit 単独群の 15 名（83.3%）が 20 mg であり、R^2 併用群の 3 名（16.7%）、Rit 単独群の 3 名（16.7%）が 10 mg であった。相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は R^2 併用群で 91.43%（39.0～136.4%）、Rit 単独群で 97.77%（73.8～100.0%）であった。

Table 17: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
開始用量、n (%)				
20 mg	152 (86.4)	156 (86.7)	15 (83.3)	15 (83.3)
10 mg	24 (13.6)	24 (13.3)	3 (16.7)	3 (16.7)
相対用量強度 (%) [a]				
平均値	84.57	95.14	86.18	95.90
標準偏差	19.284	15.457	21.131	5.883
中央値	93.83	98.53	91.43	97.77
最小値、最大値	28.6, 139.9	4.8, 195.0	39.0, 136.4	73.8, 100.0

[a] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度
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 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.1J

1.2.3.2. NHL-008 試験

寛解導入期の安全性解析対象集団でのレナリドミドの曝露状況を Table 18 に示す。

寛解導入期の安全性解析対象集団（222 名）で、レナリドミドの開始用量は 173 名（77.9%）が 20 mg であった。相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は 83.09%（4.8～175.0%）であった。

Table 18: レナリドミドの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

	全体集団 (N = 222)
開始用量、n (%)	
20 mg	173 (77.9)
10 mg	49 (22.1)
相対用量強度 (%) [a]	

	全体集団 (N = 222)
平均値	77.31
標準偏差	24.767
中央値	83.09
最小値、最大値	4.8, 175.0

[a] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度。治療期間に治験実施計画書に従い 10 mg から 15 mg に用量増量した患者 1 名では 132.9%、治療期間に治験実施計画書に従い 10 mg から 20 mg に用量増量した患者 1 名では 175%、休薬期間に関するデータ入力ミスがあった患者 1 名では 127.7%であった。
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 14.1.16.1.1

1.2.3.3. GELARC-0683C 試験

安全性解析対象集団でのレナリドミドの曝露状況を Table 19 に示す。

R[2] 併用群の安全性解析対象集団全体で、レナリドミドの開始用量（腎機能［CrCl］に基づき調節）は 454 名（89.5%）が 20 mg、53 名（10.5%）が 10 mg であった（1 名では 10 mg を投与予定であったが、実際には 20 mg が投与された）。投与期全体の相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は 90.4%（4.8～200.0%）であった。

日本人集団では、レナリドミドの開始用量は 17 名（85.0%）が 20 mg、3 名（15.0%）が 10 mg であった。投与期全体の相対用量強度の中央値（範囲）は 71.0%（31.1～100.0%）であった。

Table 19: レナリドミドの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団	日本人集団
	R[2] 併用群 (N = 507)	R[2] 併用群 (N = 20)
開始用量、n (%)		
10 mg	53 (10.5)	3 (15.0)
20 mg	454 (89.5)	17 (85.0)
相対用量強度 (%) [a]		
評価患者数	491	20
平均値	87.5	73.9
標準偏差	21.58	16.98
中央値	90.4	71.0
最小値、最大値	4.8, 200.0	31.1, 100.0

[a] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度。1 名では 10 mg を投与予定であったが、実際には 20 mg が投与された。
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 14.1.12.1, Table J14.1.12.1

1.2.3.4. 併合解析

1.2.3.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の R[2] 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 20 に示す。

相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 88.1%（4.8～175.0%）、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 89.3%（4.8～200.0%）であった。

Table 20: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R^2 併用群 (N = 176)	R^2 併用群 (N = 222)	R^2 併用群 (N = 398)	R^2 併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 905)
相対用量強度(%) [a]							
評価患者数	180	176	222	398	491	0	889
平均値	95.1	84.6	77.3	80.5	87.5	NA	84.4
標準偏差	15.46	19.28	24.77	22.77	21.58	NA	22.38
中央値	98.5	93.8	83.1	88.1	90.4	NA	89.3
最小値、最大値	4.8, 195.0	28.6, 139.9	4.8, 175.0	4.8, 175.0	4.8, 200.0	NA, NA	4.8, 200.0

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず
[a] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.1

1.2.3.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 21 に示す。

相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 88.1%（4.8～175.0%）であり、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 89.3%（4.8～200.0%）であった。

Table 21: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R^2 併用群 (N = 146)	R^2 併用群 (N = 177)	R^2 併用群 (N = 323)	R^2 併用群 (N = 506) [a]	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 829)
相対用量強度(%) [b]							
評価患者数	148	146	177	323	490	0	813
平均値	95.5	85.0	77.9	81.1	87.5	NA	85.0
標準偏差	15.21	18.57	23.96	21.94	21.59	NA	21.95
中央値	98.5	92.1	82.9	88.1	90.6	NA	89.3
最小値、最大値	4.8, 195.0	39.0, 139.9	4.8, 175.0	4.8, 175.0	4.8, 200.0	NA, NA	4.8, 200.0

FL = 濾胞性リンパ腫；NA = 該当せず
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[b] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.2

1.2.3.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 22 に示す。

相対用量強度（実際の用量強度 / 計画上の用量強度）の中央値（範囲）は NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 89.4%（14.3～132.9%）であった。

Table 22: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32)	R^2 併用群 (N = 30)	R^2 併用群 (N = 45)	R^2 併用群 (N = 75)
相対用量強度(%) [a]				
評価患者数	32	30	45	75
平均値	93.5	82.5	75.0	78.0
標準偏差	16.72	22.67	27.91	26.04
中央値	98.5	95.2	83.2	89.4
最小値、最大値	19.7, 125.0	28.6, 101.6	14.3, 132.9	14.3, 132.9

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 相対用量強度 = 100 × 用量強度 / 計画用量強度
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.4.3

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

本一変申請での安全性評価のための評価資料、参考資料とした臨床試験で、それぞれの患者の選択除外基準は 2.7.6 項の個々の試験のまとめに記載した。各試験での対象患者は、NHL-007 試験、NHL-008 試験は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者、GELARC-0683C 試験は未治療の FL 患者であった。

1.3.1.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験の主な患者背景を Table 23 に示す。

全体集団で年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 64.00 歳（26.0～86.0 歳）、Rit 単独群で 62.00 歳（35.0～88.0 歳）であった。65 歳以上の患者の割合は R^2 併用群 46.1%（82 名）、Rit 単独群 40.6%（73 名）であった。また、性別では男性、女性の割合が R^2 併用群ではそれぞれ 42.1%（75 名）、57.9%（103 名）、Rit 単独群ではそれぞれ 53.9%（97 名）、46.1%（83 名）であった。R^2 併用群と Rit 単独群の患者背景に大きな偏りはなかったが、R^2 併用群で 65 歳以上の患者の割合、女性患者の割合が Rit 単独群と比べて高かった。

日本人集団で年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 57.50 歳（46.0～83.0 歳）、Rit 単独群で 62.50 歳（44.0～78.0 歳）であった。また、日本人集団の男性、女性の割合は R^2 併用群ではそれぞれ 44.4%（8 名）、55.6%（10 名）、Rit 単独群ではそれぞれ 55.6%（10 名）、44.4%（8 名）であった。

Table 23: 患者背景（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)**
年齢（歳）				
評価患者数	178	180	18	18
平均値	62.30	61.48	60.83	63.00
標準偏差	11.227	11.160	10.205	7.881
中央値	64.00	62.00	57.50	62.50
最小値、最大値	26.0, 86.0	35.0, 88.0	46.0, 83.0	44.0, 78.0
年齢分布、n (%)				
< 65 歳	96 (53.9)	107 (59.4)	12 (66.7)	11 (61.1)
≥ 65 歳	82 (46.1)	73 (40.6)	6 (33.3)	7 (38.9)
性別、n (%)				
男性	75 (42.1)	97 (53.9)	8 (44.4)	10 (55.6)
女性	103 (57.9)	83 (46.1)	10 (55.6)	8 (44.4)
人種、n (%)				
白人	118 (66.3)	115 (63.9)	0	0
その他	54 (30.3)	64 (35.6)	18 (100.0)	18 (100.0)
収集せず／報告なし	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0
地域、n (%)				
米国	23 (12.9)	17 (9.4)	0	0
欧州	81 (45.5)	84 (46.7)	0	0
アジア太平洋地域・ブラジル	74 (41.6)	79 (43.9)	18 (100.0)	18 (100.0)

ITT = intent-to-treat
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 14.1.2.1, Table 14.1.2.1J

1.3.1.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の主な患者背景を Table 24 に示す。

IITT 集団全体で年齢の中央値（範囲）は 66.0 歳（35～91 歳）であり、54.7%（127 名）が 65 歳以上であった。性別では男性の割合が 54.3%（126 名）、女性の割合が 45.7%（106 名）であった。また、患者の大多数は白人であった。

Table 24: 患者背景（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	全体集団 (N = 232)
年齢（歳）	
評価患者数	232
平均値	65.3
標準偏差	10.83
中央値	66.0
最小値、最大値	35, 91
年齢分布、n (%)	
< 65 歳	105 (45.3)
≥ 65 歳	127 (54.7)
性別、n (%)	

	全体集団 (N = 232)
男性	126 (54.3)
女性	106 (45.7)
人種、n (%)	
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	1 (0.4)
アジア人	2 (0.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (3.9)
ネイティブハワイアン又は太平洋諸島系	1 (0.4)
白人	216 (93.1)
収集せず／報告なし	2 (0.9)
その他	1 (0.4)

IITT = induction intent-to-treat
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 14.1.5.1

1.3.1.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験の主な患者背景を Table 25 に示す。

ITT 集団全体（R^2 併用群 513 名、Rit 対照群 517 名）での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 59.0 歳（30.0～89.0 歳）、Rit 対照群で 59.0 歳（23.0～83.0 歳）であり、65 歳以下の患者の割合は R^2 併用群 70.8%（363 名）、Rit 対照群 72.3%（374 名）であった。また、性別ではいずれの群でも女性が男性よりわずかに多かった。R^2 併用群と Rit 対照群の患者背景に大きな偏りはなかった。

日本人集団（R^2 併用群 20 名、Rit 対照群 14 名）での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 64.5 歳（40.0～75.0 歳）、Rit 対照群で 58.0 歳（36.0～74.0 歳）であり、性別ではいずれの群でも女性が男性より多かった。

Table 25: 患者背景（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 513)	**Rit 対照群 (N = 517)**	**R^2 併用群 (N = 20)**	**Rit 対照群 (N = 14)**
年齢（歳）				
評価患者数	513	517	20	14
平均値	58.5	58.3	60.6	57.8
標準偏差	11.23	11.38	9.76	9.91
中央値	59.0	59.0	64.5	58.0
最小値、最大値	30.0, 89.0	23.0, 83.0	40.0, 75.0	36.0, 74.0
年齢分布、n (%)				
≤ 65 歳	363 (70.8)	374 (72.3)	11 (55.0)	11 (78.6)
> 65 歳	150 (29.2)	143 (27.7)	9 (45.0)	3 (21.4)
性別、n (%)				
男性	251 (48.9)	251 (48.5)	8 (40.0)	6 (42.9)
女性	262 (51.1)	266 (51.5)	12 (60.0)	8 (57.1)

ITT = intent-to-treat
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 14.1.5, Table J14.1.5

1.3.1.4. 併合解析

1.3.1.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の患者背景

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した患者背景を Table 26 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（範囲）が 64.5 歳（26.0～91.0 歳）、65 歳以上の割合が 50.0%（199 名）で、女性の割合が 50.8%（202 名）であった。地域別の割合では、米国が 61.3%（244 名）、欧州が 20.1%（80 名）、その他の地域が 18.6%（74 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 併用群では年齢の中央値（範囲）が 61.0 歳（26.0～91.0 歳）、65 歳以上の割合が 40.0%（362 名）、女性の割合が 50.7%（459 名）であった。地域別の割合では、米国が 40.9%（370 名）、欧州が 48.6%（440 名）、その他の地域が 10.5%（95 名）であった。

Table 26: 患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R^2 併用群 (N = 176)	R^2 併用群 (N = 222)	R^2 併用群 (N = 398)	R^2 併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 905)
年齢（歳）							
評価患者数	180	176	222	398	507	503	905
平均値	61.5	62.2	65.0	63.8	58.5	58.3	60.8
標準偏差	11.16	11.26	10.77	11.06	11.27	11.36	11.48
中央値	62.0	64.0	65.0	64.5	59.0	59.0	61.0
最小値、最大値	35.0, 88.0	26.0, 86.0	35.0, 91.0	26.0, 91.0	30.0, 89.0	23.0, 83.0	26.0, 91.0
年齢分布、n (%)							
< 65 歳	107 (59.4)	96 (54.5)	103 (46.4)	199 (50.0)	344 (67.9)	344 (68.4)	543 (60.0)
≥ 65 歳	73 (40.6)	80 (45.5)	119 (53.6)	199 (50.0)	163 (32.1)	159 (31.6)	362 (40.0)
性別、n (%)							
男性	97 (53.9)	74 (42.0)	122 (55.0)	196 (49.2)	250 (49.3)	243 (48.3)	446 (49.3)
女性	83 (46.1)	102 (58.0)	100 (45.0)	202 (50.8)	257 (50.7)	260 (51.7)	459 (50.7)
民族、n (%)							
ヒスパニック	20 (11.1)	24 (13.6)	16 (7.2)	40 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (4.4)
ヒスパニック以外	158 (87.8)	145 (82.4)	203 (91.4)	348 (87.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	348 (38.5)
不明	2 (1.1)	7 (4.0)	3 (1.4)	10 (2.5)	507 (100.0)	503 (100.0)	517 (57.1)
地域、n (%)							
米国	17 (9.4)	22 (12.5)	222 (100.0)	244 (61.3)	126 (24.9)	131 (26.0)	370 (40.9)
欧州	84 (46.7)	80 (45.5)	0 (0.0)	80 (20.1)	360 (71.0)	356 (70.8)	440 (48.6)
その他 [a]	79 (43.9)	74 (42.0)	0 (0.0)	74 (18.6)	21 (4.1)	16 (3.2)	95 (10.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] アジア太平洋地域・ブラジル
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.2.1

1.3.1.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した患者背景を Table 27 に示す。

NHL-007 試験の FL 患者では、R^2 併用群と Rit 単独群で患者背景に大きな偏りはなかったが、女性の割合が R^2 併用群で Rit 単独群と比べて高かった。年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 62.0 歳（26.0～86.0 歳）、Rit 単独群で 61.0 歳（35.0～88.0 歳）であった。

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（範囲）が 64.0 歳（26.0～91.0 歳）、65 歳以上の割合が 47.4%（153 名）で、女性の割合が 51.1%（165 名）であった。地域別の割合では米国が 60.4%（195 名）、欧州が 17.6%（57 名）、その他の地域が 22.0%（71 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 併用群では年齢の中央値（範囲）が 61.0 歳（26.0～91.0 歳）、65 歳以上の割合が 38.1%（316 名）で、女性の割合が 50.8%（421 名）であった。地域別の割合では、米国が 38.7%（321 名）、欧州が 50.2%（416 名）、その他の地域が 11.1%（92 名）であった。

Table 27: FL 患者での患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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)	R^2 併用群 (N = 146)	R^2 併用群 (N = 177)	R^2 併用群 (N = 323)	R^2 併用群 [a] (N = 506)	Rit 対照群 (N = 503)	R^2 併用群 (N = 829)
年齢（歳）							
評価患者数	148	146	177	323	506	503	829
平均値	60.7	61.6	64.5	63.2	58.5	58.3	60.3
標準偏差	11.08	11.34	10.70	11.07	11.27	11.36	11.41
中央値	61.0	62.0	65.0	64.0	59.0	59.0	61.0
最小値、最大値	35.0, 88.0	26.0, 86.0	35.0, 91.0	26.0, 91.0	30.0, 89.0	23.0, 83.0	26.0, 91.0
年齢分布、n (%)							
< 65 歳	94 (63.5)	86 (58.9)	84 (47.5)	170 (52.6)	343 (67.8)	344 (68.4)	513 (61.9)
≥ 65 歳	54 (36.5)	60 (41.1)	93 (52.5)	153 (47.4)	163 (32.2)	159 (31.6)	316 (38.1)
性別、n (%)							
男性	80 (54.1)	61 (41.8)	97 (54.8)	158 (48.9)	250 (49.4)	243 (48.3)	408 (49.2)
女性	68 (45.9)	85 (58.2)	80 (45.2)	165 (51.1)	256 (50.6)	260 (51.7)	421 (50.8)
民族、n (%)							
ヒスパニック	13 (8.8)	19 (13.0)	10 (5.6)	29 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (3.5)
ヒスパニック以外	133 (89.9)	122 (83.6)	164 (92.7)	286 (88.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	286 (34.5)
不明	2 (1.4)	5 (3.4)	3 (1.7)	8 (2.5)	506 (100.0)	503 (100.0)	514 (62.0)
地域、n (%)							
米国	15 (10.1)	18 (12.3)	177 (100.0)	195 (60.4)	126 (24.9)	131 (26.0)	321 (38.7)
欧州	68 (45.9)	57 (39.0)	0 (0.0)	57 (17.6)	359 (70.9)	356 (70.8)	416 (50.2)
その他 [b]	65 (43.9)	71 (48.6)	0 (0.0)	71 (22.0)	21 (4.2)	16 (3.2)	92 (11.1)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[b] アジア太平洋地域・ブラジル
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.2.2

1.3.1.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合した患者背景を Table 28 に示す。

NHL-007 試験の MZL 患者では、R^2 併用群と Rit 単独群で大きな偏りはなかったが、65 歳以上と女性の割合が R^2 併用群で Rit 単独群と比べて高かった。年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 68.0 歳（37.0～80.0 歳）、Rit 単独群で 66.0 歳（36.0～82.0 歳）であった。

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（範囲）が 68.0 歳（37.0～86.0 歳）、女性の割合が 49.3%（37 名）、65 歳以上の割合が 61.3%（46 名）であった。地域別の割合では米国が 65.3%（49 名）、欧州が 30.7%（23 名）、その他の地域が 4.0%（3 名）であった。

Table 28: MZL 患者での患者背景（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32)	R^2 併用群 (N = 30)	R^2 併用群 (N = 45)	R^2 併用群 (N = 75)
年齢（歳）				
評価患者数	32	30	45	75
平均値	65.0	65.3	67.2	66.4
標準偏差	11.04	10.51	10.90	10.72
中央値	66.0	68.0	68.0	68.0
最小値、最大値	36.0, 82.0	37.0, 80.0	46.0, 86.0	37.0, 86.0
年齢分布、n (%)				
< 65 歳	13 (40.6)	10 (33.3)	19 (42.2)	29 (38.7)
≥ 65 歳	19 (59.4)	20 (66.7)	26 (57.8)	46 (61.3)
性別、n (%)				
男性	17 (53.1)	13 (43.3)	25 (55.6)	38 (50.7)
女性	15 (46.9)	17 (56.7)	20 (44.4)	37 (49.3)
民族、n（%）				
ヒスパニック	7 (21.9)	5 (16.7)	6 (13.3)	11 (14.7)
ヒスパニック以外	25 (78.1)	23 (76.7)	39 (86.7)	62 (82.7)
不明	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
地域、n（%）				
米国	2 (6.3)	4 (13.3)	45 (100.0)	49 (65.3)
欧州	16 (50.0)	23 (76.7)	0 (0.0)	23 (30.7)
その他 [a]	14 (43.8)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] アジア太平洋地域・ブラジル
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.2.3

1.3.2. ベースライン疾患特性

1.3.2.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験での主なベースライン疾患特性を Table 29 に示す。

全体集団では、原疾患別の割合はいずれの群でも FL が約 82%、MZL が約 18%であった。登録時の Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合が R2 併用群 77.0%（137 名）、Rit 単独群 68.9%（124 名）、FLIPI スコア High（≥ 3）の患者の割合が R2 併用群 38.8%（69 名）、Rit 単独群 30.0%（54 名）、Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires（GELF）基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合が R2 併用群 54.5%（97 名）、Rit 単独群 47.8%（86 名）、米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status（ECOG PS）1 又は 2 の患者の割合が R2 併用群 34.8%（62 名）、Rit 単独群 28.9%（52 名）であった。また、CrCl はいずれの群でも約 85%が 60 mL/min 以上であった。R2 併用群と Rit 単独群のベースライン疾患特性に大きな偏りはなかったが、R2 併用群で Ann Arbor 病期 III 又は IV、FLIPI High（≥ 3）、ECOG PS 1 又は 2、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合が Rit 単独群と比べて高かった。NHL-007 試験のベースライン疾患特性は再発又は難治性の FL 及び MZL 患者のベースライン疾患特性を反映していると考えられる。

日本人集団では Rit 単独群で 1 名が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）であった以外はすべて FL であった。登録時の Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合が R2 併用群 72.2%（13 名）、Rit 単独群 77.8%（14 名）、FLIPI スコア High（≥ 3）の患者の割合は R2 併用群 22.2%（4 名）、Rit 単独群 27.8%（5 名）、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は R2 併用群及び Rit 単独群ともに 38.9%（7 名）であった。ECOG PS はすべての患者で 0 又は 1 であった。また、CrCl はいずれの群でも 83.3%が 60 mL/min 以上であった。

Table 29: ベースライン疾患特性（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R2 併用群 (N = 178) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
組織学的分類（治験責任医師判定）				
FL	147 (82.6)	148 (82.2)	18 (100.0)	17 (94.4)
Grade 1	50 (28.1)	62 (34.4)	7 (38.9)	6 (33.3)
Grade 2	75 (42.1)	61 (33.9)	7 (38.9)	9 (50.0)
Grade 3a	22 (12.4)	25 (13.9)	4 (22.2)	2 (11.1)
MZL	31 (17.4)	32 (17.8)	0	1 (5.6)
MALT リンパ腫	14 (7.9)	16 (8.9)	0	1 (5.6)
NMZL	8 (4.5)	10 (5.6)	0	0
SMZL	9 (5.1)	6 (3.3)	0	0
登録時の Ann Arbor 病期				
I	15 (8.4)	18 (10.0)	3 (16.7)	0
II	26 (14.6)	38 (21.1)	2 (11.1)	4 (22.2)
III	73 (41.0)	65 (36.1)	9 (50.0)	10 (55.6)
IV	64 (36.0)	59 (32.8)	4 (22.2)	4 (22.2)
FLIPI スコア				
Low (0, 1)	52 (29.2)	67 (37.2)	7 (38.9)	4 (22.2)
Intermediate (2)	55 (30.9)	58 (32.2)	7 (38.9)	9 (50.0)
High (≥ 3)	69 (38.8)	54 (30.0)	4 (22.2)	5 (27.8)
不明	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
LDH 上昇（> 基準値上限）				
あり	43 (24.2)	39 (21.7)	2 (11.1)	5 (27.8)
なし	134 (75.3)	140 (77.8)	16 (88.9)	13 (72.2)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
B 症状				
あり	16 (9.0)	12 (6.7)	0	0
なし	162 (91.0)	168 (93.3)	18 (100.0)	18 (100.0)
巨大腫瘤病変 [a]				

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
あり	45 (25.3)	49 (27.2)	5 (27.8)	2 (11.1)
なし	132 (74.2)	131 (72.8)	13 (72.2)	16 (88.9)
不明	1 (0.6)	0	0	0
GELF 基準に基づいた高腫瘍量				
あり	97 (54.5)	86 (47.8)	7 (38.9)	7 (38.9)
なし	81 (45.5)	94 (52.2)	11 (61.1)	11 (61.1)
ECOG PS				
0	116 (65.2)	128 (71.1)	16 (88.9)	17 (94.4)
1	60 (33.7)	50 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
2	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
骨髄生検の実施				
実施	106 (59.6)	111 (61.7)	4 (22.2)	4 (22.2)
骨髄浸潤あり	33 (31.1)	31 (27.9)	1 (25.0)	0
確定できず	1 (0.9)	5 (4.5)	0	1 (25.0)
骨髄浸潤なし	72 (67.9)	75 (67.6)	3 (75.0)	3 (75.0)
実施せず	72 (40.4)	69 (38.3)	14 (77.8)	14 (77.8)
CrCl				
≥ 60 mL/min	154 (86.5)	156 (86.7)	15 (83.3)	15 (83.3)
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	24 (13.5)	24 (13.3)	3 (16.7)	3 (16.7)
化学療法抵抗性 [b]				
該当	25 (14.0)	26 (14.4)	0	1 (5.6)
非該当	153 (86.0)	154 (85.6)	18 (100.0)	17 (94.4)
Unfit for chemotherapy [c]				
該当	54 (30.3)	49 (27.2)	3 (16.7)	4 (22.2)
非該当	124 (69.7)	131 (72.8)	15 (83.3)	14 (77.8)
Chemotherapy eligible [d]				
該当	104 (58.4)	103 (57.2)	12 (66.7)	11 (61.1)
非該当	68 (38.2)	75 (41.7)	3 (16.7)	7 (38.9)
不明	6 (3.4)	2 (1.1)	3 (16.7)	0

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] 巨大腫瘤病変 = 長径が≥ 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径≥ 3 cm）の病変

[b] 化学療法抵抗性 = 直近の化学療法に対して PR 未満若しくは 6 ヵ月以内の病勢進行

[c] Unfit for chemotherapy = 70 歳以上、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ ECOG PS 2

[d] Chemotherapy eligible = 化学療法歴なし、又は直近の化学療法から 2 年を超えて病勢進行

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 14.1.2.1, Table 14.1.2.1J

1.3.2.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験での主なベースライン疾患特性を Table 30 に示す。

IITT 集団のうち FL（Grade 1～3a）が 80.2%（186 名）、MZL が 19.8%（46 名）であった。FL でのベースライン時の Grade の分布は、Grade 1 が 29.3%（68 名）、Grade 2 が 38.4%（89 名）、Grade 3a が 12.5%（29 名）であった。また、MZL でのサブタイプの内訳は節性 MZL（NMZL）が 11.2%（26

名）、脾 MZL（SMZL）が 4.3%（10 名）、MALT リンパ腫が 4.3%（10 名）であった。登録時の Ann Arbor 病期は半数以上（149 名、64.2%）が IV であった。ベースライン時の CrCl は 77.2%（179 名）で 60 mL/min 以上であった。

Table 30: ベースライン疾患特性（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	全体集団 (N = 232) n (%)
組織学的分類	
FL	186 (80.2)
Grade 1	68 (29.3)
Grade 2	89 (38.4)
Grade 3a	29 (12.5)
MZL	46 (19.8)
MALT リンパ腫	10 (4.3)
胃 MALT リンパ腫	2 (0.9)
NMZL	26 (11.2)
SMZL	10 (4.3)
登録時の Ann Arbor 病期	
I	5 (2.2)
II	21 (9.1)
III	57 (24.6)
IV	149 (64.2)
LDH 上昇（> 基準値上限）	
あり	60 (25.9)
なし	161 (69.4)
不明	11 (4.7)
B 症状	
あり	29 (12.5)
なし	203 (87.5)
巨大腫瘤病変 [a]	
あり	100 (43.1)
なし	130 (56.0)
不明	2 (0.9)
ECOG PS	
0	106 (45.7)
1	117 (50.4)
2	7 (3.0)
不明	2 (0.9)
骨髄病変	
リンパ腫の所見なし	140 (60.3)
確定できず	3 (1.3)
リンパ腫の骨髄浸潤あり	79 (34.1)
不明	10 (4.3)
CrCl	
≥ 60 mL/min	179 (77.2)
≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min	51 (22.0)
不明	2 (0.9)
化学療法抵抗性 [b]	
該当	66 (28.4)
非該当	166 (71.6)
Unfit for chemotherapy [c]	

	全体集団 (N = 232) n (%)
該当	99 (42.7)
非該当	133 (57.3)
Chemotherapy eligible [d]	
該当	106 (45.7)
非該当	126 (54.3)

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；IITT = induction intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] 巨大腫瘤病変 = 長径が> 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径> 3 cm）の病変

[b] 化学療法抵抗性 = 直近の化学療法に対して PR 未満若しくは 6 ヵ月以内の病勢進行

[c] Unfit for chemotherapy = 70 歳以上、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ ECOG PS 2

[d] Chemotherapy eligible = 化学療法歴なし、又は直近の化学療法から 2 年を超えて病勢進行

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 14.1.5.1

1.3.2.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験での主なベースライン疾患特性を Table 31 に示す。

全体集団でのベースライン疾患特性としては、すべての患者の原疾患は FL であった。また、いずれの群でもほとんどの患者の Ann Arbor 病期は III 又は IV であり、ECOG PS も大多数が 0 又は 1 であった。B 症状を有する患者の割合は R[2] 併用群で 27.5%（141 名）、Rit 対照群で 25.9%（134 名）であり、FLIPI スコアでは R[2] 併用群の 49.3%（253 名）、Rit 対照群の 48.4%（250 名）が High（3～5）であった。全体集団の R[2] 併用群と Rit 対照群のベースライン疾患特性に大きな偏りはなかった。

日本人集団でのベースライン疾患特性としては、いずれの群でもほとんどの患者の Ann Arbor 病期は III 又は IV であり、ECOG PS も全患者が 0 又は 1 であった。B 症状を有する患者の割合は R[2] 併用群 5.0%（1 名）、Rit 対照群 21.4%（3 名）であり、FLIPI スコアでは R[2] 併用群の 60.0%（12 名）、Rit 対照群の 42.9%（6 名）が High（3～5）であった。

Table 31: ベースライン疾患特性（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 513) n (%)	Rit 対照群 (N = 517) n (%)	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
FL の組織学的分類				
Grade 1 又は 2	437 (85.2)	443 (85.7)	18 (90.0)	11 (78.6)
Grade 3a	65 (12.7)	63 (12.2)	2 (10.0)	3 (21.4)
非特定 low grade	8 (1.6)	9 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ineligible	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ann Arbor 病期				
I or II	30 (5.8)	40 (7.7)	0 (0.0)	2 (14.3)
III	106 (20.7)	109 (21.1)	4 (20.0)	5 (35.7)
IV	377 (73.5)	368 (71.2)	16 (80.0)	7 (50.0)
FLIPI スコア				
Low (0-1)	77 (15.0)	76 (14.7)	2 (10.0)	4 (28.6)

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 513) n (%)	**Rit 対照群 (N = 517) n (%)**	**R² 併用群 (N = 20) n (%)**	**Rit 対照群 (N = 14) n (%)**
Intermediate (2)	183 (35.7)	191 (36.9)	6 (30.0)	4 (28.6)
High (3-5)	253 (49.3)	250 (48.4)	12 (60.0)	6 (42.9)
LDH 上昇（> 基準値上限）				
あり	156 (30.4)	137 (26.5)	-	-
なし	353 (68.8)	379 (73.3)	-	-
不明	4 (0.8)	1 (0.2)	-	-
B 症状				
あり	141 (27.5)	134 (25.9)	1 (5.0)	3 (21.4)
なし	372 (72.5)	383 (74.1)	19 (95.0)	11 (78.6)
巨大腫瘤病変 [a]				
あり	357 (69.6)	337 (65.2)	13 (65.0)	10 (71.4)
なし	156 (30.4)	180 (34.8)	7 (35.0)	4 (28.6)
ECOG PS				
0	341 (66.5)	345 (66.7)	18 (90.0)	12 (85.7)
1	157 (30.6)	157 (30.4)	2 (10.0)	2 (14.3)
2	13 (2.5)	14 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素

[a] 巨大腫瘤病変 = 長径が> 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径> 3 cm）の病変

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 14.1.6, Table P14.1.6.8, Table J14.1.6

1.3.2.4. 併合解析

1.3.2.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したベースライン疾患特性を Table 32 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群では、68.6%（273 名）が Grade 1 から 2 の、12.6%（50 名）が Grade 3a の FL であった。また、MZL は、MALT リンパ腫が 5.8%（23 名）、SMZL が 4.8%（19 名）、NMZL が 8.3%（33 名）であった。Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合はそれぞれ 32.4%（129 名）、51.8%（206 名）であった。また、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は 61.1%（243 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 R² 併用群では、78.9%（714 名）が Grade 1 から 2 の、12.7%（115 名）が Grade 3a の FL であった。MZL は、MALT リンパ腫が 2.5%（23 名）、SMZL が 2.1%（19 名）、NMZL が 3.6%（33 名）であった。Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合はそれぞれ 26.0%（235 名）、63.8%（577 名）であった。また、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は 82.2%（744 名）であった。

Table 32: ベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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 (%)
組織学的分類							
FL							
Grade 1-2	123 (68.3)	124 (70.5)	149 (67.1)	273 (68.6)	441 (87.0)	440 (87.5)	714 (78.9)
Grade 3a	25 (13.9)	22 (12.5)	28 (12.6)	50 (12.6)	65 (12.8)	63 (12.5)	115 (12.7)
MZL							
MALT リンパ腫	16 (8.9)	13 (7.4)	10 (4.5)	23 (5.8)	NA	NA	23 (2.5)
SMZL	6 (3.3)	9 (5.1)	10 (4.5)	19 (4.8)	NA	NA	19 (2.1)
NMZL	10 (5.6)	8 (4.5)	25 (11.3)	33 (8.3)	NA	NA	33 (3.6)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Ann Arbor 病期							
I	18 (10.0)	15 (8.5)	4 (1.8)	19 (4.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	21 (2.3)
II	38 (21.1)	25 (14.2)	19 (8.6)	44 (11.1)	28 (5.5)	38 (7.6)	72 (8.0)
III	65 (36.1)	73 (41.5)	56 (25.2)	129 (32.4)	106 (20.9)	109 (21.7)	235 (26.0)
IV	59 (32.8)	63 (35.8)	143 (64.4)	206 (51.8)	371 (73.2)	354 (70.4)	577 (63.8)
FLIPI スコア							
0-1	67 (37.2)	52 (29.5)	NA	NA	76 (15.0)	74 (14.7)	NA
2	58 (32.2)	54 (30.7)	NA	NA	182 (35.9)	185 (36.8)	NA
3-5	54 (30.0)	69 (39.2)	NA	NA	249 (49.1)	244 (48.5)	NA
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
LDH 上昇（> 基準値上限）							
あり	39 (21.7)	42 (23.9)	60 (27.0)	102 (25.6)	153 (30.2)	132 (26.2)	255 (28.2)
なし	140 (77.8)	133 (75.6)	161 (72.5)	294 (73.9)	350 (69.0)	370 (73.6)	644 (71.2)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.7)
B 症状							
あり	12 (6.7)	16 (9.1)	29 (13.1)	45 (11.3)	138 (27.2)	128 (25.4)	183 (20.2)
なし	168 (93.3)	160 (90.9)	193 (86.9)	353 (88.7)	369 (72.8)	375 (74.6)	722 (79.8)
巨大腫瘤病変 [a]							
あり	49 (27.2)	44 (25.0)	95 (42.8)	139 (34.9)	354 (69.8)	330 (65.6)	493 (54.5)
なし	131 (72.8)	132 (75.0)	125 (56.3)	257 (64.6)	153 (30.2)	173 (34.4)	410 (45.3)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
GELF 基準に基づいた高腫瘍量							
あり	86 (47.8)	95 (54.0)	148 (66.7)	243 (61.1)	501 (98.8)	497 (98.8)	744 (82.2)
なし	94 (52.2)	81 (46.0)	74 (33.3)	155 (38.9)	6 (1.2)	6 (1.2)	161 (17.8)
ECOG PS							
0	128 (71.1)	115 (65.3)	102 (45.9)	217 (54.5)	337 (66.5)	338 (67.2)	554 (61.2)
1	50 (27.8)	59 (33.5)	113 (50.9)	172 (43.2)	156 (30.8)	152 (30.2)	328 (36.2)
2	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (3.2)	9 (2.3)	12 (2.4)	13 (2.6)	21 (2.3)
≥3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
骨髄生検の実施							
実施	111 (61.7)	104 (59.1)	218 (98.2)	322 (80.9)	500 (98.6)	499 (99.2)	822 (90.8)
骨髄浸潤あり	31 (27.9)	32 (30.8)	77 (35.3)	109 (33.9)	284 (56.8)	268 (53.7)	393 (47.8)
確定できず	5 (4.5)	1 (1.0)	2 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.0)	6 (1.2)	8 (1.0)
骨髄浸潤なし	75 (67.6)	71 (68.3)	139 (63.8)	210 (65.2)	211 (42.2)	225 (45.1)	421 (51.2)
実施せず	69 (38.3)	72 (40.9)	4 (1.8)	76 (19.1)	7 (1.4)	4 (0.8)	83 (9.2)
CrCl							
≥60 mL/min	156 (86.7)	152 (86.4)	174 (78.4)	326 (81.9)	454 (89.5)	452 (89.9)	780 (86.2)

	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 (%)
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	24 (13.3)	24 (13.6)	48 (21.6)	72 (18.1)	53 (10.5)	51 (10.1)	125 (13.8)
化学療法抵抗性 [b]							
該当	26 (14.4)	24 (13.6)	62 (27.9)	86 (21.6)	NA	NA	NA
非該当	154 (85.6)	152 (86.4)	160 (72.1)	312 (78.4)	NA	NA	NA
Unfit for chemotherapy [c]							
該当	49 (27.2)	53 (30.1)	92 (41.4)	145 (36.4)	NA	NA	NA
非該当	131 (72.8)	123 (69.9)	130 (58.6)	253 (63.6)	NA	NA	NA
Chemotherapy eligible [d]							
該当	103 (57.2)	103 (58.5)	101 (45.5)	204 (51.3)	NA	NA	NA
非該当	75 (41.7)	67 (38.1)	121 (54.5)	188 (47.2)	NA	NA	NA
不明	2 (1.1)	6 (3.4)	0 (0.0)	6 (1.5)	NA	NA	NA

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] 巨大腫瘤病変 = 長径が> 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径> 3 cm）の病変

[b] 化学療法抵抗性 = 直近の化学療法に対して PR 未満若しくは 6 ヵ月以内の病勢進行

[c] Unfit for chemotherapy = 70 歳以上、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ ECOG PS 2

[d] Chemotherapy eligible = 化学療法歴なし、又は直近の化学療法から 2 年を超えて病勢進行

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.1

1.3.2.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したベースライン疾患特性を Table 33 に示す。

NHL-007 試験の FL 患者では、R² 併用群と Rit 単独群のベースライン疾患特性に大きな偏りはなかったが、R² 併用群で Ann Arbor 病期 III～IV、FLIPI スコア 3～5、ECOG PS 1～2、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合が Rit 単独群と比べて高かった。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群では、84.5%（273 名）が Grade 1 から 2 の、15.5%（50 名）が Grade 3a の FL であった。Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合はそれぞれ 36.8%（119 名）、46.4%（150 名）であった。また、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は 59.8%（193 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 R² 併用群では、86.1%（714 名）が Grade 1 から 2 の、13.9%（115 名）が Grade 3a の FL であった。Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合はそれぞれ 27.1%（225 名）、62.7%（520 名）であった。また、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は 83.6%（693 名）であった。

Table 33: FL 患者でのベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

	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 (%)
組織学的分類							
FL							
Grade 1-2	123 (83.1)	124 (84.9)	149 (84.2)	273 (84.5)	441 (87.2)	440 (87.5)	714 (86.1)
Grade 3a	25 (16.9)	22 (15.1)	28 (15.8)	50 (15.5)	65 (12.8)	63 (12.5)	115 (13.9)
Ann Arbor 病期							
I	13 (8.8)	13 (8.9)	3 (1.7)	16 (5.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	18 (2.2)
II	29 (19.6)	21 (14.4)	17 (9.6)	38 (11.8)	28 (5.5)	38 (7.6)	66 (8.0)
III	60 (40.5)	69 (47.3)	50 (28.2)	119 (36.8)	106 (20.9)	109 (21.7)	225 (27.1)
IV	46 (31.1)	43 (29.5)	107 (60.5)	150 (46.4)	370 (73.1)	354 (70.4)	520 (62.7)
FLIPI スコア							
0-1	53 (35.8)	45 (30.8)	NA	NA	76 (15.0)	74 (14.7)	NA
2	48 (32.4)	46 (31.5)	NA	NA	182 (36.0)	185 (36.8)	NA
3-5	46 (31.1)	54 (37.0)	NA	NA	248 (49.0)	244 (48.5)	NA
不明	1 (0.7)	1 (0.7)	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
LDH 上昇（> 基準値上限）							
あり	33 (22.3)	33 (22.6)	50 (28.2)	83 (25.7)	152 (30.0)	132 (26.2)	235 (28.3)
なし	114 (77.0)	112 (76.7)	126 (71.2)	238 (73.7)	350 (69.2)	370 (73.6)	588 (70.9)
不明	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.7)
B 症状							
あり	11 (7.4)	12 (8.2)	23 (13.0)	35 (10.8)	138 (27.3)	128 (25.4)	173 (20.9)
なし	137 (92.6)	134 (91.8)	154 (87.0)	288 (89.2)	368 (72.7)	375 (74.6)	656 (79.1)
巨大腫瘤病変 [b]							
あり	43 (29.1)	39 (26.7)	81 (45.8)	120 (37.2)	353 (69.8)	330 (65.6)	473 (57.1)
なし	105 (70.9)	107 (73.3)	95 (53.7)	202 (62.5)	153 (30.2)	173 (34.4)	355 (42.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
GELF 基準に基づいた高腫瘍量							
あり	68 (45.9)	76 (52.1)	117 (66.1)	193 (59.8)	500 (98.8)	497 (98.8)	693 (83.6)
なし	80 (54.1)	70 (47.9)	60 (33.9)	130 (40.2)	6 (1.2)	6 (1.2)	136 (16.4)
ECOG PS							
0	105 (70.9)	99 (67.8)	82 (46.3)	181 (56.0)	336 (66.4)	338 (67.2)	517 (62.4)
1	42 (28.4)	46 (31.5)	90 (50.8)	136 (42.1)	156 (30.8)	152 (30.2)	292 (35.2)
2	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (2.8)	6 (1.9)	12 (2.4)	13 (2.6)	18 (2.2)
≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
骨髄生検の実施							
実施	89 (60.1)	82 (56.2)	173 (97.7)	255 (78.9)	499 (98.6)	499 (99.2)	754 (91.0)
骨髄浸潤あり	22 (24.7)	19 (23.2)	53 (30.6)	72 (28.2)	283 (56.7)	268 (53.7)	355 (47.1)
確定できず	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)	5 (1.0)	6 (1.2)	7 (0.9)
骨髄浸潤なし	64 (71.9)	62 (75.6)	119 (68.8)	181 (71.0)	211 (42.3)	225 (45.1)	392 (52.0)
実施せず	59 (39.9)	64 (43.8)	4 (2.3)	68 (21.1)	7 (1.4)	4 (0.8)	75 (9.0)
CrCl							
≥ 60 mL/min	132 (89.2)	126 (86.3)	140 (79.1)	266 (82.4)	453 (89.5)	452 (89.9)	719 (86.7)
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	16 (10.8)	20 (13.7)	37 (20.9)	57 (17.6)	53 (10.5)	51 (10.1)	110 (13.3)
化学療法抵抗性 [c]							
該当	24 (16.2)	21 (14.4)	53 (29.9)	74 (22.9)	NA	NA	NA
非該当	124 (83.8)	125 (85.6)	124 (70.1)	249 (77.1)	NA	NA	NA

	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 (%)
Unfit for chemotherapy [d]							
該当	35 (23.6)	39 (26.7)	70 (39.5)	109 (33.7)	NA	NA	NA
非該当	113 (76.4)	107 (73.3)	107 (60.5)	214 (66.3)	NA	NA	NA
Chemotherapy eligible [e]							
該当	82 (55.4)	83 (56.8)	75 (42.4)	158 (48.9)	NA	NA	NA
非該当	64 (43.2)	58 (39.7)	102 (57.6)	160 (49.5)	NA	NA	NA
不明	2 (1.4)	5 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.5)	NA	NA	NA

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素；NA = 該当せず

[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。

[b] 巨大腫瘤病変 = 長径が> 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径> 3 cm）の病変

[c] 化学療法抵抗性 = 直近の化学療法に対して部分奏効（PR）未満若しくは 6 ヵ月以内の病勢進行

[d] Unfit for chemotherapy = 70 歳以上、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ ECOG PS 2

[e] Chemotherapy eligible = 化学療法歴なし、又は直近の化学療法から 2 年を超えて病勢進行

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.2

1.3.2.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合したベースライン疾患特性を Table 34 に示す。

NHL-007 試験のベースライン疾患特性は R² 併用群で Rit 単独群と比べて予後不良である傾向がみられた。すなわち、ECOG PS 0 の患者の割合が R² 併用群 53.3%（16 名）、Rit 単独群 71.9%（23 名）、Ann Arbor 病期 IV の患者の割合が R² 併用群 66.7%（20 名）、Rit 単独群 40.6%（13 名）、FLIPI スコア 3～5 の患者の割合が R² 併用群 50.0%（15 名）、Rit 単独群 25.0%（8 名）、B 症状ありの患者の割合が R² 併用群 13.3%（4 名）、Rit 単独群 3.1%（1 名）、乳酸脱水素酵素（LDH）高値の患者の割合が R² 併用群 30.0%（9 名）、Rit 単独群 18.8%（6 名）、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合が R² 併用群 63.3%（19 名）、Rit 単独群 56.3%（18 名）であった。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群では、MALT リンパ腫の割合が 30.7%（23 名）、SMZL の割合が 25.3%（19 名）であり、NMZL の割合が 44.0%（33 名）であった。Ann Arbor 病期 III 又は IV の患者の割合はそれぞれ 13.3%（10 名）、74.7%（56 名）であった。また、GELF 基準に基づいた高腫瘍量ありの患者の割合は 66.7%（50 名）であった。

Table 34: MZL 患者でのベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	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 (%)
MZL				

	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 (%)
MALT リンパ腫	16 (50.0)	13 (43.3)	10 (22.2)	23 (30.7)
SMZL	6 (18.8)	9 (30.0)	10 (22.2)	19 (25.3)
NMZL	10 (31.3)	8 (26.7)	25 (55.6)	33 (44.0)
Ann Arbor 病期				
I	5 (15.6)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
II	9 (28.1)	4 (13.3)	2 (4.4)	6 (8.0)
III	5 (15.6)	4 (13.3)	6 (13.3)	10 (13.3)
IV	13 (40.6)	20 (66.7)	36 (80.0)	56 (74.7)
FLIPI スコア				
0-1	14 (43.8)	7 (23.3)	NA	NA
2	10 (31.3)	8 (26.7)	NA	NA
3-5	8 (25.0)	15 (50.0)	NA	NA
LDH 上昇（> 基準値上限）				
あり	6 (18.8)	9 (30.0)	10 (22.2)	19 (25.3)
なし	26 (81.3)	21 (70.0)	35 (77.8)	56 (74.7)
B 症状				
あり	1 (3.1)	4 (13.3)	6 (13.3)	10 (13.3)
なし	31 (96.9)	26 (86.7)	39 (86.7)	65 (86.7)
巨大腫瘤病変 [a]				
あり	6 (18.8)	5 (16.7)	14 (31.1)	19 (25.3)
なし	26 (81.3)	25 (83.3)	30 (66.7)	55 (73.3)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
GELF 基準に基づいた高腫瘍量				
あり	18 (56.3)	19 (63.3)	31 (68.9)	50 (66.7)
なし	14 (43.8)	11 (36.7)	14 (31.1)	25 (33.3)
ECOG PS				
0	23 (71.9)	16 (53.3)	20 (44.4)	36 (48.0)
1	8 (25.0)	13 (43.3)	23 (51.1)	36 (48.0)
2	1 (3.1)	1 (3.3)	2 (4.4)	3 (4.0)
骨髄生検の実施				
実施	22 (68.8)	22 (73.3)	45 (100.0)	67 (89.3)
骨髄浸潤あり	9 (40.9)	13 (59.1)	24 (53.3)	37 (55.2)
確定できず	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.5)
骨髄浸潤なし	11 (50.0)	9 (40.9)	20 (44.4)	29 (43.3)
実施せず	10 (31.3)	8 (26.7)	0 (0.0)	8 (10.7)
CrCl				
≥ 60 mL/min	24 (75.0)	26 (86.7)	34 (75.6)	60 (80.0)
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	8 (25.0)	4 (13.3)	11 (24.4)	15 (20.0)
化学療法抵抗性 [b]				
該当	2 (6.3)	3 (10.0)	9 (20.0)	12 (16.0)
非該当	30 (93.8)	27 (90.0)	36 (80.0)	63 (84.0)
Unfit for chemotherapy [c]				
該当	14 (43.8)	14 (46.7)	22 (48.9)	36 (48.0)
非該当	18 (56.3)	16 (53.3)	23 (51.1)	39 (52.0)
Chemotherapy eligible [d]				
該当	21 (65.6)	20 (66.7)	26 (57.8)	46 (61.3)
非該当	11 (34.4)	9 (30.0)	19 (42.2)	28 (37.3)
不明	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)

CrCl = クレアチニンクリアランス；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；GELF = Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] 巨大腫瘤病変：長径が> 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径> 3 cm）の病変

[b] 化学療法抵抗性 = 直近の化学療法に対して PR 未満若しくは 6 ヵ月以内の病勢進行

[c] Unfit for chemotherapy = 70 歳以上、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、又は 60 歳以上 70 歳未満かつ ECOG PS 2

[d] Chemotherapy eligible = 化学療法歴なし、又は直近の化学療法から 2 年を超えて病勢進行

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.3

1.3.3. リンパ腫治療歴

1.3.3.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験でのリンパ腫治療歴を Table 35 に示す。

全体集団でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は R^2 併用群で 57.3%（102 名）、Rit 単独群で 53.9%（97 名）であり、リツキシマブ併用の化学療法歴ありの患者の割合は R^2 併用群 73.0%（130 名）、Rit 単独群 71.7%（129 名）であった。また、直近の治療に難治性の患者の割合は R^2 併用群 16.9%（30 名）、Rit 単独群 14.4%（26 名）であり、R^2 併用群と Rit 単独群のリンパ腫治療歴に大きな偏りはなかった。

日本人集団でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は R^2 併用群 55.6%（10 名）、Rit 単独群の 27.8%（5 名）、リツキシマブ併用の化学療法歴ありの患者の割合は R^2 併用群 88.9%（16 名）、Rit 単独群 94.4%（17 名）であった。直近の治療に難治性の患者の割合は R^2 併用群 5.6%（1 名）であり、Rit 単独群では 0 名であった。

Table 35: リンパ腫治療歴（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数				
1	102 (57.3)	97 (53.9)	10 (55.6)	5 (27.8)
> 1	76 (42.7)	83 (46.1)	8 (44.4)	13 (72.2)
リツキシマブ併用の化学療法歴				
あり	130 (73.0)	129 (71.7)	16 (88.9)	17 (94.4)
なし	48 (27.0)	51 (28.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
直近の治療に難治性				
はい	30 (16.9)	26 (14.4)	1 (5.6)	0
いいえ	148 (83.1)	154 (85.6)	17 (94.4)	18 (100.0)
幹細胞移植歴				
あり	10 (5.6)	9 (5.0)	0	0
自家	10	9	0	0
同種	0	0	0	0
直近のリンパ腫治療からの期間				
≤ 2 年	89 (50.0)	92 (51.1)	6 (33.3)	8 (44.4)
> 2 年	89 (50.0)	88 (48.9)	12 (66.7)	10 (55.6)

ITT = intent-to-treat
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 14.1.2.1, Table 14.1.2.1J, Table 14.1.3, Table 14.1.3J

1.3.3.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験でのリンパ腫治療歴を Table 36 に示す。

IITT 集団全体でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は 41.8%（97 名）であった。また、リツキシマブを含む治療歴ありの患者の割合は 97.4%（226 名）であり、リツキシマブ難治性の患者の割合は 40.5%（94 名）であった。

Table 36: リンパ腫治療歴（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	全体集団 (N = 232) n (%)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数	
0	2 (0.9)
1	97 (41.8)
2	60 (25.9)
3	32 (13.8)
≥ 4	41 (17.7)
リツキシマブを含む治療歴	
あり	226 (97.4)
なし	6 (2.6)
直近の治療に難治性	
はい	99 (42.7)
いいえ	133 (57.3)
幹細胞移植歴	
なし	212 (91.4)
あり	20 (8.6)
自家	19 (8.2)
同種	1 (0.4)
初回診断時から寛解導入期の初回投与日までの期間（年）	
< 1	10 (4.3)
≥ 1 かつ < 2	17 (7.3)
≥ 2 かつ < 4	51 (22.0)
≥ 4	144 (62.1)
不明	10 (4.3)
リツキシマブ難治性	
該当	94 (40.5)
非該当	132 (56.9)

IITT = induction intent-to-treat
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 14.1.5.1, Table 14.1.7

1.3.3.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験では以前にリンパ腫に対する全身治療歴のない Grade 1 から 3a の FL が組み入れられた。

1.3.3.4. 併合解析

1.3.3.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したリンパ腫治療歴を Table 37 に示す。

2 試験併合 R^2 併用群でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は 49.2%（196 名）であった。また、リツキシマブ併用の化学療法歴ありの患者の割合は 74.6%（297 名）であり、直近の全身療法に対して難治性の患者の割合は 31.2%（124 名）であった。

Table 37: リンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する FL/MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 180)	R^2 併用群 (N = 176)	R^2 併用群 (N = 222)	R^2 併用群 (N = 398)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数、n (%)				
1	97 (53.9)	102 (58.0)	94 (42.3)	196 (49.2)
> 1	83 (46.1)	74 (42.0)	128 (57.7)	202 (50.8)
リツキシマブ併用の化学療法歴、n (%)				
あり	129 (71.7)	128 (72.7)	169 (76.1)	297 (74.6)
なし	51 (28.3)	48 (27.3)	53 (23.9)	101 (25.4)
直近の全身療法に難治性、n (%)				
はい	26 (14.4)	29 (16.5)	95 (42.8)	124 (31.2)
いいえ	154 (85.6)	147 (83.5)	127 (57.2)	274 (68.8)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	9 (5.0)	10 (5.7)	20 (9.0)	30 (7.5)
なし	171 (95.0)	166 (94.3)	202 (91.0)	368 (92.5)
直近のリンパ腫治療からの期間（ヵ月）				
中央値	23.4	23.6	14.5	18.0

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.1

1.3.3.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したリンパ腫治療歴を Table 38 に示す。

NHL-007 試験の FL 患者では、リンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は R^2 併用群 53.4%（78 名）、Rit 単独群 53.4%（79 名）であり、直近の全身療法に難治性の患者の割合は R^2 併用群 17.1%（25 名）、Rit 単独群 16.9%（25 名）であった。R^2 併用群と Rit 単独群のリンパ腫治療歴に大きな偏りはなかった。

2 試験併合 R^2 併用群でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は 45.2%（146 名）であった。また、リツキシマブ併用の化学療法歴ありの患者の割合は 76.8%（248 名）であり、直近の全身療法に対して難治性の患者の割合は 31.3%（101 名）であった。

Table 38: FL 患者でのリンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する FL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 146)	R² 併用群 (N = 177)	R² 併用群 (N = 323)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数、n (%)				
1	79 (53.4)	78 (53.4)	68 (38.4)	146 (45.2)
> 1	69 (46.6)	68 (46.6)	109 (61.6)	177 (54.8)
リツキシマブ併用の化学療法歴、n (%)				
あり	108 (73.0)	107 (73.3)	141 (79.7)	248 (76.8)
なし	40 (27.0)	39 (26.7)	36 (20.3)	75 (23.2)
直近の全身療法に難治性、n (%)				
はい	25 (16.9)	25 (17.1)	76 (42.9)	101 (31.3)
いいえ	123 (83.1)	121 (82.9)	101 (57.1)	222 (68.7)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	9 (6.1)	10 (6.8)	18 (10.2)	28 (8.7)
なし	139 (93.9)	136 (93.2)	159 (89.8)	295 (91.3)
直近のリンパ腫治療からの期間（ヵ月）				
中央値	22.3	22.9	13.8	18.0

FL = 濾胞性リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.2

1.3.3.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象とした NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合したリンパ腫治療歴を Table 39 に示す。

NHL-007 試験の MZL 患者では、リンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は R² 併用群 80.0%（24 名）、Rit 単独群 56.3%（18 名）であり、直近の全身療法に難治性の患者の割合は R² 併用群 13.3%（4 名）、Rit 単独群 3.1%（1 名）であった。

2 試験併合 R² 併用群でリンパ腫に対する過去の全身治療歴数が 1 の患者の割合は 66.7%（50 名）であった。また、リツキシマブ併用の化学療法歴ありの患者の割合は 65.3%（49 名）であり、直近の全身療法に対して難治性であった患者の割合は 30.7%（23 名）であった。

Table 39: MZL 患者でのリンパ腫治療歴（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32)	R² 併用群 (N = 30)	R² 併用群 (N = 45)	R² 併用群 (N = 75)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数、n (%)				
1	18 (56.3)	24 (80.0)	26 (57.8)	50 (66.7)
> 1	14 (43.8)	6 (20.0)	19 (42.2)	25 (33.3)
リツキシマブ併用の化学療法歴、n (%)				
あり	21 (65.6)	21 (70.0)	28 (62.2)	49 (65.3)
なし	11 (34.4)	9 (30.0)	17 (37.8)	26 (34.7)
直近の全身療法に難治性、n (%)				

	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32)	R² 併用群 (N = 30)	R² 併用群 (N = 45)	R² 併用群 (N = 75)
はい	1 (3.1)	4 (13.3)	19 (42.2)	23 (30.7)
いいえ	31 (96.9)	26 (86.7)	26 (57.8)	52 (69.3)
幹細胞移植歴、n (%)				
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)
なし	32 (100.0)	30 (100.0)	43 (95.6)	73 (97.3)
直近のリンパ腫治療からの期間（ヵ月）				
中央値	28.4	29.2	15.3	17.9

MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.3.3

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

有害事象は、すべての有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象に分類して評価し、有害事象の時期別解析も実施した（2.1.7.4 項）。また、レナリドミドの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して注目すべき有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価することとした（2.1.8 項）。

NHL-007 試験で発現した有害事象は MedDRA version 21.0 でコーディングの上解析し、本項では MedDRA 日本語版（MedDRA/J）version 21.0 の SOC、PT を用いて表示した。NHL-008、GELARC-0683C 試験で発現した有害事象は MedDRA version 20.0 でコーディングの上解析し、本項では MedDRA/J version 20.0 の SOC、PT を用いて表示した。NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の併合解析ではいずれの試験も MedDRA version 21.0 でコーディングの上解析し、本項では MedDRA/J version 21.0 の SOC、PT を用いて表示した。

2.1.1. 有害事象の発現状況の概要

2.1.1.1. NHL-007 試験での有害事象の発現状況の概要

NHL-007 試験の 2018 年 6 月 22 日データカットオフ時点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 40 に示す。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群（176 名）の 98.9%（174 名）、Rit 単独群（180 名）の 96.1%（173 名）に発現した。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%（159 名）、Rit 単独群の 65.6%（118 名）に、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象は R^2 併用群の 75.0%（132 名）、Rit 単独群の 58.3%（105 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 68.8%（121 名）、Rit 単独群の 32.2%（58 名）、グレード 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）は R^2 併用群の 1.1%（2 名）、Rit 単独群の 1.1%（2 名）に発現し、重篤な有害事象は R^2 併用群の 25.6%（45 名）、Rit 単独群の 13.9%（25 名）に認められた。レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は R^2 併用群の 8.5%（15 名）、Rit 単独群の 5.0%（9 名）、リツキシマブの投与中止に至った有害事象は R^2 併用群の 3.4%（6 名）、Rit 単独群の 1.1%（2 名）に発現した。また、データカットオフ時点で死亡は R^2 併用群の 8.5%（15 名）、Rit 単独群の 14.4%（26 名）に発現した。

日本人集団では、有害事象は R^2 併用群（18 名）の 100.0%（18 名）、Rit 単独群（18 名）の 94.4%（17 名）に発現した。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 94.4%（17 名）、Rit 単独群の 66.7%（12 名）に、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象は R^2 併用群の 94.4%（17 名）、Rit 単独群の 66.7%（12 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 66.7%（12 名）、Rit 単独群の 22.2%（4 名）に発現し、グレード 5 の有害事象が R^2 併用群の 5.6%（1 名）に発現した。Rit 単独群ではグレード 5 の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は R^2 併用群で 22.2%（4 名）に発現し、Rit 単独群では認められなかった。レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は R^2 併用群の 16.7%（3 名）、Rit 単独群の 5.6%（1 名）に発現した。リツキシマブの投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

Table 40: 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］

有害事象の分類 [a]	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)

[a] 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

2.1.1.2. NHL-008 試験での有害事象の発現状況の概要

NHL-008 試験の 2017 年 5 月 1 日データカットオフ時点の寛解導入期の安全性解析対象集団での有害事象の発現状況の概要を Table 41 に示す。

安全性解析対象集団（222 名）での寛解導入期の有害事象は 97.3%（216 名）に発現した。また、重篤な有害事象は 29.3%（65 名）に発現し、グレード 3 又は 4 の有害事象は 62.2%（138 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 1.8%（4 名）に発現した。また、レナリドミド又はリツキシマブの投与中止に至った有害事象はそれぞれ 18.0%（40 名）、9.5%（21 名）に発現した。

Table 41: 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］

有害事象の分類 [a]	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)

有害事象の分類 [a]	全体集団 (N = 222) n (%)
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)
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)

[a] 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

2.1.1.3. GELARC-0683C 試験での有害事象の発現状況の概要

GELARC-0683C 試験の 2017 年 5 月 31 日データカットオフ時点での安全性解析対象集団全体及び日本人集団の有害事象の発現状況の概要を Table 42 に示す。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群（507 名）の 100.0%（507 名）、Rit 対照群（503 名）の 98.6%（496 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 67.1%（340 名）、Rit 対照群の 55.3%（278 名）に、グレード 5 の有害事象は R^2 併用群の 0.8%（4 名）、Rit 対照群の 1.0%（5 名）に認められた。重篤な有害事象は R^2 併用群の 34.9%（177 名）、Rit 対照群の 29.2%（147 名）に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は R^2 併用群の 11.4%（58 名）、Rit 対照群の 3.2%（16 名）に認められた。

日本人集団では、有害事象は R^2 併用群（20 名）の 100.0%（20 名）、Rit 対照群（14 名）の 100.0%（14 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 85.0%（17 名）、Rit 対照群の 100.0%（14 名）に認められた。グレード 5 の有害事象はいずれの群でも発現しなかった。重篤な有害事象は R^2 併用群の 20.0%（4 名）、Rit 対照群の 35.7%（5 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は R^2 併用群で発現せず、Rit 対照群では 7.1%（1 名）に認められた。

なお、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が R^2 併用群でより高かったことから、臨床検査の血液学的検査値を確認した結果、好中球減少症が R^2 併用群で過剰報告、Rit 対照群で過少報告されていたことが判明した。そのため、Post-Hoc 解析として、有害事象として報告された「好中球減少症」ではなく、臨床検査値（NCI CTCAE version 4.03 を用いて好中球絶対数をグレード化）に基づいて好中球減少症を再評価し、有害事象の再集計を行った。当該 Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況の概要を Table 43 に示す。その結果、有害事象は R^2 併用群の 99.8%（506 名）、Rit 対照群の 99.0%（498 名）に発現し、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 65.1%（330 名）、Rit 対照群の 68.4%（344 名）に発現した。

Table 42: 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］

有害事象の分類 [a]	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 [b] 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 [c] 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 [d] 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] 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。

[b] すべての治験薬

[c] リツキシマブ以外の治験薬

[d] いずれかの治験薬

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

Table 43: Post-Hoc 解析に基づく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］

有害事象の分類 [a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
有害事象	506 (99.8)	498 (99.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	330 (65.1)	344 (68.4)

[a] 好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析した。

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 P14.29.1.1.4

2.1.1.4. 併合解析での有害事象の発現状況の概要

2.1.1.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の FL/MZL 患者の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の R[2] 併用群を併合した有害事象の発現状況の概要を Table 44 に示す。

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、有害事象は安全性解析対象集団の 98.0%（390 名）に発現し、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 91.7%（365 名）に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象は 65.1%（259 名）、いずれかの治験薬との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は 55.8%（222 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 1.5%（6 名）で認められた。重篤な有害事象は 27.6%（110 名）に発現し、いずれかの治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 15.6%（62 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 14.6%（58 名）に発現した。

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、有害事象は安全性解析対象集団の 99.1%（897 名）に発現し、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 92.9%（841 名）に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象は 66.2%（599 名）、いずれかの治験薬との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は 54.8%（496 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 1.1%（10 名）で認められた。重篤な有害事象は 31.7%（287 名）に発現し、いずれかの治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 18.3%（166 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12.8%（116 名）に発現した。

Table 44: 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、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

有害事象の分類 [a]	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 (%)
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 [b] 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 [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	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 [b] 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 [c] 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 [d] 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 [b] 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] 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。
[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
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.1

2.1.1.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した有害事象の発現状況の概要を Table 45 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（323 名）では、有害事象は安全性解析対象集団の 97.5%（315 名）に発現し、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 92.9%（300 名）に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象は 62.8%（203 名）、いずれかの治験薬との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は 54.8%（177 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 1.2%（4 名）で認められた。重篤な有害事象は 26.0%（84 名）に発現し、いずれかの治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 14.9%（48 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13.0%（42 名）に発現した。

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（829 名）では、有害事象は安全性解析対象集団の 99.0%（821 名）に発現し、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 93.5%（775 名）に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象は 65.4%（542 名）、いずれかの治験薬との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は 54.3%（450 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 1.0%（8 名）で認められた。重篤な有害事象は 31.5%（261 名）に発現し、いずれかの治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 18.3%（152 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12.1%（100 名）に発現した。

Table 45: 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）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

有害事象の分類 [a]	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 (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	R^2 併用群 (N = 177) n (%)	R^2 併用群 (N = 323) n (%)	R^2 併用群 (N = 506) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 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 [c] 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 [c] 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)
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 [c] 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)

有害事象の分類 [a]	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) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
治験薬 [d] 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 [e] 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 [c] 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] 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。
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[c] いずれかの治験薬
[d] 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
[e] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.2

2.1.1.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合した有害事象の発現状況の概要を Table 46 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（75 名）では、有害事象は安全性解析対象集団の 100.0%（75 名）に発現し、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 86.7%（65 名）に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象は 74.7%（56 名）、いずれかの治験薬との関連性が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象は 60.0%（45 名）に発現した。グレード 5 の有害事象は 2.7%（2 名）で認められた。重篤な有害事象は 34.7%（26 名）に発現し、いずれかの治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は 18.7%（14 名）に発現した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 21.3%（16 名）に発現した。

Table 46: 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）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

有害事象の分類 [a]	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 [b] 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 [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	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 [b] 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 [b] 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)

有害事象の分類 [a]	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 (%)
レナリドミド／プラセボ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 [b] 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] 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。
[b] いずれかの治験薬
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.1.3

2.1.2. 比較的よくみられた有害事象

2.1.2.1. NHL-007 試験での有害事象

NHL-007 試験の安全性解析対象集団全体及び日本人集団で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 47 に示す。

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（176 名）で 98.9%（174 名）、Rit 単独群（180 名）で 96.1%（173 名）であり、日本人集団の R² 併用群（18 名）で 100.0%（18 名）、Rit 単独群（18 名）で 94.4%（17 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（118 名、67.0%）、「胃腸障害」（115 名、65.3%）、「感染症および寄生虫症」（110 名、62.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（98 名、55.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（89 名、50.6%）であった。このうち、Rit 単独群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で 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%以上高かったのは、「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 R² 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。

Table 47: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT） [a]	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)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
血液およびリンパ系障害	**118 (67.0)**	**58 (32.2)**	**12 (66.7)**	**7 (38.9)**
好中球減少症	102 (58.0)	40 (22.2)	11 (61.1)	6 (33.3)
白血球減少症	36 (20.5)	17 (9.4)	5 (27.8)	2 (11.1)
貧血	28 (15.9)	8 (4.4)	2 (11.1)	0 (0.0)
血小板減少症	26 (14.8)	8 (4.4)	5 (27.8)	2 (11.1)
リンパ球減少症	8 (4.5)	14 (7.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
胃腸障害	**115 (65.3)**	**88 (48.9)**	**15 (83.3)**	**5 (27.8)**
下痢	55 (31.3)	41 (22.8)	7 (38.9)	0 (0.0)
便秘	46 (26.1)	25 (13.9)	10 (55.6)	2 (11.1)
腹痛	22 (12.5)	16 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	20 (11.4)	23 (12.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
嘔吐	17 (9.7)	13 (7.2)	2 (11.1)	1 (5.6)
胃炎	4 (2.3)	5 (2.8)	1 (5.6)	2 (11.1)
齲歯	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**110 (62.5)**	**88 (48.9)**	**14 (77.8)**	**11 (61.1)**
上気道感染	32 (18.2)	23 (12.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
インフルエンザ	17 (9.7)	8 (4.4)	3 (16.7)	1 (5.6)
上咽頭炎	13 (7.4)	18 (10.0)	7 (38.9)	5 (27.8)
歯肉炎	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (16.7)	1 (5.6)
膀胱炎	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (11.1)	0 (0.0)
口角口唇炎	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**98 (55.7)**	**89 (49.4)**	**6 (33.3)**	**6 (33.3)**
疲労	38 (21.6)	33 (18.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
発熱	37 (21.0)	27 (15.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
無力症	24 (13.6)	19 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	23 (13.1)	16 (8.9)	1 (5.6)	2 (11.1)
倦怠感	13 (7.4)	10 (5.6)	3 (16.7)	2 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	**89 (50.6)**	**43 (23.9)**	**15 (83.3)**	**5 (27.8)**
そう痒症	21 (11.9)	7 (3.9)	3 (16.7)	0 (0.0)
発疹	19 (10.8)	7 (3.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
全身性そう痒症	14 (8.0)	3 (1.7)	3 (16.7)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	14 (8.0)	4 (2.2)	5 (27.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	9 (5.1)	6 (3.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
ざ瘡様皮膚炎	8 (4.5)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
皮膚びらん	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**73 (41.5)**	**58 (32.2)**	**7 (38.9)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	23 (13.1)	9 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
関節痛	15 (8.5)	14 (7.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
背部痛	14 (8.0)	18 (10.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**73 (41.5)**	**65 (36.1)**	**2 (11.1)**	**4 (22.2)**
咳嗽	40 (22.7)	31 (17.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸困難	19 (10.8)	8 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
臨床検査	**60 (34.1)**	**50 (27.8)**	**13 (72.2)**	**7 (38.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (10.2)	15 (8.3)	5 (27.8)	0 (0.0)
白血球数減少	16 (9.1)	13 (7.2)	5 (27.8)	5 (27.8)
リンパ球数減少	12 (6.8)	12 (6.7)	5 (27.8)	4 (22.2)
血中クレアチニン増加	7 (4.0)	2 (1.1)	2 (11.1)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
血中免疫グロブリン M 減少	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (22.2)	1 (5.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	6 (3.3)	1 (5.6)	2 (11.1)
代謝および栄養障害	**58 (33.0)**	**40 (22.2)**	**3 (16.7)**	**4 (22.2)**
食欲減退	23 (13.1)	11 (6.1)	2 (11.1)	2 (11.1)
低蛋白血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
神経系障害	**58 (33.0)**	**39 (21.7)**	**5 (27.8)**	**6 (33.3)**
頭痛	26 (14.8)	17 (9.4)	0 (0.0)	1 (5.6)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.5)	4 (2.2)	4 (22.2)	3 (16.7)
味覚異常	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	**42 (23.9)**	**40 (22.2)**	**13 (72.2)**	**9 (50.0)**
注入に伴う反応	26 (14.8)	24 (13.3)	13 (72.2)	8 (44.4)
眼障害	**28 (15.9)**	**14 (7.8)**	**4 (22.2)**	**2 (11.1)**
眼痛	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**26 (14.8)**	**9 (5.0)**	**3 (16.7)**	**1 (5.6)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
精神障害	**24 (13.6)**	**20 (11.1)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
不眠症	14 (8.0)	11 (6.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
肝胆道系障害	**10 (5.7)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.2.1.1, Table 14.3.2.2.1.1J

2.1.2.2. NHL-008 試験での有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体で比較的よくみられた有害事象の発現状況（PT の発現割合 10%以上）を Table 48 に示す。

寛解導入期の安全性解析対象集団全体（222 名）での有害事象の発現割合は 97.3%（216 名）であった。

全体集団で、SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（152 名、68.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（140 名、63.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（136 名、61.3%）、「血液およびリンパ系障害」（118 名、53.2%）であった。

全体集団で、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。

Table 48: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（PT の発現割合 10%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
有害事象	**216 (97.3)**
胃腸障害	**152 (68.5)**
下痢	74 (33.3)
悪心	65 (29.3)
便秘	62 (27.9)
腹痛	32 (14.4)
嘔吐	23 (10.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**140 (63.1)**
疲労	109 (49.1)
末梢性浮腫	41 (18.5)
皮膚および皮下組織障害	**136 (61.3)**
そう痒症	44 (19.8)
発疹	34 (15.3)
斑状丘疹状皮疹	27 (12.2)
血液およびリンパ系障害	**118 (53.2)**
好中球減少症	87 (39.2)
貧血	46 (20.7)
血小板減少症	45 (20.3)
筋骨格系および結合組織障害	**109 (49.1)**
背部痛	27 (12.2)
関節痛	26 (11.7)
筋痙縮	23 (10.4)
感染症および寄生虫症	**108 (48.6)**
上気道感染	29 (13.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**106 (47.7)**
咳嗽	41 (18.5)
呼吸困難	34 (15.3)
神経系障害	**96 (43.2)**
頭痛	34 (15.3)
浮動性めまい	27 (12.2)
代謝および栄養障害	**87 (39.2)**
食欲減退	31 (14.0)
低カリウム血症	28 (12.6)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.2

2.1.2.3. GELARC-0683C 試験での有害事象

GELARC-0683C 試験の安全性解析集団全体で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 49 に、日本人集団で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 50 に示す。また、Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況を Table 51 に示す。

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（507 名）で 100.0%（507 名）、Rit 対照群（503 名）で 98.6%（496 名）であり、日本人集団の R2 併用群（20 名）では 100.0%（20 名）、Rit 対照群（14 名）では 100.0%（14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は R2 併用群（507 名）で「感染症および寄生虫症」（367 名、72.4%）、「胃腸障害」（365 名、72.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（362 名、71.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（330 名、65.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」（280 名、55.2%）であり、Rit 対照群（503 名）で「胃腸障害」（379 名、75.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（345 名、68.6%）、「感染症および寄生虫症」（338 名、67.2%）、「神経系障害」（259 名、51.5%）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 R2 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 R2 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。

なお、安全性解析対象集団全体での SOC「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R2 併用群で 228 名（45.0%）、Rit 対照群で 232 名（46.1%）であり、PT「好中球減少症」の発現割合は R2 併用群で 199 名（39.3%）、Rit 対照群で 182 名（36.2%）であったが、Post-Hoc 解析では SOC「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R2 併用群で 392 名（77.3%）、Rit 対照群で 402 名（79.9%）であり、PT「好中球減少症」の発現割合は R2 併用群で 381 名（75.1%）、Rit 対照群で 388 名（77.1%）であった。

Table 49: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
有害事象	**507 (100.0)**	**496 (98.6)**
感染症および寄生虫症	**367 (72.4)**	**338 (67.2)**
気管支炎	83 (16.4)	91 (18.1)
鼻炎	56 (11.0)	34 (6.8)
上気道感染	47 (9.3)	55 (10.9)
胃腸障害	**365 (72.0)**	**379 (75.3)**
下痢	187 (36.9)	95 (18.9)
便秘	178 (35.1)	167 (33.2)
悪心	100 (19.7)	209 (41.6)
腹痛	78 (15.4)	46 (9.1)
上腹部痛	37 (7.3)	53 (10.5)
嘔吐	34 (6.7)	94 (18.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群 (N = 503) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**362 (71.4)**	**345 (68.6)**
無力症	145 (28.6)	140 (27.8)
疲労	115 (22.7)	147 (29.2)
発熱	97 (19.1)	73 (14.5)
末梢性浮腫	69 (13.6)	47 (9.3)
皮膚および皮下組織障害	**330 (65.1)**	**204 (40.6)**
発疹	146 (28.8)	39 (7.8)
そう痒症	82 (16.2)	33 (6.6)
筋骨格系および結合組織障害	**280 (55.2)**	**241 (47.9)**
背部痛	78 (15.4)	65 (12.9)
筋肉痛	73 (14.4)	29 (5.8)
関節痛	71 (14.0)	70 (13.9)
筋痙縮	68 (13.4)	21 (4.2)
血液およびリンパ系障害	**228 (45.0)**	**232 (46.1)**
好中球減少症	199 (39.3)	182 (36.2)
貧血	25 (4.9)	55 (10.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**227 (44.8)**	**187 (37.2)**
咳嗽	103 (20.3)	69 (13.7)
呼吸困難	55 (10.8)	52 (10.3)
神経系障害	**219 (43.2)**	**259 (51.5)**
頭痛	67 (13.2)	60 (11.9)
錯感覚	37 (7.3)	57 (11.3)
末梢性ニューロパチー	35 (6.9)	79 (15.7)
傷害、中毒および処置合併症	**122 (24.1)**	**100 (19.9)**
注入に伴う反応	66 (13.0)	56 (11.1)
精神障害	**80 (15.8)**	**117 (23.3)**
不眠症	31 (6.1)	58 (11.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.2.4

Table 50: 日本人集団で比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
有害事象	**20 (100.0)**	**14 (100.0)**
皮膚および皮下組織障害	**19 (95.0)**	**13 (92.9)**
発疹	18 (90.0)	2 (14.3)
そう痒症	5 (25.0)	2 (14.3)
湿疹	3 (15.0)	1 (7.1)
接触皮膚炎	1 (5.0)	3 (21.4)
皮膚乾燥	1 (5.0)	3 (21.4)
脱毛症	0 (0.0)	8 (57.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	**16 (80.0)**	**9 (64.3)**
ウイルス性上気道感染	12 (60.0)	4 (28.6)
肺炎	3 (15.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
インフルエンザ	2 (10.0)	2 (14.3)
白癬感染	2 (10.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (10.0)	1 (7.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	**16 (80.0)**	**8 (57.1)**
注入に伴う反応	13 (65.0)	7 (50.0)
過量投与	2 (10.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
好中球減少症	14 (70.0)	14 (100.0)
白血球減少症	4 (20.0)	5 (35.7)
貧血	2 (10.0)	5 (35.7)
リンパ球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	4 (28.6)
胃腸障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
便秘	12 (60.0)	10 (71.4)
悪心	5 (25.0)	6 (42.9)
下痢	3 (15.0)	3 (21.4)
腹部不快感	2 (10.0)	3 (21.4)
腹痛	2 (10.0)	1 (7.1)
歯周病	2 (10.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (5.0)	4 (28.6)
口内炎	1 (5.0)	7 (50.0)
嘔吐	1 (5.0)	3 (21.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11 (55.0)**	**9 (64.3)**
発熱	5 (25.0)	2 (14.3)
疲労	3 (15.0)	4 (28.6)
倦怠感	3 (15.0)	3 (21.4)
浮腫	2 (10.0)	2 (14.3)
神経系障害	**11 (55.0)**	**13 (92.9)**
味覚異常	5 (25.0)	7 (50.0)
頭痛	4 (20.0)	1 (7.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0)	5 (35.7)
末梢性ニューロパチー	1 (5.0)	3 (21.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	4 (28.6)
筋骨格系および結合組織障害	**10 (50.0)**	**5 (35.7)**
背部痛	5 (25.0)	2 (14.3)
関節痛	3 (15.0)	1 (7.1)
四肢痛	2 (10.0)	0 (0.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	2 (14.3)
臨床検査	**9 (45.0)**	**7 (50.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	4 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	3 (21.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	1 (7.1)
リンパ球数減少	2 (10.0)	3 (21.4)
白血球数減少	2 (10.0)	6 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (25.0)**	**6 (42.9)**
咳嗽	2 (10.0)	1 (7.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (21.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	**4 (20.0)**	**6 (42.9)**
食欲減退	1 (5.0)	3 (21.4)
肝胆道系障害	**3 (15.0)**	**3 (21.4)**
肝機能異常	2 (10.0)	2 (14.3)
血管障害	**3 (15.0)**	**3 (21.4)**
高血圧	2 (10.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	2 (14.3)
血管炎	0 (0.0)	3 (21.4)
精神障害	**1 (5.0)**	**4 (28.6)**
不眠症	1 (5.0)	4 (28.6)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	2 (14.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 J14.3.1.2.4

Table 51: Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
有害事象	**506 (99.8)**	**498 (99.0)**
血液およびリンパ系障害	**392 (77.3)**	**402 (79.9)**
好中球減少症	381 (75.1)	388 (77.1)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	34 (6.8)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、本表には Post-Hoc 解析（好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析）によって変更が生じた結果のみを示した。
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 P14.29.1.2.4

2.1.2.4. 併合解析での有害事象

2.1.2.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合した比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 52 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群（398 名）では、有害事象は 98.0%（390 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（269 名、67.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（237 名、59.5%）、「血液およびリンパ系障害」（236 名、59.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（223 名、56.0%）、「感染症および寄生虫症」（219 名、55.0%）であった。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 99.1%（897 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（634 名、70.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（600 名、66.3%）、「感染症および寄生虫症」（587 名、64.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（551 名、60.9%）、「血液およびリンパ系障害」（465 名、51.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（461 名、50.9%）であった。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。

Table 52: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
胃腸障害	**88 (48.9)**	**115 (65.3)**	**154 (69.4)**	**269 (67.6)**	**365 (72.0)**	**379 (75.3)**	**634 (70.1)**
下痢	41 (22.8)	55 (31.3)	74 (33.3)	129 (32.4)	187 (36.9)	95 (18.9)	316 (34.9)
便秘	25 (13.9)	46 (26.1)	62 (27.9)	108 (27.1)	178 (35.1)	167 (33.2)	286 (31.6)
悪心	23 (12.8)	20 (11.4)	64 (28.8)	84 (21.1)	100 (19.7)	209 (41.6)	184 (20.3)
腹痛	16 (8.9)	22 (12.5)	32 (14.4)	54 (13.6)	77 (15.2)	46 (9.1)	131 (14.5)
嘔吐	13 (7.2)	17 (9.7)	23 (10.4)	40 (10.1)	34 (6.7)	93 (18.5)	74 (8.2)
上腹部痛	7 (3.9)	12 (6.8)	7 (3.2)	19 (4.8)	38 (7.5)	52 (10.3)	57 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**89 (49.4)**	**98 (55.7)**	**139 (62.6)**	**237 (59.5)**	**363 (71.6)**	**348 (69.2)**	**600 (66.3)**
疲労	33 (18.3)	38 (21.6)	109 (49.1)	147 (36.9)	115 (22.7)	147 (29.2)	262 (29.0)
末梢性浮腫	16 (8.9)	23 (13.1)	41 (18.5)	64 (16.1)	70 (13.8)	45 (8.9)	134 (14.8)
発熱	27 (15.0)	37 (21.0)	21 (9.5)	58 (14.6)	96 (18.9)	73 (14.5)	154 (17.0)
無力症	19 (10.6)	24 (13.6)	11 (5.0)	35 (8.8)	145 (28.6)	140 (27.8)	180 (19.9)
血液およびリンパ系障害	**58 (32.2)**	**118 (67.0)**	**118 (53.2)**	**236 (59.3)**	**229 (45.2)**	**232 (46.1)**	**465 (51.4)**
好中球減少症	40 (22.2)	102 (58.0)	87 (39.2)	189 (47.5)	199 (39.3)	182 (36.2)	388 (42.9)
貧血	8 (4.4)	28 (15.9)	46 (20.7)	74 (18.6)	25 (4.9)	55 (10.9)	99 (10.9)
血小板減少症	8 (4.4)	26 (14.8)	45 (20.3)	71 (17.8)	20 (3.9)	26 (5.2)	91 (10.1)
白血球減少症	17 (9.4)	36 (20.5)	19 (8.6)	55 (13.8)	21 (4.1)	48 (9.5)	76 (8.4)
皮膚および皮下組織障害	**43 (23.9)**	**89 (50.6)**	**134 (60.4)**	**223 (56.0)**	**328 (64.7)**	**205 (40.8)**	**551 (60.9)**
そう痒症	7 (3.9)	21 (11.9)	42 (18.9)	63 (15.8)	82 (16.2)	33 (6.6)	145 (16.0)
発疹	7 (3.9)	19 (10.8)	36 (16.2)	55 (13.8)	147 (29.0)	39 (7.8)	202 (22.3)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.2)	14 (8.0)	27 (12.2)	41 (10.3)	21 (4.1)	12 (2.4)	62 (6.9)
感染症および寄生虫症	**88 (48.9)**	**110 (62.5)**	**109 (49.1)**	**219 (55.0)**	**368 (72.6)**	**341 (67.8)**	**587 (64.9)**
上気道感染	23 (12.8)	32 (18.2)	29 (13.1)	61 (15.3)	45 (8.9)	53 (10.5)	106 (11.7)
気管支炎	6 (3.3)	8 (4.5)	12 (5.4)	20 (5.0)	84 (16.6)	91 (18.1)	104 (11.5)
上咽頭炎	18 (10.0)	13 (7.4)	4 (1.8)	17 (4.3)	87 (17.2)	55 (10.9)	104 (11.5)
鼻炎	7 (3.9)	4 (2.3)	1 (0.5)	5 (1.3)	56 (11.0)	34 (6.8)	61 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	**58 (32.2)**	**73 (41.5)**	**108 (48.6)**	**181 (45.5)**	**280 (55.2)**	**242 (48.1)**	**461 (50.9)**
筋痙縮	9 (5.0)	23 (13.1)	23 (10.4)	46 (11.6)	68 (13.4)	21 (4.2)	114 (12.6)
関節痛	14 (7.8)	15 (8.5)	27 (12.2)	42 (10.6)	70 (13.8)	68 (13.5)	112 (12.4)
背部痛	18 (10.0)	14 (8.0)	25 (11.3)	39 (9.8)	78 (15.4)	64 (12.7)	117 (12.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
筋肉痛	12 (6.7)	10 (5.7)	12 (5.4)	22 (5.5)	71 (14.0)	32 (6.4)	93 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**65 (36.1)**	**73 (41.5)**	**105 (47.3)**	**178 (44.7)**	**227 (44.8)**	**189 (37.6)**	**405 (44.8)**
咳嗽	31 (17.2)	40 (22.7)	40 (18.0)	80 (20.1)	103 (20.3)	69 (13.7)	183 (20.2)
呼吸困難	8 (4.4)	19 (10.8)	32 (14.4)	51 (12.8)	54 (10.7)	53 (10.5)	105 (11.6)
神経系障害	**39 (21.7)**	**58 (33.0)**	**96 (43.2)**	**154 (38.7)**	**220 (43.4)**	**258 (51.3)**	**374 (41.3)**
頭痛	17 (9.4)	26 (14.8)	34 (15.3)	60 (15.1)	68 (13.4)	59 (11.7)	128 (14.1)
浮動性めまい	9 (5.0)	15 (8.5)	27 (12.2)	42 (10.6)	45 (8.9)	38 (7.6)	87 (9.6)
錯感覚	4 (2.2)	7 (4.0)	12 (5.4)	19 (4.8)	37 (7.3)	56 (11.1)	56 (6.2)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	3 (1.7)	6 (2.7)	9 (2.3)	35 (6.9)	79 (15.7)	44 (4.9)
代謝および栄養障害	**40 (22.2)**	**58 (33.0)**	**87 (39.2)**	**145 (36.4)**	**84 (16.6)**	**77 (15.3)**	**229 (25.3)**
食欲減退	11 (6.1)	23 (13.1)	31 (14.0)	54 (13.6)	21 (4.1)	25 (5.0)	75 (8.3)
低カリウム血症	5 (2.8)	14 (8.0)	27 (12.2)	41 (10.3)	23 (4.5)	4 (0.8)	64 (7.1)
臨床検査	**50 (27.8)**	**60 (34.1)**	**70 (31.5)**	**130 (32.7)**	**81 (16.0)**	**89 (17.7)**	**211 (23.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (8.3)	18 (10.2)	11 (5.0)	29 (7.3)	13 (2.6)	10 (2.0)	42 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	**40 (22.2)**	**42 (23.9)**	**50 (22.5)**	**92 (23.1)**	**122 (24.1)**	**97 (19.3)**	**214 (23.6)**
注入に伴う反応	24 (13.3)	26 (14.8)	30 (13.5)	56 (14.1)	65 (12.8)	53 (10.5)	121 (13.4)
精神障害	**20 (11.1)**	**24 (13.6)**	**46 (20.7)**	**70 (17.6)**	**80 (15.8)**	**117 (23.3)**	**150 (16.6)**
不眠症	11 (6.1)	14 (8.0)	18 (8.1)	32 (8.0)	31 (6.1)	58 (11.5)	63 (7.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**9 (5.0)**	**26 (14.8)**	**20 (9.0)**	**46 (11.6)**	**64 (12.6)**	**47 (9.3)**	**110 (12.2)**
腫瘍フレア	1 (0.6)	19 (10.8)	9 (4.1)	28 (7.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	56 (6.2)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.10.1

2.1.2.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合した比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 53 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（323 名）では、有害事象は 97.5%（315 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（220 名、68.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（190 名、58.8%）、「血液およびリンパ系障害」（185 名、57.3%）、「感染症および寄生虫症」（182 名、56.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（181 名、56.0%）であった。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 R² 併用群（829 名）では、有害事象は 99.0%（821 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障

害」（584 名、70.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（552 名、66.6%）、「感染症および寄生虫症」（549 名、66.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（508 名、61.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（429 名、51.7%）であった。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。

Table 53: FL 患者での比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] 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)**
胃腸障害	**70 (47.3)**	**94 (64.4)**	**126 (71.2)**	**220 (68.1)**	**364 (71.9)**	**379 (75.3)**	**584 (70.4)**
下痢	33 (22.3)	45 (30.8)	60 (33.9)	105 (32.5)	186 (36.8)	95 (18.9)	291 (35.1)
便秘	18 (12.2)	32 (21.9)	51 (28.8)	83 (25.7)	178 (35.2)	167 (33.2)	261 (31.5)
悪心	18 (12.2)	16 (11.0)	56 (31.6)	72 (22.3)	100 (19.8)	209 (41.6)	172 (20.7)
腹痛	14 (9.5)	19 (13.0)	26 (14.7)	45 (13.9)	77 (15.2)	46 (9.1)	122 (14.7)
嘔吐	10 (6.8)	14 (9.6)	20 (11.3)	34 (10.5)	34 (6.7)	93 (18.5)	68 (8.2)
消化不良	3 (2.0)	15 (10.3)	14 (7.9)	29 (9.0)	25 (4.9)	23 (4.6)	54 (6.5)
上腹部痛	6 (4.1)	9 (6.2)	4 (2.3)	13 (4.0)	38 (7.5)	52 (10.3)	51 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**69 (46.6)**	**77 (52.7)**	**113 (63.8)**	**190 (58.8)**	**362 (71.5)**	**348 (69.2)**	**552 (66.6)**
疲労	29 (19.6)	32 (21.9)	89 (50.3)	121 (37.5)	115 (22.7)	147 (29.2)	236 (28.5)
末梢性浮腫	14 (9.5)	19 (13.0)	37 (20.9)	56 (17.3)	70 (13.8)	45 (8.9)	126 (15.2)
発熱	21 (14.2)	28 (19.2)	16 (9.0)	44 (13.6)	95 (18.8)	73 (14.5)	139 (16.8)
無力症	14 (9.5)	18 (12.3)	9 (5.1)	27 (8.4)	145 (28.7)	140 (27.8)	172 (20.7)
血液およびリンパ系障害	**47 (31.8)**	**99 (67.8)**	**86 (48.6)**	**185 (57.3)**	**228 (45.1)**	**232 (46.1)**	**413 (49.8)**
好中球減少症	32 (21.6)	85 (58.2)	63 (35.6)	148 (45.8)	198 (39.1)	182 (36.2)	346 (41.7)
貧血	6 (4.1)	22 (15.1)	35 (19.8)	57 (17.6)	25 (4.9)	55 (10.9)	82 (9.9)
血小板減少症	4 (2.7)	23 (15.8)	32 (18.1)	55 (17.0)	20 (4.0)	26 (5.2)	75 (9.0)
白血球減少症	15 (10.1)	28 (19.2)	14 (7.9)	42 (13.0)	21 (4.2)	48 (9.5)	63 (7.6)
感染症および寄生虫症	**68 (45.9)**	**92 (63.0)**	**90 (50.8)**	**182 (56.3)**	**367 (72.5)**	**341 (67.8)**	**549 (66.2)**
上気道感染	19 (12.8)	24 (16.4)	24 (13.6)	48 (14.9)	45 (8.9)	53 (10.5)	93 (11.2)
気管支炎	6 (4.1)	7 (4.8)	12 (6.8)	19 (5.9)	84 (16.6)	91 (18.1)	103 (12.4)
上咽頭炎	15 (10.1)	11 (7.5)	3 (1.7)	14 (4.3)	87 (17.2)	55 (10.9)	101 (12.2)
鼻炎	5 (3.4)	3 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.2)	56 (11.1)	34 (6.8)	60 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	**33 (22.3)**	**73 (50.0)**	**108 (61.0)**	**181 (56.0)**	**327 (64.6)**	**205 (40.8)**	**508 (61.3)**
そう痒症	5 (3.4)	20 (13.7)	36 (20.3)	56 (17.3)	82 (16.2)	33 (6.6)	138 (16.6)
発疹	5 (3.4)	17 (11.6)	27 (15.3)	44 (13.6)	147 (29.1)	39 (7.8)	191 (23.0)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.7)	13 (8.9)	25 (14.1)	38 (11.8)	21 (4.2)	12 (2.4)	59 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	**47 (31.8)**	**59 (40.4)**	**90 (50.8)**	**149 (46.1)**	**280 (55.3)**	**242 (48.1)**	**429 (51.7)**
筋痙縮	8 (5.4)	18 (12.3)	19 (10.7)	37 (11.5)	68 (13.4)	21 (4.2)	105 (12.7)
関節痛	11 (7.4)	11 (7.5)	22 (12.4)	33 (10.2)	70 (13.8)	68 (13.5)	103 (12.4)
背部痛	14 (9.5)	11 (7.5)	21 (11.9)	32 (9.9)	78 (15.4)	64 (12.7)	110 (13.3)
筋肉痛	8 (5.4)	8 (5.5)	11 (6.2)	19 (5.9)	71 (14.0)	32 (6.4)	90 (10.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**52 (35.1)**	**59 (40.4)**	**85 (48.0)**	**144 (44.6)**	**227 (44.9)**	**189 (37.6)**	**371 (44.8)**
咳嗽	26 (17.6)	32 (21.9)	34 (19.2)	66 (20.4)	103 (20.4)	69 (13.7)	169 (20.4)
呼吸困難	5 (3.4)	13 (8.9)	25 (14.1)	38 (11.8)	54 (10.7)	53 (10.5)	92 (11.1)
神経系障害	**34 (23.0)**	**48 (32.9)**	**76 (42.9)**	**124 (38.4)**	**220 (43.5)**	**258 (51.3)**	**344 (41.5)**
頭痛	14 (9.5)	21 (14.4)	26 (14.7)	47 (14.6)	68 (13.4)	59 (11.7)	115 (13.9)
浮動性めまい	8 (5.4)	12 (8.2)	21 (11.9)	33 (10.2)	45 (8.9)	38 (7.6)	78 (9.4)
錯感覚	4 (2.7)	7 (4.8)	11 (6.2)	18 (5.6)	37 (7.3)	56 (11.1)	55 (6.6)
末梢性ニューロパチー	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (1.7)	6 (1.9)	35 (6.9)	79 (15.7)	41 (4.9)
代謝および栄養障害	**34 (23.0)**	**46 (31.5)**	**75 (42.4)**	**121 (37.5)**	**84 (16.6)**	**77 (15.3)**	**205 (24.7)**
食欲減退	9 (6.1)	17 (11.6)	26 (14.7)	43 (13.3)	21 (4.2)	25 (5.0)	64 (7.7)
低カリウム血症	4 (2.7)	12 (8.2)	23 (13.0)	35 (10.8)	23 (4.5)	4 (0.8)	58 (7.0)
臨床検査	**42 (28.4)**	**52 (35.6)**	**58 (32.8)**	**110 (34.1)**	**81 (16.0)**	**89 (17.7)**	**191 (23.0)**
白血球数減少	12 (8.1)	16 (11.0)	12 (6.8)	28 (8.7)	14 (2.8)	37 (7.4)	42 (5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (8.8)	16 (11.0)	8 (4.5)	24 (7.4)	13 (2.6)	10 (2.0)	37 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	**32 (21.6)**	**35 (24.0)**	**42 (23.7)**	**77 (23.8)**	**122 (24.1)**	**97 (19.3)**	**199 (24.0)**
注入に伴う反応	21 (14.2)	22 (15.1)	24 (13.6)	46 (14.2)	65 (12.8)	53 (10.5)	111 (13.4)
精神障害	**14 (9.5)**	**20 (13.7)**	**36 (20.3)**	**56 (17.3)**	**80 (15.8)**	**117 (23.3)**	**136 (16.4)**
不眠症	9 (6.1)	11 (7.5)	12 (6.8)	23 (7.1)	31 (6.1)	58 (11.5)	54 (6.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**9 (6.1)**	**25 (17.1)**	**16 (9.0)**	**41 (12.7)**	**64 (12.6)**	**47 (9.3)**	**105 (12.7)**
腫瘍フレア	1 (0.7)	19 (13.0)	7 (4.0)	26 (8.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	54 (6.5)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.10.2

2.1.2.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合した比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 54 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（75 名）では、有害事象は 100.0%（75 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（51 名、68.0%）、「胃腸障害」（49 名、65.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（47 名、62.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（42 名、56.0%）であった。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。

Table 54: MZL 患者での比較的よくみられた有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	R[2] 併用群 (N = 45) n (%)	R[2] 併用群 (N = 75) n (%)
有害事象	**32 (100.0)**	**30 (100.0)**	**45 (100.0)**	**75 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**11 (34.4)**	**19 (63.3)**	**32 (71.1)**	**51 (68.0)**
好中球減少症	8 (25.0)	17 (56.7)	24 (53.3)	41 (54.7)
貧血	2 (6.3)	6 (20.0)	11 (24.4)	17 (22.7)
血小板減少症	4 (12.5)	3 (10.0)	13 (28.9)	16 (21.3)
白血球減少症	2 (6.3)	8 (26.7)	5 (11.1)	13 (17.3)
胃腸障害	**18 (56.3)**	**21 (70.0)**	**28 (62.2)**	**49 (65.3)**
便秘	7 (21.9)	14 (46.7)	11 (24.4)	25 (33.3)
下痢	8 (25.0)	10 (33.3)	14 (31.1)	24 (32.0)
悪心	5 (15.6)	4 (13.3)	8 (17.8)	12 (16.0)
腹痛	2 (6.3)	3 (10.0)	6 (13.3)	9 (12.0)
消化不良	2 (6.3)	1 (3.3)	6 (13.3)	7 (9.3)
上腹部痛	1 (3.1)	3 (10.0)	3 (6.7)	6 (8.0)
嘔吐	3 (9.4)	3 (10.0)	3 (6.7)	6 (8.0)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**20 (62.5)**	**21 (70.0)**	**26 (57.8)**	**47 (62.7)**
疲労	4 (12.5)	6 (20.0)	20 (44.4)	26 (34.7)
発熱	6 (18.8)	9 (30.0)	5 (11.1)	14 (18.7)
無力症	5 (15.6)	6 (20.0)	2 (4.4)	8 (10.7)
末梢性浮腫	2 (6.3)	4 (13.3)	4 (8.9)	8 (10.7)
悪寒	3 (9.4)	4 (13.3)	3 (6.7)	7 (9.3)
皮膚および皮下組織障害	**10 (31.3)**	**16 (53.3)**	**26 (57.8)**	**42 (56.0)**
発疹	2 (6.3)	2 (6.7)	9 (20.0)	11 (14.7)
そう痒症	2 (6.3)	1 (3.3)	6 (13.3)	7 (9.3)
全身性そう痒症	0 (0.0)	5 (16.7)	1 (2.2)	6 (8.0)
感染症および寄生虫症	**20 (62.5)**	**18 (60.0)**	**19 (42.2)**	**37 (49.3)**
上気道感染	4 (12.5)	8 (26.7)	5 (11.1)	13 (17.3)
インフルエンザ	1 (3.1)	3 (10.0)	2 (4.4)	5 (6.7)
肺炎	4 (12.5)	1 (3.3)	2 (4.4)	3 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13 (40.6)**	**14 (46.7)**	**20 (44.4)**	**34 (45.3)**
咳嗽	5 (15.6)	8 (26.7)	6 (13.3)	14 (18.7)
呼吸困難	3 (9.4)	6 (20.0)	7 (15.6)	13 (17.3)
湿性咳嗽	4 (12.5)	3 (10.0)	4 (8.9)	7 (9.3)
筋骨格系および結合組織障害	**11 (34.4)**	**14 (46.7)**	**18 (40.0)**	**32 (42.7)**
関節痛	3 (9.4)	4 (13.3)	5 (11.1)	9 (12.0)
筋痙縮	1 (3.1)	5 (16.7)	4 (8.9)	9 (12.0)
背部痛	4 (12.5)	3 (10.0)	4 (8.9)	7 (9.3)
四肢痛	1 (3.1)	3 (10.0)	4 (8.9)	7 (9.3)
筋肉痛	4 (12.5)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
神経系障害	**5 (15.6)**	**10 (33.3)**	**20 (44.4)**	**30 (40.0)**
頭痛	3 (9.4)	5 (16.7)	8 (17.8)	13 (17.3)
浮動性めまい	1 (3.1)	3 (10.0)	6 (13.3)	9 (12.0)
代謝および栄養障害	**6 (18.8)**	**12 (40.0)**	**12 (26.7)**	**24 (32.0)**
食欲減退	2 (6.3)	6 (20.0)	5 (11.1)	11 (14.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (25.0)**	**7 (23.3)**	**8 (17.8)**	**15 (20.0)**
注入に伴う反応	3 (9.4)	4 (13.3)	6 (13.3)	10 (13.3)
精神障害	**6 (18.8)**	**4 (13.3)**	**10 (22.2)**	**14 (18.7)**
不眠症	2 (6.3)	3 (10.0)	6 (13.3)	9 (12.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.10.3

2.1.3. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.1.3.1. NHL-007 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象

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状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 55 に示す。

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 R² 併用群（176 名）で 90.3%（159 名）、Rit 単独群（180 名）で 65.6%（118 名）であり、日本人集団の R² 併用群（18 名）で 94.4%（17 名）、Rit 単独群（18 名）で 66.7%（12 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で SOC 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 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（108 名、61.4%）、「胃腸障害」（71 名、40.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（59 名、33.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（58 名、33.0%）、「感染症及び寄生虫症」（48 名、27.3%）、「臨床検査」（42 名、23.9%）であった。このうち、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合はいずれも Rit 単独群と比べて 10%以上高かった。

安全性解析対象集団全体の R² 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 R² 併用群（18 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。

Table 55: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**108 (61.4)**	**43 (23.9)**	**12 (66.7)**	**6 (33.3)**
好中球減少症	98 (55.7)	35 (19.4)	11 (61.1)	6 (33.3)
白血球減少症	34 (19.3)	16 (8.9)	5 (27.8)	2 (11.1)
血小板減少症	24 (13.6)	7 (3.9)	4 (22.2)	2 (11.1)
貧血	22 (12.5)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	11 (6.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
リンパ節痛	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**71 (40.3)**	**34 (18.9)**	**11 (61.1)**	**2 (11.1)**
下痢	34 (19.3)	20 (11.1)	3 (16.7)	0 (0.0)
便秘	28 (15.9)	13 (7.2)	8 (44.4)	2 (11.1)
消化不良	10 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	10 (5.7)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	9 (5.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	7 (4.0)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**59 (33.5)**	**12 (6.7)**	**14 (77.8)**	**2 (11.1)**
発疹	15 (8.5)	2 (1.1)	6 (33.3)	1 (5.6)
そう痒症	13 (7.4)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	11 (6.3)	4 (2.2)	4 (22.2)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	6 (3.4)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	6 (3.4)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
全身性皮疹	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**58 (33.0)**	**28 (15.6)**	**4 (22.2)**	**3 (16.7)**
疲労	26 (14.8)	11 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	15 (8.5)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	11 (6.3)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	7 (4.0)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
倦怠感	5 (2.8)	4 (2.2)	3 (16.7)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	**48 (27.3)**	**34 (18.9)**	**8 (44.4)**	**5 (27.8)**
上気道感染	9 (5.1)	9 (5.0)	2 (11.1)	1 (5.6)
肺炎	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
蜂巣炎	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
インフルエンザ	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2]併用群 (N = 176) n (%)	**Rit単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2]併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit単独群 (N = 18) n (%)**
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
臨床検査	**42 (23.9)**	**29 (16.1)**	**11 (61.1)**	**6 (33.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (8.5)	10 (5.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
白血球数減少	14 (8.0)	12 (6.7)	5 (27.8)	5 (27.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	7 (3.9)	1 (5.6)	1 (5.6)
リンパ球数減少	8 (4.5)	6 (3.3)	4 (22.2)	4 (22.2)
血中ビリルビン増加	7 (4.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンM減少	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (5.6)	2 (11.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**30 (17.0)**	**12 (6.7)**	**2 (11.1)**	**3 (16.7)**
食欲減退	13 (7.4)	3 (1.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
高尿酸血症	4 (2.3)	4 (2.2)	0 (0.0)	1 (5.6)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**30 (17.0)**	**17 (9.4)**	**4 (22.2)**	**4 (22.2)**
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.4)	3 (1.7)	3 (16.7)	2 (11.1)
味覚異常	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	**27 (15.3)**	**17 (9.4)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	11 (6.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
頚部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**25 (14.2)**	**17 (9.4)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
咳嗽	9 (5.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (2.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**21 (11.9)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	**7 (4.0)**	**2 (1.1)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**7 (4.0)**	**0 (0.0)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血管障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
深部静脈血栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
内分泌障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
甲状腺機能低下症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.3.1J

2.1.3.2. NHL-008 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期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状況（PT の発現割合 5%以上）を Table 56 に示す。

安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体集団で、SOC 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 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（103 名、46.4%）、「胃腸障害」（92 名、41.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（88 名、39.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（82 名、36.9%）、「神経系障害」（51 名、23.0%）であった。

全体集団で、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。

Table 56: 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状況（PT の発現割合 5%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**103 (46.4)**
好中球減少症	83 (37.4)
血小板減少症	37 (16.7)
貧血	27 (12.2)
白血球減少症	16 (7.2)
胃腸障害	**92 (41.4)**
下痢	39 (17.6)
便秘	38 (17.1)
悪心	37 (16.7)
腹痛	11 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**88 (39.6)**
疲労	77 (34.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
末梢性浮腫	13 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	**82 (36.9)**
そう痒症	29 (13.1)
発疹	22 (9.9)
斑状丘疹状皮疹	21 (9.5)
神経系障害	**51 (23.0)**
味覚異常	14 (6.3)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (5.0)
代謝および栄養障害	**42 (18.9)**
食欲減退	17 (7.7)
臨床検査	**41 (18.5)**
白血球数減少	13 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	**36 (16.2)**
筋痙縮	12 (5.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.3.1

2.1.3.3. GELARC-0683C 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象

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状況（安全性解析対象集団全体では PT の発現割合 5%以上）をそれぞれ Table 57、Table 58 に示す。

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（507 名）で 89.9%（456 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（20 名）では 100.0%（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、SOC 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 20%以上）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（232 名、45.8%）、「胃腸障害」（225 名、44.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（214 名、42.2%）、「血液およびリンパ系障害」（206 名、40.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（123 名、24.3%）、「神経系障害」（114 名、22.5%）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。

Table 57: 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状況（PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)
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)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**232 (45.8)**
無力症	95 (18.7)
疲労	92 (18.1)
発熱	38 (7.5)
胃腸障害	**225 (44.4)**
便秘	118 (23.3)
下痢	104 (20.5)
悪心	60 (11.8)
皮膚および皮下組織障害	**214 (42.2)**
発疹	105 (20.7)
そう痒症	39 (7.7)
皮膚乾燥	26 (5.1)
血液およびリンパ系障害	**206 (40.6)**
好中球減少症	185 (36.5)
筋骨格系および結合組織障害	**123 (24.3)**
筋肉痛	50 (9.9)
筋痙縮	41 (8.1)
関節痛	27 (5.3)
神経系障害	**114 (22.5)**
浮動性めまい	26 (5.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**41 (8.1)**
腫瘍フレア	29 (5.7)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.3.4

Table 58: 日本人集団でレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)
レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	**20 (100.0)**
皮膚および皮下組織障害	**17 (85.0)**
発疹	16 (80.0)
そう痒症	4 (20.0)
湿疹	3 (15.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)
爪変色	1 (5.0)
脂漏性皮膚炎	1 (5.0)
皮膚色素減少	1 (5.0)
顔面腫脹	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**
好中球減少症	14 (70.0)
白血球減少症	4 (20.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)
貧血	2 (10.0)
リンパ球減少症	1 (5.0)
胃腸障害	**13 (65.0)**
便秘	11 (55.0)
悪心	4 (20.0)
下痢	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)
慢性胃炎	1 (5.0)
小腸炎	1 (5.0)
神経系障害	**9 (45.0)**
味覚異常	5 (25.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0)
頭痛	1 (5.0)
末梢性ニューロパチー	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (40.0)**
発熱	4 (20.0)
疲労	2 (10.0)
倦怠感	2 (10.0)
浮腫	2 (10.0)
顔面浮腫	1 (5.0)
臨床検査	**7 (35.0)**
リンパ球数減少	2 (10.0)
白血球数減少	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)
遊離サイロキシン減少	1 (5.0)
トリヨードチロニン増加	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	**5 (25.0)**
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)
インフルエンザ	2 (10.0)
肺炎	2 (10.0)
肺感染	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (15.0)**
関節痛	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)
筋痙縮	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (15.0)**
咳嗽	2 (10.0)
上気道の炎症	1 (5.0)
肝胆道系障害	**2 (10.0)**
肝機能異常	2 (10.0)
腎および尿路障害	**2 (10.0)**
血尿	1 (5.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2併用群 (N = 20) n (%)
頻尿	1 (5.0)
心臓障害	**1 (5.0)**
動悸	1 (5.0)
眼障害	**1 (5.0)**
眼そう痒症	1 (5.0)
免疫系障害	**1 (5.0)**
過敏症	1 (5.0)
代謝および栄養障害	**1 (5.0)**
食欲減退	1 (5.0)
血管障害	**1 (5.0)**
高血圧	1 (5.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 J14.3.1.3.4

2.1.3.4. 併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.1.3.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合したいずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 59 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 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 91.7%（365 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（214 名、53.8%）、「胃腸障害」（172 名、43.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（163 名、41.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（161 名、40.5%）、「臨床検査」、「神経系障害」（各 87 名、21.9%）であった。PT 別の主な有害事象（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 R2 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 92.9%（841 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（429 名、47.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（417 名、46.1%）、「胃腸障害」（416 名、46.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（387 名、42.8%）、「神経系障害」（207 名、22.9%）、「感染症および寄生虫症」（198 名、21.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（194 名、21.4%）であった。PT 別の主な有害事象（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。

Table 59: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
いずれかの治験薬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)**
血液およびリンパ系障害	**45 (25.0)**	**111 (63.1)**	**103 (46.4)**	**214 (53.8)**	**215 (42.4)**	**225 (44.7)**	**429 (47.4)**
好中球減少症	37 (20.6)	98 (55.7)	83 (37.4)	181 (45.5)	193 (38.1)	178 (35.4)	374 (41.3)
血小板減少症	7 (3.9)	25 (14.2)	37 (16.7)	62 (15.6)	16 (3.2)	24 (4.8)	78 (8.6)
白血球減少症	16 (8.9)	35 (19.9)	16 (7.2)	51 (12.8)	19 (3.7)	46 (9.1)	70 (7.7)
貧血	3 (1.7)	22 (12.5)	27 (12.2)	49 (12.3)	16 (3.2)	46 (9.1)	65 (7.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	10 (2.0)	29 (5.8)	22 (2.4)
リンパ球減少症	11 (6.1)	5 (2.8)	6 (2.7)	11 (2.8)	6 (1.2)	20 (4.0)	17 (1.9)
胃腸障害	**40 (22.2)**	**72 (40.9)**	**100 (45.0)**	**172 (43.2)**	**244 (48.1)**	**306 (60.8)**	**416 (46.0)**
下痢	20 (11.1)	35 (19.9)	43 (19.4)	78 (19.6)	111 (21.9)	54 (10.7)	189 (20.9)
便秘	13 (7.2)	28 (15.9)	38 (17.1)	66 (16.6)	126 (24.9)	116 (23.1)	192 (21.2)
悪心	8 (4.4)	10 (5.7)	41 (18.5)	51 (12.8)	70 (13.8)	190 (37.8)	121 (13.4)
腹痛	5 (2.8)	10 (5.7)	11 (5.0)	21 (5.3)	28 (5.5)	17 (3.4)	49 (5.4)
消化不良	0 (0.0)	10 (5.7)	9 (4.1)	19 (4.8)	12 (2.4)	13 (2.6)	31 (3.4)
口内炎	3 (1.7)	7 (4.0)	9 (4.1)	16 (4.0)	10 (2.0)	29 (5.8)	26 (2.9)
嘔吐	4 (2.2)	5 (2.8)	8 (3.6)	13 (3.3)	16 (3.2)	77 (15.3)	29 (3.2)
上腹部痛	2 (1.1)	5 (2.8)	4 (1.8)	9 (2.3)	13 (2.6)	27 (5.4)	22 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**40 (22.2)**	**68 (38.6)**	**95 (42.8)**	**163 (41.0)**	**254 (50.1)**	**252 (50.1)**	**417 (46.1)**
疲労	12 (6.7)	26 (14.8)	79 (35.6)	105 (26.4)	98 (19.3)	118 (23.5)	203 (22.4)
無力症	10 (5.6)	17 (9.7)	6 (2.7)	23 (5.8)	104 (20.5)	103 (20.5)	127 (14.0)
発熱	7 (3.9)	15 (8.5)	7 (3.2)	22 (5.5)	50 (9.9)	31 (6.2)	72 (8.0)
末梢性浮腫	3 (1.7)	7 (4.0)	14 (6.3)	21 (5.3)	26 (5.1)	13 (2.6)	47 (5.2)
悪寒	6 (3.3)	7 (4.0)	12 (5.4)	19 (4.8)	13 (2.6)	10 (2.0)	32 (3.5)
皮膚および皮下組織障害	**17 (9.4)**	**68 (38.6)**	**93 (41.9)**	**161 (40.5)**	**226 (44.6)**	**104 (20.7)**	**387 (42.8)**
そう痒症	1 (0.6)	14 (8.0)	34 (15.3)	48 (12.1)	49 (9.7)	14 (2.8)	97 (10.7)
発疹	4 (2.2)	16 (9.1)	27 (12.2)	43 (10.8)	112 (22.1)	23 (4.6)	155 (17.1)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.2)	12 (6.8)	23 (10.4)	35 (8.8)	15 (3.0)	3 (0.6)	50 (5.5)
皮膚乾燥	1 (0.6)	5 (2.8)	9 (4.1)	14 (3.5)	26 (5.1)	5 (1.0)	40 (4.4)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	43 (8.5)	4 (0.4)
臨床検査	**32 (17.8)**	**44 (25.0)**	**43 (19.4)**	**87 (21.9)**	**43 (8.5)**	**59 (11.7)**	**130 (14.4)**
白血球数減少	12 (6.7)	15 (8.5)	13 (5.9)	28 (7.0)	14 (2.8)	36 (7.2)	42 (4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.6)	15 (8.5)	9 (4.1)	24 (6.0)	9 (1.8)	7 (1.4)	33 (3.6)
神経系障害	**19 (10.6)**	**33 (18.8)**	**54 (24.3)**	**87 (21.9)**	**120 (23.7)**	**195 (38.8)**	**207 (22.9)**
味覚異常	2 (1.1)	4 (2.3)	16 (7.2)	20 (5.0)	22 (4.3)	30 (6.0)	42 (4.6)
頭痛	4 (2.2)	8 (4.5)	11 (5.0)	19 (4.8)	19 (3.7)	20 (4.0)	38 (4.2)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.7)	6 (3.4)	12 (5.4)	18 (4.5)	16 (3.2)	26 (5.2)	34 (3.8)
浮動性めまい	4 (2.2)	6 (3.4)	11 (5.0)	17 (4.3)	28 (5.5)	19 (3.8)	45 (5.0)
錯感覚	3 (1.7)	5 (2.8)	4 (1.8)	9 (2.3)	19 (3.7)	44 (8.7)	28 (3.1)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.3)	7 (1.8)	22 (4.3)	72 (14.3)	29 (3.2)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
感染症および寄生虫症	**35 (19.4)**	**50 (28.4)**	**29 (13.1)**	**79 (19.8)**	**119 (23.5)**	**138 (27.4)**	**198 (21.9)**
上気道感染	9 (5.0)	9 (5.1)	2 (0.9)	11 (2.8)	13 (2.6)	9 (1.8)	24 (2.7)
代謝および栄養障害	**12 (6.7)**	**31 (17.6)**	**43 (19.4)**	**74 (18.6)**	**39 (7.7)**	**35 (7.0)**	**113 (12.5)**
食欲減退	3 (1.7)	13 (7.4)	17 (7.7)	30 (7.5)	10 (2.0)	20 (4.0)	40 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害	**20 (11.1)**	**30 (17.0)**	**37 (16.7)**	**67 (16.8)**	**127 (25.0)**	**48 (9.5)**	**194 (21.4)**
筋痙縮	4 (2.2)	13 (7.4)	12 (5.4)	25 (6.3)	42 (8.3)	7 (1.4)	67 (7.4)
関節痛	6 (3.3)	4 (2.3)	8 (3.6)	12 (3.0)	29 (5.7)	10 (2.0)	41 (4.5)
筋肉痛	6 (3.3)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	51 (10.1)	14 (2.8)	63 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**22 (12.2)**	**30 (17.0)**	**32 (14.4)**	**62 (15.6)**	**77 (15.2)**	**56 (11.1)**	**139 (15.4)**
咳嗽	6 (3.3)	10 (5.7)	9 (4.1)	19 (4.8)	22 (4.3)	14 (2.8)	41 (4.5)
呼吸困難	2 (1.1)	5 (2.8)	12 (5.4)	17 (4.3)	25 (4.9)	17 (3.4)	42 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	**23 (12.8)**	**26 (14.8)**	**30 (13.5)**	**56 (14.1)**	**66 (13.0)**	**58 (11.5)**	**122 (13.5)**
注入に伴う反応	23 (12.8)	25 (14.2)	30 (13.5)	55 (13.8)	65 (12.8)	53 (10.5)	120 (13.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.6)**	**21 (11.9)**	**13 (5.9)**	**34 (8.5)**	**40 (7.9)**	**3 (0.6)**	**74 (8.2)**
腫瘍フレア	1 (0.6)	19 (10.8)	9 (4.1)	28 (7.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	56 (6.2)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.3.1

2.1.3.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したいずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 60 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（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 92.9%（300 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（170 名、52.6%）、「胃腸障害」（145 名、44.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（138 名、42.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（133 名、41.2%）、「臨床検査」（77 名、23.8%）、「神経系障害」（68 名、21.1%）、「感染症及び寄生虫症」（66 名、20.4%）、「代謝及び栄養障害」（65 名、20.1%）であった。PT 別の主な有害事象（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 R² 併用群（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。SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「胃腸障害」（388 名、46.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（386 名、46.6%）、「血液およびリンパ系障害」（384 名、46.3%）、「皮膚および皮下

組織障害」（363 名、43.8%）、「神経系障害」（188 名、22.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（187 名、22.6%）、「感染症および寄生虫症」（184 名、22.2%）であった。PT 別の主な有害事象（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。

Table 60: FL 患者での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
いずれかの治験薬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)**
血液およびリンパ系障害	**37 (25.0)**	**94 (64.4)**	**76 (42.9)**	**170 (52.6)**	**214 (42.3)**	**225 (44.7)**	**384 (46.3)**
好中球減少症	31 (20.9)	82 (56.2)	62 (35.0)	144 (44.6)	192 (37.9)	178 (35.4)	336 (40.5)
血小板減少症	4 (2.7)	22 (15.1)	26 (14.7)	48 (14.9)	16 (3.2)	24 (4.8)	64 (7.7)
白血球減少症	14 (9.5)	28 (19.2)	11 (6.2)	39 (12.1)	19 (3.8)	46 (9.1)	58 (7.0)
貧血	3 (2.0)	16 (11.0)	21 (11.9)	37 (11.5)	16 (3.2)	46 (9.1)	53 (6.4)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (3.4)	10 (3.1)	10 (2.0)	29 (5.8)	20 (2.4)
リンパ球減少症	10 (6.8)	4 (2.7)	3 (1.7)	7 (2.2)	6 (1.2)	20 (4.0)	13 (1.6)
胃腸障害	**30 (20.3)**	**63 (43.2)**	**82 (46.3)**	**145 (44.9)**	**243 (48.0)**	**306 (60.8)**	**388 (46.8)**
下痢	16 (10.8)	32 (21.9)	35 (19.8)	67 (20.7)	110 (21.7)	54 (10.7)	177 (21.4)
便秘	8 (5.4)	21 (14.4)	32 (18.1)	53 (16.4)	126 (24.9)	116 (23.1)	179 (21.6)
悪心	7 (4.7)	9 (6.2)	36 (20.3)	45 (13.9)	70 (13.8)	190 (37.8)	115 (13.9)
腹痛	4 (2.7)	10 (6.8)	8 (4.5)	18 (5.6)	28 (5.5)	17 (3.4)	46 (5.5)
消化不良	0 (0.0)	10 (6.8)	6 (3.4)	16 (5.0)	12 (2.4)	13 (2.6)	28 (3.4)
口内炎	3 (2.0)	7 (4.8)	8 (4.5)	15 (4.6)	10 (2.0)	29 (5.8)	25 (3.0)
嘔吐	3 (2.0)	5 (3.4)	7 (4.0)	12 (3.7)	16 (3.2)	77 (15.3)	28 (3.4)
上腹部痛	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (1.7)	6 (1.9)	13 (2.6)	27 (5.4)	19 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	**14 (9.5)**	**57 (39.0)**	**81 (45.8)**	**138 (42.7)**	**225 (44.5)**	**104 (20.7)**	**363 (43.8)**
そう痒症	1 (0.7)	13 (8.9)	30 (16.9)	43 (13.3)	49 (9.7)	14 (2.8)	92 (11.1)
発疹	3 (2.0)	15 (10.3)	22 (12.4)	37 (11.5)	112 (22.1)	23 (4.6)	149 (18.0)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.7)	11 (7.5)	23 (13.0)	34 (10.5)	15 (3.0)	3 (0.6)	49 (5.9)
皮膚乾燥	1 (0.7)	4 (2.7)	8 (4.5)	12 (3.7)	26 (5.1)	5 (1.0)	38 (4.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	43 (8.5)	4 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**34 (23.0)**	**55 (37.7)**	**78 (44.1)**	**133 (41.2)**	**253 (50.0)**	**252 (50.1)**	**386 (46.6)**
疲労	10 (6.8)	22 (15.1)	65 (36.7)	87 (26.9)	98 (19.4)	118 (23.5)	185 (22.3)
末梢性浮腫	3 (2.0)	7 (4.8)	13 (7.3)	20 (6.2)	26 (5.1)	13 (2.6)	46 (5.5)
無力症	8 (5.4)	13 (8.9)	4 (2.3)	17 (5.3)	104 (20.6)	103 (20.5)	121 (14.6)
悪寒	4 (2.7)	5 (3.4)	10 (5.6)	15 (4.6)	13 (2.6)	10 (2.0)	28 (3.4)
発熱	6 (4.1)	11 (7.5)	3 (1.7)	14 (4.3)	49 (9.7)	31 (6.2)	63 (7.6)
臨床検査	**28 (18.9)**	**40 (27.4)**	**37 (20.9)**	**77 (23.8)**	**43 (8.5)**	**59 (11.7)**	**120 (14.5)**
白血球数減少	12 (8.1)	15 (10.3)	11 (6.2)	26 (8.0)	14 (2.8)	36 (7.2)	40 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.4)	14 (9.6)	6 (3.4)	20 (6.2)	9 (1.8)	7 (1.4)	29 (3.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
体重減少	0 (0.0)	5 (3.4)	10 (5.6)	15 (4.6)	8 (1.6)	10 (2.0)	23 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.7)	8 (5.5)	5 (2.8)	13 (4.0)	6 (1.2)	6 (1.2)	19 (2.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	8 (5.5)	2 (1.1)	10 (3.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	12 (1.4)
神経系障害	**17 (11.5)**	**29 (19.9)**	**39 (22.0)**	**68 (21.1)**	**120 (23.7)**	**195 (38.8)**	**188 (22.7)**
頭痛	4 (2.7)	8 (5.5)	9 (5.1)	17 (5.3)	19 (3.8)	20 (4.0)	36 (4.3)
味覚異常	2 (1.4)	3 (2.1)	12 (6.8)	15 (4.6)	22 (4.3)	30 (6.0)	37 (4.5)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.0)	6 (4.1)	9 (5.1)	15 (4.6)	16 (3.2)	26 (5.2)	31 (3.7)
浮動性めまい	4 (2.7)	5 (3.4)	7 (4.0)	12 (3.7)	28 (5.5)	19 (3.8)	40 (4.8)
錯感覚	3 (2.0)	5 (3.4)	3 (1.7)	8 (2.5)	19 (3.8)	44 (8.7)	27 (3.3)
末梢性ニューロパチー	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.1)	4 (1.2)	22 (4.3)	72 (14.3)	26 (3.1)
感染症および寄生虫症	**27 (18.2)**	**41 (28.1)**	**25 (14.1)**	**66 (20.4)**	**118 (23.3)**	**138 (27.4)**	**184 (22.2)**
上気道感染	8 (5.4)	7 (4.8)	1 (0.6)	8 (2.5)	13 (2.6)	9 (1.8)	21 (2.5)
代謝および栄養障害	**11 (7.4)**	**26 (17.8)**	**39 (22.0)**	**65 (20.1)**	**39 (7.7)**	**35 (7.0)**	**104 (12.5)**
食欲減退	3 (2.0)	10 (6.8)	14 (7.9)	24 (7.4)	10 (2.0)	20 (4.0)	34 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (10.1)**	**27 (18.5)**	**33 (18.6)**	**60 (18.6)**	**127 (25.1)**	**48 (9.5)**	**187 (22.6)**
筋痙縮	4 (2.7)	11 (7.5)	11 (6.2)	22 (6.8)	42 (8.3)	7 (1.4)	64 (7.7)
筋肉痛	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (4.0)	11 (3.4)	51 (10.1)	14 (2.8)	62 (7.5)
関節痛	4 (2.7)	3 (2.1)	6 (3.4)	9 (2.8)	29 (5.7)	10 (2.0)	38 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18 (12.2)**	**26 (17.8)**	**26 (14.7)**	**52 (16.1)**	**77 (15.2)**	**56 (11.1)**	**129 (15.6)**
咳嗽	5 (3.4)	9 (6.2)	8 (4.5)	17 (5.3)	22 (4.3)	14 (2.8)	39 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	**20 (13.5)**	**22 (15.1)**	**24 (13.6)**	**46 (14.2)**	**66 (13.0)**	**58 (11.5)**	**112 (13.5)**
注入に伴う反応	20 (13.5)	21 (14.4)	24 (13.6)	45 (13.9)	65 (12.8)	53 (10.5)	110 (13.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.7)**	**21 (14.4)**	**10 (5.6)**	**31 (9.6)**	**40 (7.9)**	**3 (0.6)**	**71 (8.6)**
腫瘍フレア	1 (0.7)	19 (13.0)	7 (4.0)	26 (8.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	54 (6.5)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.3.2

2.1.3.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合したいずれかの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 61 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（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 86.7%（65 名）に発現した。SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（44 名、58.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（30 名、40.0%）、「胃腸障害」（27 名、36.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（23 名、

30.7%）、「神経系障害」（19 名、25.3%）であった。PT 別の主な有害事象（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。

Table 61: MZL 患者での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
いずれかの治験薬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)**
血液およびリンパ系障害	**8 (25.0)**	**17 (56.7)**	**27 (60.0)**	**44 (58.7)**
好中球減少症	6 (18.8)	16 (53.3)	21 (46.7)	37 (49.3)
血小板減少症	3 (9.4)	3 (10.0)	11 (24.4)	14 (18.7)
貧血	0 (0.0)	6 (20.0)	6 (13.3)	12 (16.0)
白血球減少症	2 (6.3)	7 (23.3)	5 (11.1)	12 (16.0)
リンパ球減少症	1 (3.1)	1 (3.3)	3 (6.7)	4 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (18.8)**	**13 (43.3)**	**17 (37.8)**	**30 (40.0)**
疲労	2 (6.3)	4 (13.3)	14 (31.1)	18 (24.0)
発熱	1 (3.1)	4 (13.3)	4 (8.9)	8 (10.7)
無力症	2 (6.3)	4 (13.3)	2 (4.4)	6 (8.0)
悪寒	2 (6.3)	2 (6.7)	2 (4.4)	4 (5.3)
胃腸障害	**10 (31.3)**	**9 (30.0)**	**18 (40.0)**	**27 (36.0)**
便秘	5 (15.6)	7 (23.3)	6 (13.3)	13 (17.3)
下痢	4 (12.5)	3 (10.0)	8 (17.8)	11 (14.7)
悪心	1 (3.1)	1 (3.3)	5 (11.1)	6 (8.0)
腹痛	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (9.4)**	**11 (36.7)**	**12 (26.7)**	**23 (30.7)**
発疹	1 (3.1)	1 (3.3)	5 (11.1)	6 (8.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (8.9)	5 (6.7)
全身性そう痒症	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
神経系障害	**2 (6.3)**	**4 (13.3)**	**15 (33.3)**	**19 (25.3)**
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (8.9)	5 (6.7)
味覚異常	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (8.9)	5 (6.7)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
感染症および寄生虫症	**8 (25.0)**	**9 (30.0)**	**4 (8.9)**	**13 (17.3)**
上気道感染	1 (3.1)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
帯状疱疹	2 (6.3)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
肺感染	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (9.4)**	**4 (13.3)**	**6 (13.3)**	**10 (13.3)**
注入に伴う反応	3 (9.4)	4 (13.3)	6 (13.3)	10 (13.3)
臨床検査	**4 (12.5)**	**4 (13.3)**	**6 (13.3)**	**10 (13.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	1 (3.3)	3 (6.7)	4 (5.3)
体重減少	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (12.5)**	**4 (13.3)**	**6 (13.3)**	**10 (13.3)**
呼吸困難	1 (3.1)	2 (6.7)	4 (8.9)	6 (8.0)
代謝および栄養障害	**1 (3.1)**	**5 (16.7)**	**4 (8.9)**	**9 (12.0)**
食欲減退	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (6.7)	6 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (15.6)**	**3 (10.0)**	**4 (8.9)**	**7 (9.3)**
関節痛	2 (6.3)	1 (3.3)	2 (4.4)	3 (4.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
筋肉痛	3 (9.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
背部痛	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.3.3

2.1.4. グレード 3 又は 4 の有害事象

2.1.4.1. NHL-007 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象

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グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）を Table 62 に示す。

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 R² 併用群（176 名）で 68.8%（121 名）、Rit 単独群（180 名）で 32.2%（58 名）であり、日本人集団の R² 併用群（18 名）で 66.7%（12 名）、Rit 単独群（18 名）で 22.2%（4 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（91 名、51.7%）、「感染症および寄生虫症」（26 名、14.8%）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 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 R² 併用群（18 名）で 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。

Table 62: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象[b]	**121 (68.8)**	**58 (32.2)**	**12 (66.7)**	**4 (22.2)**
血液およびリンパ系障害	**91 (51.7)**	**25 (13.9)**	**9 (50.0)**	**3 (16.7)**
好中球減少症	88 (50.0)	23 (12.8)	9 (50.0)	3 (16.7)
白血球減少症	12 (6.8)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2]併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2]併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
感染症および寄生虫症	**26 (14.8)**	**12 (6.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	**13 (7.4)**	**4 (2.2)**	**4 (22.2)**	**3 (16.7)**
リンパ球数減少	6 (3.4)	2 (1.1)	3 (16.7)	2 (11.1)
白血球数減少	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	2 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**12 (6.8)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
脱水	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**9 (5.1)**	**2 (1.1)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
発疹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (4.5)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
心臓障害	**4 (2.3)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.2.6.1, Table 14.3.2.6.1J

2.1.4.2. NHL-008 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（PT の発現割合 5%以上）を Table 63 に示す。

安全性解析対象集団（222 名）でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 62.2%（138 名）であった。

全体集団で、SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（全体での発現割合 10%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（82 名、36.9%）、「感染症および寄生虫症」（27 名、12.2%）、「胃腸障害」（23 名、10.4%）であった。

全体集団で、PT 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（全体での発現割合 5%以上）は、「好中球減少症」（74 名、33.3%）、「血小板減少症」（17 名、7.7%）及び「白血球減少症」（13 名、5.9%）であった。

Table 63: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（PT の発現割合 5%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象 [b]	**138 (62.2)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
血液およびリンパ系障害	**82 (36.9)**
好中球減少症	74 (33.3)
血小板減少症	17 (7.7)
白血球減少症	13 (5.9)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.1.6

2.1.4.3. GELARC-0683C 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象

GELARC-0683C 試験で安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団全体ではいずれかの群での PT の発現割合 5%以上）をそれぞれ Table 64、Table 65 に示す。また、追加の Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況を Table 66 に示す。

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（507 名）で 67.1%（340 名）、Rit 対照群（503 名）で 55.3%（278 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（20 名）で 85.0%（17 名）、Rit 対照群（14 名）で 100.0%（14 名）であった。

安全性解析対象集団全体で、SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 10%以上）はいずれの群でも「血液およびリンパ系障害」（R^2 併用群：210/507 名［41.4%］、Rit 対照群：185/503 名［36.8%］）であった。

安全性解析対象集団全体で、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、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。

なお、安全性解析対象集団全体での SOC のグレード 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R^2 併用群で 41.4%（210 名）、Rit 対照群で 36.8%（185 名）であり、PT のグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群で 38.3%（194 名）、Rit 対照群で 33.2%（167 名）であったが、Post-Hoc 解析では SOC のグレード 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R^2 併用群で 38.7%（196 名）、Rit 対照群で 55.7%（280 名）であり、PT のグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群で 36.5%（185 名）、Rit 対照群で 52.3%（263 名）であった。

Table 64: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象 [b]	**340 (67.1)**	**278 (55.3)**
血液およびリンパ系障害	**210 (41.4)**	**185 (36.8)**
好中球減少症	194 (38.3)	167 (33.2)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	30 (6.0)
白血球減少症	8 (1.6)	30 (6.0)
臨床検査	**23 (4.5)**	**42 (8.3)**
白血球数減少	7 (1.4)	31 (6.2)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.1.6.4

Table 65: 日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象 [b]	**17 (85.0)**	**14 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
好中球減少症	14 (70.0)	14 (100.0)
白血球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
リンパ球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	4 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (15.0)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	2 (10.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (5.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (15.0)**	**1 (7.1)**
発疹	2 (10.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (5.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	**2 (10.0)**	**6 (42.9)**
リンパ球数減少	1 (5.0)	3 (21.4)
白血球数減少	1 (5.0)	6 (42.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
眼障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
白内障	1 (5.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
胆石症	1 (5.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**1 (5.0)**	**3 (21.4)**
肺炎	1 (5.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (7.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (7.1)
肺感染	0 (0.0)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
低血糖	1 (5.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (7.1)
血管障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	1 (5.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
肺腺癌	0 (0.0)	1 (7.1)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 J14.3.1.6.4

Table 66: Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象 [b]	**330 (65.1)**	**344 (68.4)**
血液およびリンパ系障害	**196 (38.7)**	**280 (55.7)**
好中球減少症	185 (36.5)	263 (52.3)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	33 (6.6)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、本表には Post-Hoc 解析（好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析）によって変更が生じた事象のみを示した。
[b] 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 P14.29.1.6.4

2.1.4.4. 併合解析でのグレード 3 又は 4 の有害事象

2.1.4.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合したグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 67 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群（398 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 65.1%（259 名）に発現した。PT 別の主な有害事象（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 66.2%（599 名）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（356 名、39.3%）であった。

Table 67: グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象 [b]	**58 (32.2)**	**121 (68.8)**	**138 (62.2)**	**259 (65.1)**	**340 (67.1)**	**278 (55.3)**	**599 (66.2)**
血液およびリンパ系障害	**25 (13.9)**	**91 (51.7)**	**82 (36.9)**	**173 (43.5)**	**210 (41.4)**	**185 (36.8)**	**383 (42.3)**
好中球減少症	23 (12.8)	88 (50.0)	74 (33.3)	162 (40.7)	194 (38.3)	167 (33.2)	356 (39.3)
白血球減少症	3 (1.7)	12 (6.8)	13 (5.9)	25 (6.3)	8 (1.6)	30 (6.0)	33 (3.6)
血小板減少症	2 (1.1)	4 (2.3)	17 (7.7)	21 (5.3)	11 (2.2)	10 (2.0)	32 (3.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	11 (2.2)	30 (6.0)	23 (2.5)
臨床検査	**4 (2.2)**	**13 (7.4)**	**17 (7.7)**	**30 (7.5)**	**24 (4.7)**	**43 (8.5)**	**54 (6.0)**
白血球数減少	2 (1.1)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	7 (1.4)	31 (6.2)	19 (2.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] 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 1.5.6.10.1

2.1.4.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合したグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 68 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（323 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 62.8%（203 名）に発現した。PT 別の主な有害事象（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（829 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 65.4%（542 名）に発現した。PT 別の主な有害事象（発現割合 5%以上）は「好中球減少症」（323 名、39.0%）であった。

Table 68: FL 患者でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象[c]	**48 (32.4)**	**98 (67.1)**	**105 (59.3)**	**203 (62.8)**	**339 (67.0)**	**278 (55.3)**	**542 (65.4)**
血液およびリンパ系障害	**20 (13.5)**	**77 (52.7)**	**60 (33.9)**	**137 (42.4)**	**209 (41.3)**	**185 (36.8)**	**346 (41.7)**
好中球減少症	18 (12.2)	74 (50.7)	56 (31.6)	130 (40.2)	193 (38.1)	167 (33.2)	323 (39.0)
白血球減少症	3 (2.0)	9 (6.2)	9 (5.1)	18 (5.6)	8 (1.6)	30 (6.0)	26 (3.1)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (1.4)	9 (5.1)	11 (3.4)	11 (2.2)	10 (2.0)	22 (2.7)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (3.4)	10 (3.1)	11 (2.2)	30 (6.0)	21 (2.5)
臨床検査	**4 (2.7)**	**11 (7.5)**	**12 (6.8)**	**23 (7.1)**	**24 (4.7)**	**43 (8.5)**	**47 (5.7)**
白血球数減少	2 (1.4)	5 (3.4)	6 (3.4)	11 (3.4)	7 (1.4)	31 (6.2)	18 (2.2)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[c] 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 1.5.6.10.2

2.1.4.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合したグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合が 5%以上）を Table 69 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（75 名）では、グレード 3 又は 4 の有害事象は 74.7%（56 名）に発現した。PT 別の主な有害事象（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。

Table 69: MZL 患者でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象[b]	**10 (31.3)**	**23 (76.7)**	**33 (73.3)**	**56 (74.7)**
血液およびリンパ系障害	**5 (15.6)**	**14 (46.7)**	**22 (48.9)**	**36 (48.0)**
好中球減少症	5 (15.6)	14 (46.7)	18 (40.0)	32 (42.7)
血小板減少症	2 (6.3)	2 (6.7)	8 (17.8)	10 (13.3)
白血球減少症	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (8.9)	7 (9.3)
貧血	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (6.7)	5 (6.7)
感染症および寄生虫症	**5 (15.6)**	**4 (13.3)**	**4 (8.9)**	**8 (10.7)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
肺炎	4 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**5 (16.7)**	**0 (0.0)**	**5 (6.7)**
注入に伴う反応	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**2 (6.7)**	**1 (2.2)**	**3 (4.0)**
四肢痛	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.6.10.3

2.1.5. 死亡

2.1.5.1. NHL-007 試験での死亡

NHL-007 試験のデータカットオフ時点での安全性解析対象集団全体及び日本人集団のすべての死亡の発現状況と死因を Table 70 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 71 に示す。また、グレード 5 の有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-1.5 項に示す。

安全性解析対象集団全体で、死亡は R² 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 R² 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 R² 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 R² 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 の有害事象は、安全性解析対象集団全体の R² 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、R² 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。

Table 70: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

死因	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 (%)
すべての死亡	**15 (8.5)**	**26 (14.4)**	**1 (5.6)**	**0**
その他	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	18 (10.0)	0	0
有害事象	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	0

死因	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 (%)
治験薬投与期間中の死亡 [a]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0**
有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
その他	1 (0.6)	0	0	0
リンパ腫、又はその合併症	0	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	0	0	0
不明	0	0	0	0
追跡調査期中の死亡 [b]	**13 (7.4)**	**24 (13.3)**	**0**	**0**
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	17 (9.4)	0	0
その他	5 (2.8)	4 (2.2)	0	0
有害事象 [c]	2 (1.1)	0	0	0
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	0

[a] 治験薬最終投与後 28 日目までの死亡
[b] 治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
[c] 治験薬最終投与後 29 日目以降に発現した有害事象
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 14.3.2.9, Table 14.3.2.9J

Table 71: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT） [a]	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 (%)
グレード 5 の有害事象 [b]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0**
心臓障害	**2 (1.1)**	**0**	**1 (5.6)**	**0**
不整脈	1 (0.6)	0	1 (5.6)	0
心肺不全	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
全身健康状態低下	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**
肺炎	0	1 (0.6)	0	0

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.2.7, Table 14.3.2.7J

2.1.5.2. NHL-008 試験での死亡

NHL-008 試験のデータカットオフ時点でのすべての死亡の発現状況と死因を Table 72 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 73 に示す。

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」が各 1 名であった。

寛解導入期終了後の追跡調査期中及び維持療法期終了後の追跡調査期中の死亡 13 名の死因は、10 名が「リンパ腫、又はその合併症」、「その他の原発性悪性腫瘍、又はその合併症」（肺癌）であり、残りの 3 名は「その他」（「細菌性髄膜炎」、「敗血症性ショック」、「レジオネラ症」が各 1 名）であった（5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Listing 16.2.7.9）。

Table 72: すべての死亡の発現状況と死因（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

死因	全体集団 (N = 222) n (%)
すべての死亡	**21 (9.5)**
寛解導入期中の死亡 [a]	**8 (3.6)**
リンパ腫、又はその合併症	3 (1.4)
有害事象	4 (1.8)
不明	1 (0.5)
寛解導入期終了後の追跡調査期中の死亡 [b]	**12 (5.4)**
リンパ腫、又はその合併症	8 (3.6)
その他の原発性悪性腫瘍、又はその合併症	1 (0.5)
その他	3 (1.4)
維持療法期終了後の追跡調査期中の死亡 [c]	**1 (0.5)**
リンパ腫、又はその合併症	1 (0.5)

[a] 寛解導入期での治験薬の最終投与後 28 日目まで、又は維持療法期での治験薬の投与開始までのいずれか早い方までの死亡
[b] 維持療法期に移行しなかった患者で、寛解導入期での治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
[c] 維持療法期での治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
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 14.3.1.16

Table 73: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT） [a]	全体集団 (N = 222) n (%)
グレード 5 の有害事象 [b]	**4 (1.8)**
心臓障害	**1 (0.5)**
心肺停止	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.5)**
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**1 (0.5)**
敗血症	1 (0.5)
腎および尿路障害	**1 (0.5)**
急性腎障害	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.1.8, Table 14.3.1.8.1, Table 14.3.1.8.2

2.1.5.3. GELARC-0683C 試験での死亡

GELARC-0683C 試験のデータカットオフ時点での安全性解析対象集団全体の全試験期間中のすべての死亡の発現状況と死因を Table 74 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 75 に示す。

安全性解析対象集団全体で、全試験期間中の死亡は 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（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.9）。

Table 74: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

死因	R^2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
すべての死亡 [a]	**37 (7.3)**	**29 (5.8)**
リンパ腫 [b]	23 (4.5)	10 (2.0)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)
合併症（二次発がんを除く）	3 (0.6)	2 (0.4)
二次発がん	4 (0.8)	6 (1.2)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	1 (0.2)
その他 [c]	3 (0.6)	6 (1.2)
不明	3 (0.6)	3 (0.6)
治験薬投与期間中の死亡 [d]	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**
リンパ腫 [b]	1 (0.2)	0 (0.0)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)
合併症（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)
二次発がん	0 (0.0)	0 (0.0)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	0 (0.0)
その他 [c]	1 (0.2)	3 (0.6)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期の死亡 [e]	**33 (6.5)**	**24 (4.8)**
リンパ腫 [b]	22 (4.3)	10 (2.0)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症（二次発がんを除く）	2 (0.4)	1 (0.2)
二次発がん	4 (0.8)	6 (1.2)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	1 (0.2)
その他 [c]	2 (0.4)	3 (0.6)
不明	3 (0.6)	3 (0.6)

[a] 治験薬の投与開始から治験薬投与中及び追跡調査中のすべての死亡
[b] リンパ腫の病勢進行による死亡は「リンパ腫」を死因として選択することとした。
[c] R2 併用群：出血性卒中、脳出血、大動脈瘤（各 1 名）、Rit 対照群：敗血症性ショック（2 名）、心停止、心障害、多臓器機能不全症候群、脳梗塞（各 1 名）
[d] 治験薬投与期間中の死亡：治験薬の投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡
[e] 追跡調査期の死亡：治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
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 14.3.2.9, Listing 16.2.7.8.1

Table 75: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
グレード 5 の有害事象[b]	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**
心臓障害	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**
心停止	1 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**
腎不全	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
肺塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**
大動脈瘤破裂	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**
心臓死	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 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 14.3.1.8.4

2.1.5.4. 併合解析での死亡

2.1.5.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合したすべての死亡の発現状況と死因を Table 76 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 77 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群（398 名）では 36 名（9.0%）の死亡が認められた。10 名（2.5%）が治験薬投与期間中（治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目まで）の死亡であった。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」が 1 名（0.3%）、「不明」が 1 名（0.3%）であった。26 名（6.5%）の患者が治療後の期間（治験薬の最終投与から 29 日目以降）に死亡した。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」が 1 名（0.3%）、「不明」が 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、「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。14 名（1.5%）が治験薬投与期間中の死亡であった。死亡の内訳は「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。59 名（6.5%）が治療後の期間に死亡した。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、「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。

Table 76: すべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

死因	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 (%)
全死亡	**26 (14.4)**	**15 (8.5)**	**21 (9.5)**	**36 (9.0)**	**37 (7.3)**	**29 (5.8)**	**73 (8.1)**
有害事象	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.8)	7 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.9)
リンパ腫、又はその合併症	18 (10.0)	5 (2.8)	12 (5.4)	17 (4.3)	23 (4.5)	10 (2.0)	40 (4.4)
その他	4 (2.2)	6 (3.4)	3 (1.4)	9 (2.3)	6 (1.2)	9 (1.8)	15 (1.7)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.8)	6 (1.2)	5 (0.6)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	5 (0.6)
治験薬投与期中の死亡 [a]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**8 (3.6)**	**10 (2.5)**	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**14 (1.5)**
有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.7)
リンパ腫、又はその合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.4)
その他	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.8)	3 (0.3)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
追跡調査期中の死亡 [b]	**24 (13.3)**	**13 (7.4)**	**13 (5.9)**	**26 (6.5)**	**33 (6.5)**	**24 (4.8)**	**59 (6.5)**
有害事象	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
リンパ腫、又はその合併症	17 (9.4)	5 (2.8)	9 (4.1)	14 (3.5)	22 (4.3)	10 (2.0)	36 (4.0)
その他	4 (2.2)	5 (2.8)	3 (1.4)	8 (2.0)	4 (0.8)	5 (1.0)	12 (1.3)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.8)	6 (1.2)	5 (0.6)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] NHL-007 試験及び NHL-008 試験では治験薬投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡、GELARC-0683C 試験では治験薬の投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡

[b] 治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.6.1

Table 77: すべてのグレード 5 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 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 5 の有害事象 [b]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**4 (1.8)**	**6 (1.5)**	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**10 (1.1)**
心臓障害	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**1 (0.5)**	**3 (0.8)**	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**4 (0.4)**
不整脈	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心肺不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**2 (0.2)**
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**2 (0.2)**
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] 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 1.5.8.1

2.1.5.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したすべての死亡の発現状況と死因を Table 78 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 79 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（323 名）では 28 名（8.7%）の死亡が認められた。7 名（2.2%）が治験薬投与期間中（治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目まで）の死亡

であった。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。21 名（6.5%）の患者が治療後の期間（治験薬の最終投与から 29 日目以降）に死亡した。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、「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（829 名）では 65 名（7.8%）の死亡が認められた。11 名（1.3%）が治験薬投与期間中の死亡であった。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。54 名（6.5%）が治療後の期間に死亡した。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、「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。

Table 78: FL 患者でのすべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

死因	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 (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	R^2 併用群 (N = 177) n (%)	R^2 併用群 (N = 323) n (%)	R^2 併用群 (N = 506) [a] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 併用群 (N = 829) n (%)
全死亡	**24 (16.2)**	**11 (7.5)**	**17 (9.6)**	**28 (8.7)**	**37 (7.3)**	**29 (5.8)**	**65 (7.8)**
有害事象	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.7)	6 (1.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.8)
リンパ腫、又はその合併症	18 (12.2)	4 (2.7)	11 (6.2)	15 (4.6)	23 (4.5)	10 (2.0)	38 (4.6)
その他	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.1)	6 (1.9)	6 (1.2)	9 (1.8)	12 (1.4)
その他の原発性腫瘍、はその合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.2)	4 (0.5)
不明	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.5)
治験薬投与期中の死亡 [b]	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**6 (3.4)**	**7 (2.2)**	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**11 (1.3)**
有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.6)
リンパ腫、又はその合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.2)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
追跡調査期中の死亡 [c]	**23 (15.5)**	**10 (6.8)**	**11 (6.2)**	**21 (6.5)**	**33 (6.5)**	**24 (4.8)**	**54 (6.5)**
有害事象	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
リンパ腫、又はその合併症	17 (11.5)	4 (2.7)	9 (5.1)	13 (4.0)	22 (4.3)	10 (2.0)	35 (4.2)
その他	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.1)	6 (1.9)	4 (0.8)	5 (1.0)	10 (1.2)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.2)	4 (0.5)
不明	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.4)

FL = 濾胞性リンパ腫

[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。

[b] NHL-007 試験及び NHL-008 試験では治験薬投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡、GELARC-0683C 試験では治験薬の投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡

[c] 治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.6.2

Table 79: FL 患者でのすべてのグレード 5 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 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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) [b] 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 [c]	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**3 (1.7)**	**4 (1.2)**	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**8 (1.0)**
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**1 (0.6)**	**2 (0.6)**	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**3 (0.4)**
不整脈	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**2 (0.2)**
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.1)**
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。

[c] 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 1.5.8.2

2.1.5.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R² 併用群を併合したすべての死亡の発現状況と死因を Table 80 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 81 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（75 名）では 8 名（10.7%）の死亡が認められた。3 名（4.0%）が治験薬投与期間中（治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目まで）の死亡であった。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。5 名（6.7%）の患者が治療後の期間（治験薬の最終投与から 29 日目以降）に死

亡した。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、「心肺不全」及び「敗血症」が各 1 名であった。

Table 80: MZL 患者でのすべての死亡の発現状況と死因（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験］

死因	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 (%)
全死亡	**2 (6.3)**	**4 (13.3)**	**4 (8.9)**	**8 (10.7)**
有害事象	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
リンパ腫、又はその合併症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
その他	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (2.2)	3 (4.0)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
不明	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
治験薬投与期中の死亡 [a]	**1 (3.1)**	**1 (3.3)**	**2 (4.4)**	**3 (4.0)**
有害事象	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
リンパ腫、又はその合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
その他	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期中の死亡 [b]	**1 (3.1)**	**3 (10.0)**	**2 (4.4)**	**5 (6.7)**
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫、又はその合併症	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
その他	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
不明	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 治験薬投与開始日から最終投与後 28 日目までの死亡
[b] 治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.6.3

Table 81: MZL 患者でのすべてのグレード 5 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 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 5 の有害事象 [b]	**1 (3.1)**	**1 (3.3)**	**1 (2.2)**	**2 (2.7)**
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**	**1 (1.3)**
心肺不全	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	**1 (3.1)**	**0 (0.0)**	**1 (2.2)**	**1 (1.3)**
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
肺炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] 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。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.8.3

2.1.6. その他の重篤な有害事象

2.1.6.1. NHL-007 試験での重篤な有害事象

NHL-007 試験での安全性解析対象集団全体及び日本人集団での重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）を Table 82 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-1.5 項に示す。

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（176 名）で 25.6%（45 名）、Rit 単独群（180 名）で 13.9%（25 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（18 名）で 22.2%（4 名）、Rit 単独群（18 名）で 0%（0 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 SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「感染症および寄生虫症」（17 名、9.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10 名、5.7%）、「血液およびリンパ系障害」（9 名、5.1%）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。

Table 82: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
重篤な有害事象	**45 (25.6)**	**25 (13.9)**	**4 (22.2)**	**0 (0.0)**
感染症および寄生虫症	**17 (9.7)**	**10 (5.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
肺炎	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (5.7)**	**5 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**9 (5.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**7 (4.0)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心臓障害	**6 (3.4)**	**3 (1.7)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.1J

2.1.6.2. NHL-008 試験での重篤な有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体での重篤な有害事象の発現状況（PT の発現割合 2%以上）を Table 83 に示す。

安全性解析対象集団（222 名）での重篤な有害事象の発現割合は 29.3%（65 名）であった。

SOC 別の主な重篤な有害事象（全体での発現割合 5%以上）は「感染症および寄生虫症」（24 名、10.8%）、「血液およびリンパ系障害」（15 名、6.8%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（13 名、5.9%）、「胃腸障害」（11 名、5.0%）であった。

PT 別の主な重篤な有害事象（全体での発現割合 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。

Table 83: 重篤な有害事象の発現状況（PT の発現割合 2%以上）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
重篤な有害事象	**65 (29.3)**
血液およびリンパ系障害	**15 (6.8)**
発熱性好中球減少症	7 (3.2)
好中球減少症	5 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**13 (5.9)**
基底細胞癌	5 (2.3)
腎および尿路障害	**9 (4.1)**
急性腎障害	7 (3.2)
代謝および栄養障害	**8 (3.6)**
脱水	5 (2.3)
高カルシウム血症	5 (2.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.4

2.1.6.3. GELARC-0683C 試験での重篤な有害事象

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重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団全体ではいずれかの群で PT の発現割合 2%以上）をそれぞれ Table 84 及び Table 85 に示す。

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（507 名）で 34.9%（177 名）、Rit 対照群（503 名）で 29.2%（147 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（20 名）では 20.0%（4 名）、Rit 対照群（14 名）では 35.7%（5 名）であった。

安全性解析対象集団全体での SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は R^2 併用群（507 名）で「感染症および寄生虫症」（43 名、8.5%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（30 名、5.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（26 名、5.1%）であり、Rit 対照群（503 名）では「感染症および寄生虫症」（36 名、7.2%）、「良性、悪性

および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（31 名、6.2%）、「血液およびリンパ系障害」（30 名、6.0%）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 R2 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。

Table 84: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
重篤な有害事象	**177 (34.9)**	**147 (29.2)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**26 (5.1)**	**13 (2.6)**
発熱	13 (2.6)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害	**20 (3.9)**	**30 (6.0)**
発熱性好中球減少症	9 (1.8)	24 (4.8)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.1.4

Table 85: 日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
重篤な有害事象	**4 (20.0)**	**5 (35.7)**
胃腸障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
手骨折	1 (5.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (5.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
胆石症	1 (5.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (7.1)
肺感染	0 (0.0)	1 (7.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
肺腺癌	0 (0.0)	1 (7.1)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 J14.3.2.1.4

2.1.6.4. 併合解析での重篤な有害事象

2.1.6.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）を Table 86 に示す。

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、重篤な有害事象は 27.6%（110 名）に発現した。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「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 R^2 併用群（905 名）では、重篤な有害事象は 31.7%（287 名）に発現した。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（21 名、2.3%）であった。

Table 86: 重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
感染症および寄生虫症	**10 (5.6)**	**17 (9.7)**	**24 (10.8)**	**41 (10.3)**	**43 (8.5)**	**33 (6.6)**	**84 (9.3)**
肺炎	5 (2.8)	5 (2.8)	4 (1.8)	9 (2.3)	6 (1.2)	3 (0.6)	15 (1.7)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**9 (5.1)**	**15 (6.8)**	**24 (6.0)**	**20 (3.9)**	**30 (6.0)**	**44 (4.9)**
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	9 (1.8)	24 (4.8)	21 (2.3)
好中球減少症	0 (0.0)	3 (1.7)	5 (2.3)	8 (2.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	11 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (2.8)**	**10 (5.7)**	**8 (3.6)**	**18 (4.5)**	**21 (4.1)**	**19 (3.8)**	**39 (4.3)**
肺塞栓症	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.5)	5 (1.3)	5 (1.0)	3 (0.6)	10 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (1.7)**	**3 (1.7)**	**13 (5.9)**	**16 (4.0)**	**29 (5.7)**	**31 (6.2)**	**45 (5.0)**
基底細胞癌	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.3)	5 (1.3)	3 (0.6)	9 (1.8)	8 (0.9)
腎および尿路障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**9 (4.1)**	**11 (2.8)**	**11 (2.2)**	**7 (1.4)**	**22 (2.4)**
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.1)	7 (3.2)	9 (2.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	12 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.7)**	**5 (2.8)**	**5 (2.3)**	**10 (2.5)**	**29 (5.7)**	**15 (3.0)**	**39 (4.3)**
発熱	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	13 (2.6)	3 (0.6)	16 (1.8)
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**8 (3.6)**	**8 (2.0)**	**12 (2.4)**	**6 (1.2)**	**20 (2.2)**
脱水	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.3)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	5 (1.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.8)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.4.10.1

2.1.6.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）を Table 87 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の FL 患者の 2 試験併合 R^2 併用群（323 名）では、重篤な有害事象は 26.0%（84 名）に発現した。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「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 FL 患者の 3 試験併合 R^2 併用群（829 名）では、重篤な有害事象は 31.5%（261 名）に発現した。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（19 名、2.3%）であった。

Table 87: FL 患者での重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	R^2 併用群 (N = 177) n (%)	R^2 併用群 (N = 323) n (%)	R^2 併用群 (N = 506) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 併用群 (N = 829) n (%)
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)**
感染症および寄生虫症	**5 (3.4)**	**14 (9.6)**	**20 (11.3)**	**34 (10.5)**	**43 (8.5)**	**33 (6.6)**	**77 (9.3)**
肺炎	1 (0.7)	4 (2.7)	4 (2.3)	8 (2.5)	6 (1.2)	3 (0.6)	14 (1.7)
敗血症	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (1.7)	6 (1.9)	3 (0.6)	1 (0.2)	9 (1.1)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**7 (4.8)**	**11 (6.2)**	**18 (5.6)**	**20 (4.0)**	**30 (6.0)**	**38 (4.6)**
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	4 (2.7)	6 (3.4)	10 (3.1)	9 (1.8)	24 (4.8)	19 (2.3)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (2.3)	6 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)	9 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (2.0)**	**3 (2.1)**	**11 (6.2)**	**14 (4.3)**	**29 (5.7)**	**31 (6.2)**	**43 (5.2)**
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (2.3)	6 (1.9)	4 (0.8)	4 (0.8)	10 (1.2)
基底細胞癌	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.5)	3 (0.6)	9 (1.8)	8 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (2.0)**	**8 (5.5)**	**6 (3.4)**	**14 (4.3)**	**21 (4.2)**	**19 (3.8)**	**35 (4.2)**
肺塞栓症	1 (0.7)	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.2)	5 (1.0)	3 (0.6)	9 (1.1)
腎および尿路障害	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**8 (4.5)**	**10 (3.1)**	**11 (2.2)**	**7 (1.4)**	**21 (2.5)**
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.4)	6 (3.4)	8 (2.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	11 (1.3)
代謝および栄養障害	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**8 (4.5)**	**8 (2.5)**	**12 (2.4)**	**6 (1.2)**	**20 (2.4)**
脱水	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (2.0)**	**3 (2.1)**	**4 (2.3)**	**7 (2.2)**	**29 (5.7)**	**15 (3.0)**	**36 (4.3)**
発熱	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	13 (2.6)	3 (0.6)	14 (1.7)

FL = 濾胞性リンパ腫
[a] 有害事象名 MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT 用いて表示
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.4.10.2

2.1.6.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験及び NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合した重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現 2 名以上）を Table 88 に示す。

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

Table 88: MZL 患者での重篤な有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現 2 名以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R^2 併用群 (N = 30) n (%)	R^2 併用群 (N = 45) n (%)	R^2 併用群 (N = 75) n (%)
重篤な有害事象	**6 (18.8)**	**11 (36.7)**	**15 (33.3)**	**26 (34.7)**
感染症および寄生虫症	**5 (15.6)**	**3 (10.0)**	**4 (8.9)**	**7 (9.3)**
肺炎	4 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**2 (6.7)**	**4 (8.9)**	**6 (8.0)**
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
貧血	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**4 (13.3)**	**0 (0.0)**	**4 (5.3)**
注入に伴う反応	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**2 (4.4)**	**3 (4.0)**
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**2 (6.7)**	**1 (2.2)**	**3 (4.0)**
発熱	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.7)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.4.10.3

2.1.7. その他の重要な有害事象

2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.7.1.1. NHL-007 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 89 に示す。

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 R^2 併用群（176 名）で 8.5%（15 名）、Rit 単独群（180 名）で 5.0%（9 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（18 名）で 16.7%（3 名）、Rit 単独群（18 名）で 5.6%（1 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／プラセボの投与中止に至った有害事象は全体的に少なく、「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。

日本人集団の R^2 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。

Table 89: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R^2 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.4.3.1, Table 14.3.2.4.3.1J

2.1.7.1.2. NHL-008 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体でのレナリドミドの投与中止に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 90 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体集団で、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。

Table 90: レナリドミドの投与中止に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
レナリドミドの投与中止に至った有害事象	**40 (18.0)**
血液およびリンパ系障害	**15 (6.8)**
好中球減少症	14 (6.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.9.1

2.1.7.1.3. GELARC-0683C 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象

GELARC-0683C 試験の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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 91 に示す。

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 R2 併用群（507 名）で 11.4%（58 名）、Rit 対照群（503 名）で 3.2%（16 名）であり、日本人集団の R2 併用群（20 名）で 0.0%（0 名）、Rit 対照群（14 名）で 7.1%（1 名）であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.3.4）。

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 R2 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 R2 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（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.3.4）。

Table 91: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOP）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
治験薬[b]の投与中止に至った有害事象	**58 (11.4)**	**16 (3.2)**
血液およびリンパ系障害	**5 (1.0)**	**2 (0.4)**
好中球減少症	5 (1.0)	1 (0.2)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] すべての治験薬
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 14.3.2.3.4

2.1.7.1.4. 併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.7.1.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合したレナリドミド／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（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 92 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 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 13.8%（55 名）で発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「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 R2 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 12.5%（113 名）に発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（24 名、2.7%）のみであった。

Table 92: 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状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
レナリドミド／プラセボ[b] の投与中止に至った有害事象	**9 (5.0)**	**15 (8.5)**	**40 (18.0)**	**55 (13.8)**	**58 (11.4)**	**16 (3.2)**	**113 (12.5)**
血液およびリンパ系障害	**2 (1.1)**	**6 (3.4)**	**15 (6.8)**	**21 (5.3)**	**5 (1.0)**	**2 (0.4)**	**26 (2.9)**
好中球減少症	1 (0.6)	5 (2.8)	14 (6.3)	19 (4.8)	5 (1.0)	1 (0.2)	24 (2.7)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.10.1

2.1.7.1.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したレナリドミド／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（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 93 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（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 12.7%（41 名）で発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（15 名、4.6%）であった。

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R² 併用群（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 11.9%（99 名）で発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（20 名、2.4%）であった。

Table 93: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
レナリドミド／プラセボ[c] の投与中止に至った有害事象	**7 (4.7)**	**12 (8.2)**	**29 (16.4)**	**41 (12.7)**	**58 (11.5)**	**16 (3.2)**	**99 (11.9)**
血液およびリンパ系障害	**1 (0.7)**	**5 (3.4)**	**10 (5.6)**	**15 (4.6)**	**5 (1.0)**	**2 (0.4)**	**20 (2.4)**
好中球減少症	0 (0.0)	5 (3.4)	10 (5.6)	15 (4.6)	5 (1.0)	1 (0.2)	20 (2.4)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**5 (2.8)**	**6 (1.9)**	**6 (1.2)**	**1 (0.2)**	**12 (1.4)**
肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
[c] GELARC-0683C 試験ではすべての治験薬
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.10.2

2.1.7.1.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 94 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（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 18.7%（14 名）で発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「好中球減少症」（4 名、5.3%）、「血小板減少症」（2 名、2.7%）であった。

Table 94: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験及び NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R^2 併用群 (N = 30) n (%)	R^2 併用群 (N = 45) n (%)	R^2 併用群 (N = 75) n (%)
レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象	**2 (6.3)**	**3 (10.0)**	**11 (24.4)**	**14 (18.7)**
血液およびリンパ系障害	**1 (3.1)**	**1 (3.3)**	**5 (11.1)**	**6 (8.0)**
好中球減少症	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (8.9)	4 (5.3)
血小板減少症	1 (3.1)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.10.3

2.1.7.2. 治験薬の減量に至った有害事象

2.1.7.2.1. NHL-007 試験での治験薬の減量に至った有害事象

NHL-007 試験での安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのレナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 95 に示す。

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（176 名）で 26.1%（46 名）、Rit 単独群（180 名）で 3.3%（6 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（18 名）で 33.3%（6 名）、Rit 単独群（18 名）で 5.6%（1 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 SOC 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 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（35 名、19.9%）であり、その他の事象の発現割合はいずれも 5%未満であった。

安全性解析対象集団全体の R2 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 R2 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。

Table 95: レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**35 (19.9)**	**6 (3.3)**	**5 (27.8)**	**1 (5.6)**
好中球減少症	32 (18.2)	4 (2.2)	5 (27.8)	1 (5.6)
血小板減少症	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (3.4)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
体重減少	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.1J

2.1.7.2.2. NHL-008 試験での治験薬の減量に至った有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体でのレナリドミドの減量に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 96 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体集団で、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。

Table 96: レナリドミドの減量に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)**
血液およびリンパ系障害	**58 (26.1)**
好中球減少症	48 (21.6)
血小板減少症	10 (4.5)
貧血	4 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	**12 (5.4)**
斑状丘疹状皮疹	4 (1.8)
そう痒性皮疹	4 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (3.6)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
疲労	7 (3.2)
胃腸障害	**6 (2.7)**
下痢	3 (1.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.10.1

2.1.7.2.3. GELARC-0683C 試験での治験薬の減量に至った有害事象

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レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）をそれぞれ Table 97、Table 98 に示す。

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（507 名）で 35.5%（180 名）、Rit 対照群（503 名）で 14.1%（71 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（20 名）で 60.0%（12 名）、Rit 対照群（14 名）で 35.7%（5 名）であった。

安全性解析対象集団全体での SOC 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 5%以上）は R^2 併用群（507 名）で「血液およびリンパ系障害」（111 名、21.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（51 名、10.1%）であり、Rit 対照群（503 名）で「神経系障害」（38 名、7.6%）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。

Table 97: レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R^2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象	**180 (35.5)**	**71 (14.1)**
血液およびリンパ系障害	**111 (21.9)**	**13 (2.6)**
好中球減少症	103 (20.3)	11 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	**51 (10.1)**	**0 (0.0)**
発疹	24 (4.7)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	7 (1.4)	0 (0.0)
胃腸障害	**6 (1.2)**	**15 (3.0)**
下痢	6 (1.2)	1 (0.2)
便秘	0 (0.0)	12 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**6 (1.2)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	6 (1.2)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
神経系障害	**5 (1.0)**	**38 (7.6)**
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	12 (2.4)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	14 (2.8)
錯感覚	0 (0.0)	7 (1.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.4.4

Table 98: 日本人集団でのレナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
レナリドミド／化学療法の減量に至った有害事象	**12 (60.0)**	**5 (35.7)**
血液およびリンパ系障害	**9 (45.0)**	**1 (7.1)**
好中球減少症	9 (45.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**4 (28.6)**
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	2 (14.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 J 14.3.2.4.4

2.1.7.2.4. 併合解析での治験薬の減量に至った有害事象

2.1.7.2.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R2 併用群を併合したリツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 99 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R2 併用群（398 名）で、リツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は 35.7%（142 名）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」（80 名、20.1%）であった。その他の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した事象は「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 R2 併用群（905 名）で、リツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は 35.6%（322 名）で発現した。発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した PT 別の事象は「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。

Table 99: 治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
治験薬[b]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)**
血液およびリンパ系障害	**6 (3.3)**	**35 (19.9)**	**58 (26.1)**	**93 (23.4)**	**111 (21.9)**	**13 (2.6)**	**204 (22.5)**
好中球減少症	4 (2.2)	32 (18.2)	48 (21.6)	80 (20.1)	103 (20.3)	11 (2.2)	183 (20.2)
血小板減少症	1 (0.6)	3 (1.7)	10 (4.5)	13 (3.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	16 (1.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.6)
白血球減少症	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)	7 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**4 (2.3)**	**12 (5.4)**	**16 (4.0)**	**51 (10.1)**	**0 (0.0)**	**67 (7.4)**
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.8)	5 (1.3)	7 (1.4)	0 (0.0)	12 (1.3)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	25 (4.9)	0 (0.0)	26 (2.9)
臨床検査	**0 (0.0)**	**6 (3.4)**	**5 (2.3)**	**11 (2.8)**	**10 (2.0)**	**4 (0.8)**	**21 (2.3)**
体重減少	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**8 (3.6)**	**10 (2.5)**	**10 (2.0)**	**2 (0.4)**	**20 (2.2)**
疲労	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (3.2)	8 (2.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (1.1)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**6 (2.7)**	**8 (2.0)**	**6 (1.2)**	**15 (3.0)**	**14 (1.5)**
下痢	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	6 (1.2)	1 (0.2)	10 (1.1)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**5 (2.3)**	**6 (1.5)**	**5 (1.0)**	**38 (7.6)**	**11 (1.2)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	0 (0.0)	14 (2.8)	3 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	12 (2.4)	2 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及 PT を用いて表示
[b] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.2.1

2.1.7.2.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R² 併用群を併合したリツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 100 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群（323 名）で、リツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は 35.3%（114 名）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」（64 名、19.8%）であった。その他の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現した事象は「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 R² 併用群（829 名）で、リツキシマブ以外のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は 35.3%（293 名）に発現した。発現割合

1%以上及び2名以上に発現したPT別の事象は「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。

Table 100: FL患者での治験薬の減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群でのPTの発現割合1%以上及び2名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007試験、NHL-008試験、GELARC-0683C試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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)[b] n (%)	Rit対照群 (N = 503) n (%)	R²併用群 (N = 829) n (%)
治験薬[c]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)**
血液およびリンパ系障害	**4 (2.7)**	**29 (19.9)**	**44 (24.9)**	**73 (22.6)**	**110 (21.7)**	**13 (2.6)**	**183 (22.1)**
好中球減少症	3 (2.0)	27 (18.5)	37 (20.9)	64 (19.8)	102 (20.2)	11 (2.2)	166 (20.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.4)	7 (2.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	10 (1.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	7 (0.8)
白血球減少症	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	4 (0.8)	2 (0.4)	7 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**3 (2.1)**	**10 (5.6)**	**13 (4.0)**	**51 (10.1)**	**0 (0.0)**	**64 (7.7)**
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.3)	5 (1.5)	7 (1.4)	0 (0.0)	12 (1.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	25 (4.9)	0 (0.0)	26 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**8 (4.5)**	**10 (3.1)**	**10 (2.0)**	**2 (0.4)**	**20 (2.4)**
疲労	0 (0.0)	1 (0.7)	7 (4.0)	8 (2.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (1.2)
臨床検査	**0 (0.0)**	**6 (4.1)**	**2 (1.1)**	**8 (2.5)**	**10 (2.0)**	**4 (0.8)**	**18 (2.2)**
体重減少	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.5)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**5 (2.8)**	**7 (2.2)**	**6 (1.2)**	**15 (3.0)**	**13 (1.6)**
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	6 (1.2)	1 (0.2)	9 (1.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.4)	0 (0.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (1.7)**	**3 (0.9)**	**5 (1.0)**	**0 (0.0)**	**8 (1.0)**
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.6)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**2 (1.1)**	**3 (0.9)**	**5 (1.0)**	**38 (7.6)**	**8 (1.0)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	14 (2.8)	1 (0.1)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	12 (2.4)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫

[a] 有害事象名はMedDRA/J version 21.0のSOC及びPTを用いて表示

[b] 安全性解析対象集団（507名）の1名で治験責任医師によるFLの確定診断が得られなかった。

[c] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬

Source: 5.3.5.3.2項 ISS Table 1.5.9.2.2

2.1.7.2.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での基本語の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 101 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（75 名）で、レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象は 37.3%（28 名）で発現した。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%以上及び 2 名以上に発現した事象は「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。

Table 101: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R^2 併用群 (N = 30) n (%)	R^2 併用群 (N = 45) n (%)	R^2 併用群 (N = 75) n (%)
レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象	**2 (6.3)**	**6 (20.0)**	**22 (48.9)**	**28 (37.3)**
血液およびリンパ系障害	**2 (6.3)**	**6 (20.0)**	**14 (31.1)**	**20 (26.7)**
好中球減少症	1 (3.1)	5 (16.7)	11 (24.4)	16 (21.3)
血小板減少症	1 (3.1)	2 (6.7)	4 (8.9)	6 (8.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (6.7)**	**3 (4.0)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.2.3

2.1.7.3. 治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.7.3.1. NHL-007 試験での治験薬の休薬に至った有害事象

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レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 102 に示す。

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（176 名）で 63.6%（112 名）、Rit 単独群（180 名）で 26.1%（47 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（18 名）で 66.7%（12 名）、Rit 単独群（18 名）で 27.8%（5 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 SOC 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 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（71 名、40.3%）、「感染症および寄生虫症」（29 名、16.5%）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。

Table 102: レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**71 (40.3)**	**18 (10.0)**	**8 (44.4)**	**3 (16.7)**
好中球減少症	69 (39.2)	18 (10.0)	8 (44.4)	3 (16.7)
白血球減少症	11 (6.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	8 (4.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**29 (16.5)**	**17 (9.4)**	**3 (16.7)**	**2 (11.1)**
上気道感染	6 (3.4)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	5 (2.8)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
尿路感染	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
肺感染	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸障害	**15 (8.5)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15 (8.5)**	**6 (3.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**13 (7.4)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
白血球数減少	6 (3.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (6.8)**	**7 (3.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発熱	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**10 (5.7)**	**3 (1.7)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
発疹	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2]併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2]併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
代謝および栄養障害	**5 (2.8)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
食欲減退	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.2.4.2.1, Table 14.3.2.4.2.1J

2.1.7.3.2. NHL-008 試験での治験薬の休薬に至った有害事象

NHL-008 試験の寛解導入期の安全性解析対象集団全体でのレナリドミドの休薬に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 103 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体で、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。

Table 103: レナリドミドの休薬に至った有害事象の発現状況（PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
レナリドミドの休薬に至った有害事象	**108 (48.6)**
血液およびリンパ系障害	**49 (22.1)**
好中球減少症	42 (18.9)
血小板減少症	10 (4.5)
貧血	4 (1.8)
発熱性好中球減少症	4 (1.8)
感染症および寄生虫症	**31 (14.0)**
肺炎	6 (2.7)
上気道感染	4 (1.8)
尿路感染	3 (1.4)
胃腸障害	**16 (7.2)**
下痢	5 (2.3)
腹痛	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (6.3)**
疲労	6 (2.7)
無力症	3 (1.4)
臨床検査	**10 (4.5)**
白血球数減少	3 (1.4)
代謝および栄養障害	**10 (4.5)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体集団 (N = 222) n (%)
脱水	4 (1.8)
高カルシウム血症	4 (1.8)
食欲減退	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	**9 (4.1)**
そう痒症	4 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (2.7)**
咳嗽	3 (1.4)
腎および尿路障害	**4 (1.8)**
急性腎障害	3 (1.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
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 14.3.1.10.2

2.1.7.3.3. GELARC-0683C 試験での治験薬の休薬に至った有害事象

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いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）をそれぞれ Table 104、Table 105 に示す。

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（507 名）で 59.4%（301 名）、Rit 対照群（503 名）で 34.6%（174 名）であり、日本人集団の R^2 併用群（20 名）で 80.0%（16 名）、Rit 対照群（14 名）で 35.7%（5 名）であった。

安全性解析対象集団全体でのいずれかの治験薬の休薬に至った SOC 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は R^2 併用群（507 名）で「血液およびリンパ系障害」（171 名、33.7%）、「感染症および寄生虫症」（78 名、15.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（66 名、13.0%）であり、Rit 対照群（503 名）では「血液およびリンパ系障害」（70 名、13.9%）、「感染症および寄生虫症」（55 名、10.9%）であった。

安全性解析対象集団全体でのいずれかの治験薬の休薬に至った PT 別の主な有害事象（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。

日本人集団でのいずれかの治験薬の休薬に至った PT 別の主な有害事象（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。

Table 104: 治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R^2 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
治験薬[b]の休薬に至った有害事象	**301 (59.4)**	**174 (34.6)**
血液およびリンパ系障害	**171 (33.7)**	**70 (13.9)**
好中球減少症	160 (31.6)	61 (12.1)
発熱性好中球減少症	7 (1.4)	5 (1.0)
血小板減少症	7 (1.4)	5 (1.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
白血球減少症	5 (1.0)	8 (1.6)
感染症および寄生虫症	**78 (15.4)**	**55 (10.9)**
気管支炎	12 (2.4)	14 (2.8)
上気道感染	8 (1.6)	7 (1.4)
肺感染	7 (1.4)	4 (0.8)
肺炎	7 (1.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	6 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	5 (1.0)	4 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**66 (13.0)**	**6 (1.2)**
発疹	36 (7.1)	3 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	10 (2.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**34 (6.7)**	**11 (2.2)**
発熱	12 (2.4)	6 (1.2)
インフルエンザ様疾患	5 (1.0)	1 (0.2)
胃腸障害	**26 (5.1)**	**10 (2.0)**
下痢	10 (2.0)	3 (0.6)
臨床検査	**21 (4.1)**	**10 (2.0)**
白血球数減少	7 (1.4)	5 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.0)	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**14 (2.8)**	**3 (0.6)**
腫瘍フレア	11 (2.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**10 (2.0)**	**18 (3.6)**
注入に伴う反応	7 (1.4)	13 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (1.8)**	**4 (0.8)**
関節痛	5 (1.0)	1 (0.2)
神経系障害	**5 (1.0)**	**17 (3.4)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	7 (1.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] いずれかの治験薬
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 14.3.2.5.4

Table 105: 日本人集団での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
治験薬[b]の休薬に至った有害事象	**16 (80.0)**	**5 (35.7)**
血液およびリンパ系障害	**13 (65.0)**	**2 (14.3)**
好中球減少症	13 (65.0)	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	**3 (15.0)**	**0 (0.0)**
発疹	2 (10.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
[b] いずれかの治験薬
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 J14.3.2.5.4

2.1.7.3.4. 併合解析での治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.7.3.4.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／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の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 106 に示す。

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 55.3%（220 名）で発現した。発現割合が 5%以上の 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 57.6%（521 名）で発現した。発現割合が 5%以上の PT 別の事象は「好中球減少症」（271 名、29.9%）のみであった。

Table 106: レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
レナリドミド／プラセボ[b]の休薬に至った有害事象	**47 (26.1)**	**112 (63.6)**	**108 (48.6)**	**220 (55.3)**	**301 (59.4)**	**174 (34.6)**	**521 (57.6)**
血液およびリンパ系障害	**18 (10.0)**	**71 (40.3)**	**49 (22.1)**	**120 (30.2)**	**171 (33.7)**	**70 (13.9)**	**291 (32.2)**
好中球減少症	18 (10.0)	69 (39.2)	42 (18.9)	111 (27.9)	160 (31.6)	61 (12.1)	271 (29.9)
血小板減少症	1 (0.6)	8 (4.5)	10 (4.5)	18 (4.5)	7 (1.4)	5 (1.0)	25 (2.8)
白血球減少症	3 (1.7)	11 (6.3)	2 (0.9)	13 (3.3)	5 (1.0)	8 (1.6)	18 (2.0)
貧血	0 (0.0)	6 (3.4)	4 (1.8)	10 (2.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	11 (1.2)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.4)	5 (1.0)	14 (1.5)
感染症および寄生虫症	**17 (9.4)**	**29 (16.5)**	**31 (14.0)**	**60 (15.1)**	**78 (15.4)**	**56 (11.1)**	**138 (15.2)**
肺炎	3 (1.7)	5 (2.8)	6 (2.7)	11 (2.8)	7 (1.4)	0 (0.0)	18 (2.0)
上気道感染	5 (2.8)	6 (3.4)	4 (1.8)	10 (2.5)	8 (1.6)	7 (1.4)	18 (2.0)
尿路感染	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)	6 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	10 (1.1)
インフルエンザ	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (0.9)	5 (1.3)	6 (1.2)	0 (0.0)	11 (1.2)
気管支炎	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	12 (2.4)	14 (2.8)	15 (1.7)
肺感染	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	7 (1.4)	4 (0.8)	10 (1.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	7 (0.8)
上咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.2)	6 (1.2)	7 (0.8)
咽頭炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**15 (8.5)**	**16 (7.2)**	**31 (7.8)**	**26 (5.1)**	**9 (1.8)**	**57 (6.3)**
下痢	0 (0.0)	6 (3.4)	5 (2.3)	11 (2.8)	10 (2.0)	3 (0.6)	21 (2.3)
悪心	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	5 (2.8)	1 (0.5)	6 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	10 (1.1)
腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.6)
消化不良	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (3.9)**	**12 (6.8)**	**14 (6.3)**	**26 (6.5)**	**38 (7.5)**	**11 (2.2)**	**64 (7.1)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)
疲労	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (2.7)	8 (2.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	10 (1.1)
発熱	3 (1.7)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)	12 (2.4)	6 (1.2)	18 (2.0)
無力症	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	8 (0.9)
倦怠感	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.6)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.0)	1 (0.2)	7 (0.8)
臨床検査	**1 (0.6)**	**13 (7.4)**	**10 (4.5)**	**23 (5.8)**	**21 (4.1)**	**10 (2.0)**	**44 (4.9)**
白血球数減少	0 (0.0)	6 (3.4)	3 (1.4)	9 (2.3)	7 (1.4)	5 (1.0)	16 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.9)	4 (1.0)	5 (1.0)	2 (0.4)	9 (1.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)	4 (1.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (3.3)**	**15 (8.5)**	**6 (2.7)**	**21 (5.3)**	**21 (4.1)**	**13 (2.6)**	**42 (4.6)**
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	5 (0.6)
咳嗽	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.8)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.6)
湿性咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	**3 (1.7)**	**10 (5.7)**	**9 (4.1)**	**19 (4.8)**	**66 (13.0)**	**6 (1.2)**	**85 (9.4)**
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.7)
発疹	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (0.9)	5 (1.3)	36 (7.1)	3 (0.6)	41 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.9)	4 (1.0)	10 (2.0)	1 (0.2)	14 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**5 (2.8)**	**10 (4.5)**	**15 (3.8)**	**15 (3.0)**	**0 (0.0)**	**30 (3.3)**
食欲減退	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.4)	6 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.9)
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**5 (2.8)**	**3 (1.4)**	**8 (2.0)**	**10 (2.0)**	**17 (3.4)**	**18 (2.0)**
注入に伴う反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	7 (1.4)	12 (2.4)	9 (1.0)
神経系障害	**4 (2.2)**	**3 (1.7)**	**4 (1.8)**	**7 (1.8)**	**6 (1.2)**	**17 (3.4)**	**13 (1.4)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.4)	2 (0.2)
腎および尿路障害	**3 (1.7)**	**2 (1.1)**	**4 (1.8)**	**6 (1.5)**	**7 (1.4)**	**1 (0.2)**	**13 (1.4)**
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.4)	5 (1.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**2 (0.9)**	**4 (1.0)**	**13 (2.6)**	**3 (0.6)**	**17 (1.9)**
腫瘍フレア	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	10 (2.0)	0 (0.0)	13 (1.4)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**	**1 (0.5)**	**3 (0.8)**	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**6 (0.7)**
甲状腺炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] GELARC-0683C 試験ではいずれかの治験薬

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.6.1

2.1.7.3.4.2. FL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析

FL 患者を対象に NHL-007 試験、NHL-008 試験、又は GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／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の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 107 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（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%）で発現した。発現割合が 5%以上の 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（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 57.8%（479 名）で発現した。発現割合が 5%以上の PT 別の事象は「好中球減少症」（246 名、29.7%）のみであった。

Table 107: FL 患者でのレナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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 (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	R^2 併用群 (N = 177) n (%)	R^2 併用群 (N = 323) n (%)	R^2 併用群 (N = 506) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R^2 併用群 (N = 829) n (%)
レナリドミド／プラセボ[c]の休薬に至った有害事象	**38 (25.7)**	**93 (63.7)**	**86 (48.6)**	**179 (55.4)**	**300 (59.3)**	**174 (34.6)**	**479 (57.8)**
血液およびリンパ系障害	**13 (8.8)**	**60 (41.1)**	**34 (19.2)**	**94 (29.1)**	**170 (33.6)**	**70 (13.9)**	**264 (31.8)**
好中球減少症	13 (8.8)	58 (39.7)	29 (16.4)	87 (26.9)	159 (31.4)	61 (12.1)	246 (29.7)
血小板減少症	0 (0.0)	6 (4.1)	6 (3.4)	12 (3.7)	7 (1.4)	5 (1.0)	19 (2.3)
白血球減少症	3 (2.0)	8 (5.5)	2 (1.1)	10 (3.1)	5 (1.0)	8 (1.6)	15 (1.8)
貧血	0 (0.0)	5 (3.4)	4 (2.3)	9 (2.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	10 (1.2)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.7)	5 (1.5)	7 (1.4)	5 (1.0)	12 (1.4)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	**11 (7.4)**	**25 (17.1)**	**29 (16.4)**	**54 (16.7)**	**78 (15.4)**	**56 (11.1)**	**132 (15.9)**
肺炎	0 (0.0)	5 (3.4)	6 (3.4)	11 (3.4)	7 (1.4)	0 (0.0)	18 (2.2)
上気道感染	5 (3.4)	4 (2.7)	4 (2.3)	8 (2.5)	8 (1.6)	7 (1.4)	16 (1.9)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.7)	5 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	9 (1.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.2)	6 (1.2)	0 (0.0)	10 (1.2)
気管支炎	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	12 (2.4)	14 (2.8)	15 (1.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.4)
肺感染	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	7 (1.4)	4 (0.8)	10 (1.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	7 (0.8)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.4)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	6 (1.2)	6 (0.7)
胃腸障害	**1 (0.7)**	**12 (8.2)**	**12 (6.8)**	**24 (7.4)**	**26 (5.1)**	**9 (1.8)**	**50 (6.0)**
下痢	0 (0.0)	6 (4.1)	5 (2.8)	11 (3.4)	10 (2.0)	3 (0.6)	21 (2.5)
悪心	0 (0.0)	4 (2.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.8)
嘔吐	0 (0.0)	4 (2.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	9 (1.1)
消化不良	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
腹痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	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) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (4.1)**	**9 (6.2)**	**13 (7.3)**	**22 (6.8)**	**38 (7.5)**	**11 (2.2)**	**60 (7.2)**
疲労	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (2.8)	7 (2.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	9 (1.1)
発熱	3 (2.0)	3 (2.1)	2 (1.1)	5 (1.5)	12 (2.4)	6 (1.2)	17 (2.1)
無力症	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	8 (1.0)
倦怠感	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	5 (1.0)	1 (0.2)	7 (0.8)
臨床検査	**1 (0.7)**	**12 (8.2)**	**9 (5.1)**	**21 (6.5)**	**21 (4.2)**	**10 (2.0)**	**42 (5.1)**
白血球数減少	0 (0.0)	6 (4.1)	3 (1.7)	9 (2.8)	7 (1.4)	5 (1.0)	16 (1.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.1)	4 (1.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	5 (1.0)	2 (0.4)	8 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (2.7)**	**13 (8.9)**	**5 (2.8)**	**18 (5.6)**	**21 (4.2)**	**13 (2.6)**	**39 (4.7)**
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.5)
咳嗽	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.7)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.5)
湿性咳嗽	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.4)**	**9 (6.2)**	**9 (5.1)**	**18 (5.6)**	**66 (13.0)**	**6 (1.2)**	**84 (10.1)**
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.3)	5 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.7)
発疹	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.1)	5 (1.5)	36 (7.1)	3 (0.6)	41 (4.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.1)	4 (1.2)	10 (2.0)	1 (0.2)	14 (1.7)
代謝および栄養障害	**1 (0.7)**	**4 (2.7)**	**8 (4.5)**	**12 (3.7)**	**15 (3.0)**	**0 (0.0)**	**27 (3.3)**
食欲減退	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.1)	5 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.8)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.3)	5 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.7)**	**3 (2.1)**	**3 (1.7)**	**6 (1.9)**	**10 (2.0)**	**17 (3.4)**	**16 (1.9)**
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.4)	12 (2.4)	8 (1.0)
神経系障害	**3 (2.0)**	**3 (2.1)**	**3 (1.7)**	**6 (1.9)**	**6 (1.2)**	**17 (3.4)**	**12 (1.4)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.1)
腎および尿路障害	**2 (1.4)**	**2 (1.4)**	**4 (2.3)**	**6 (1.9)**	**7 (1.4)**	**1 (0.2)**	**13 (1.6)**
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.7)	5 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**2 (1.1)**	**4 (1.2)**	**13 (2.6)**	**3 (0.6)**	**17 (2.1)**
腫瘍フレア	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	10 (2.0)	0 (0.0)	13 (1.6)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**1 (0.6)**	**3 (0.9)**	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**6 (0.7)**
甲状腺炎	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)

FL = 濾胞性リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示

[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。

[c] GELARC-0683C 試験ではいずれかの治験薬

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.6.2

2.1.7.3.4.3. MZL 患者対象の NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析

MZL 患者を対象に NHL-007 試験及び NHL-008 試験の R^2 併用群を併合したレナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）を Table 108 に示す。

NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群（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 54.7%（41 名）で発現した。最も発現割合が高かった PT 別の事象は「好中球減少症」（24 名、32.0%）であった。その他の発現割合 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。

Table 108: MZL 患者でのレナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象の発現状況（いずれかの群での PT の発現割合 1%以上及び 2 名以上に発現）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験の併合解析］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	治療歴を有する MZL			
	NHL-007		NHL-008	2 試験併合
	Rit 単独群 (N = 32) n (%)	R^2 併用群 (N = 30) n (%)	R^2 併用群 (N = 45) n (%)	R^2 併用群 (N = 75) n (%)
レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象	**9 (28.1)**	**19 (63.3)**	**22 (48.9)**	**41 (54.7)**
血液およびリンパ系障害	**5 (15.6)**	**11 (36.7)**	**15 (33.3)**	**26 (34.7)**
好中球減少症	5 (15.6)	11 (36.7)	13 (28.9)	24 (32.0)
血小板減少症	1 (3.1)	2 (6.7)	4 (8.9)	6 (8.0)
白血球減少症	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
感染症および寄生虫症	**6 (18.8)**	**4 (13.3)**	**2 (4.4)**	**6 (8.0)**
上気道感染	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
肺炎	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.9.6.3

2.1.7.4. 有害事象の時期別発現状況

2.1.7.4.1. NHL-007 試験の R^2 併用群での有害事象の時期別発現状況

NHL-007 試験の R^2 併用群での有害事象の 3 ヵ月ごとの時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）を Table 109 に示す。NHL-007 試験の R^2 併用群での有害事象発現割合は、投与開始後 3 ヵ月以内が最も高かった。PT 別の事象でも、いずれも投与開始後 3 ヵ月以内での発現割合が最も高く、その後大きく上昇することはなかった。

Table 109: 有害事象の時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験の R^2 併用群］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N = 176) n (%)	> 3-6 ヵ月 (N = 162) n (%)	> 6-9 ヵ月 (N = 150) n (%)	> 9-12 ヵ月 (N = 132) n (%)	> 12-15 ヵ月 (N = 14) n (%)	> 15 ヵ月 (N = 1) n (%)	全体 (N = 176) n (%)
有害事象	**170 (96.6)**	**124 (76.5)**	**95 (63.3)**	**68 (51.5)**	**4 (28.6)**	**0 (0.0)**	**174 (98.9)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N = 176) n (%)	> 3-6 ヵ月 (N = 162) n (%)	> 6-9 ヵ月 (N = 150) n (%)	> 9-12 ヵ月 (N = 132) n (%)	> 12-15 ヵ月 (N = 14) n (%)	> 15 ヵ月 (N = 1) n (%)	全体 (N = 176) n (%)
血液およびリンパ系障害	**81 (46.0)**	**35 (21.6)**	**21 (14.0)**	**13 (9.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**118 (67.0)**
好中球減少症	60 (34.1)	25 (15.4)	9 (6.0)	8 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (58.0)
白血球減少症	19 (10.8)	9 (5.6)	6 (4.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (20.5)
貧血	21 (11.9)	1 (0.6)	4 (2.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (15.9)
血小板減少症	16 (9.1)	5 (3.1)	3 (2.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (14.8)
胃腸障害	**92 (52.3)**	**35 (21.6)**	**20 (13.3)**	**19 (14.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**115 (65.3)**
下痢	28 (15.9)	16 (9.9)	4 (2.7)	7 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (31.3)
便秘	39 (22.2)	5 (3.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (26.1)
腹痛	12 (6.8)	5 (3.1)	4 (2.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (12.5)
悪心	16 (9.1)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (11.4)
感染症および寄生虫症	**66 (37.5)**	**44 (27.2)**	**38 (25.3)**	**31 (23.5)**	**2 (14.3)**	**0 (0.0)**	**110 (62.5)**
上気道感染	13 (7.4)	10 (6.2)	6 (4.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**80 (45.5)**	**21 (13.0)**	**13 (8.7)**	**7 (5.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**98 (55.7)**
疲労	31 (17.6)	6 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (21.6)
発熱	25 (14.2)	5 (3.1)	5 (3.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (21.0)
無力症	19 (10.8)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (13.6)
末梢性浮腫	10 (5.7)	5 (3.1)	4 (2.7)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (13.1)
皮膚および皮下組織障害	**81 (46.0)**	**21 (13.0)**	**7 (4.7)**	**2 (1.5)**	**1 (7.1)**	**0 (0.0)**	**89 (50.6)**
そう痒症	18 (10.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (11.9)
発疹	14 (8.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (10.8)
筋骨格系および結合組織障害	**50 (28.4)**	**19 (11.7)**	**17 (11.3)**	**10 (7.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**73 (41.5)**
筋痙縮	18 (10.2)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (13.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**54 (30.7)**	**21 (13.0)**	**16 (10.7)**	**7 (5.3)**	**1 (7.1)**	**0 (0.0)**	**73 (41.5)**
咳嗽	19 (10.8)	10 (6.2)	9 (6.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (22.7)
呼吸困難	12 (6.8)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (10.8)
臨床検査	**47 (26.7)**	**9 (5.6)**	**16 (10.7)**	**8 (6.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**60 (34.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (8.5)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (10.2)
代謝および栄養障害	**43 (24.4)**	**7 (4.3)**	**11 (7.3)**	**11 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**58 (33.0)**
食欲減退	15 (8.5)	2 (1.2)	2 (1.3)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (13.1)
神経系障害	**41 (23.3)**	**14 (8.6)**	**7 (4.7)**	**8 (6.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**58 (33.0)**
頭痛	17 (9.7)	5 (3.1)	1 (0.7)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (14.8)
傷害、中毒および処置合併症	**28 (15.9)**	**10 (6.2)**	**3 (2.0)**	**2 (1.5)**	**1 (7.1)**	**0 (0.0)**	**42 (23.9)**
注入に伴う反応	26 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (14.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**20 (11.4)**	**3 (1.9)**	**2 (1.3)**	**2 (1.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**26 (14.8)**
腫瘍フレア	18 (10.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (10.8)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J15

2.1.7.4.2. NHL-007 試験、NHL-008 試験及び、GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群での有害事象の時期別発現状況

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群での有害事象の 3 ヵ月ごとの時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）を Table 110 に示す。3 試験併合 R^2 併用群での有害事象発現割合は、投与開始後 3 ヵ月以内が最も高かった。PT 別の事象でも、ほとんどの事象は投与開始後 3 ヵ月以内での発現割合が最も高く、その後大きく上昇することはなかった。

Table 110: 有害事象の時期別発現状況（全体での PT の発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N = 905) n (%)	> 3-6 ヵ月 (N = 816) n (%)	> 6-9 ヵ月 (N = 716) n (%)	> 9-12 ヵ月 (N = 646) n (%)	> 12-15 ヵ月 (N = 420) n (%)	> 15 ヵ月 (N = 392) n (%)	全体 (N = 905) n (%)
有害事象	**868 (95.9)**	**574 (70.3)**	**423 (59.1)**	**351 (54.3)**	**218 (51.9)**	**279 (71.2)**	**897 (99.1)**
胃腸障害	**498 (55.0)**	**179 (21.9)**	**98 (13.7)**	**87 (13.5)**	**55 (13.1)**	**63 (16.1)**	**634 (70.1)**
下痢	166 (18.3)	62 (7.6)	29 (4.1)	30 (4.6)	20 (4.8)	9 (2.3)	316 (34.9)
便秘	230 (25.4)	33 (4.0)	14 (2.0)	3 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)	286 (31.6)
悪心	154 (17.0)	15 (1.8)	5 (0.7)	7 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.5)	184 (20.3)
腹痛	77 (8.5)	16 (2.0)	13 (1.8)	12 (1.9)	3 (0.7)	10 (2.6)	131 (14.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**470 (51.9)**	**106 (13.0)**	**66 (9.2)**	**56 (8.7)**	**26 (6.2)**	**49 (12.5)**	**600 (66.3)**
疲労	214 (23.6)	20 (2.5)	14 (2.0)	5 (0.8)	5 (1.2)	4 (1.0)	262 (29.0)
無力症	108 (11.9)	28 (3.4)	13 (1.8)	16 (2.5)	4 (1.0)	11 (2.8)	180 (19.9)
発熱	111 (12.3)	13 (1.6)	8 (1.1)	10 (1.5)	3 (0.7)	9 (2.3)	154 (17.0)
末梢性浮腫	79 (8.7)	19 (2.3)	10 (1.4)	13 (2.0)	6 (1.4)	7 (1.8)	134 (14.8)
感染症および寄生虫症	**298 (32.9)**	**179 (21.9)**	**150 (20.9)**	**137 (21.2)**	**76 (18.1)**	**138 (35.2)**	**587 (64.9)**
上気道感染	43 (4.8)	27 (3.3)	16 (2.2)	12 (1.9)	4 (1.0)	4 (1.0)	106 (11.7)
気管支炎	25 (2.8)	18 (2.2)	15 (2.1)	14 (2.2)	11 (2.6)	21 (5.4)	104 (11.5)
上咽頭炎	24 (2.7)	21 (2.6)	14 (2.0)	17 (2.6)	8 (1.9)	20 (5.1)	104 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	**466 (51.5)**	**101 (12.4)**	**53 (7.4)**	**34 (5.3)**	**25 (6.0)**	**31 (7.9)**	**551 (60.9)**
発疹	167 (18.5)	21 (2.6)	6 (0.8)	3 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	202 (22.3)
そう痒症	117 (12.9)	8 (1.0)	6 (0.8)	5 (0.8)	6 (1.4)	3 (0.8)	145 (16.0)
血液およびリンパ系障害	**311 (34.4)**	**133 (16.3)**	**56 (7.8)**	**29 (4.5)**	**12 (2.9)**	**10 (2.6)**	**465 (51.4)**
好中球減少症	229 (25.3)	94 (11.5)	36 (5.0)	16 (2.5)	8 (1.9)	5 (1.3)	388 (42.9)
貧血	75 (8.3)	8 (1.0)	7 (1.0)	6 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	99 (10.9)
血小板減少症	69 (7.6)	11 (1.3)	5 (0.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	91 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害	**284 (31.4)**	**103 (12.6)**	**83 (11.6)**	**62 (9.6)**	**40 (9.5)**	**62 (15.8)**	**461 (50.9)**
背部痛	49 (5.4)	22 (2.7)	16 (2.2)	10 (1.5)	4 (1.0)	16 (4.1)	117 (12.9)
筋痙縮	70 (7.7)	13 (1.6)	7 (1.0)	11 (1.7)	5 (1.2)	8 (2.0)	114 (12.6)
関節痛	60 (6.6)	15 (1.8)	11 (1.5)	12 (1.9)	8 (1.9)	6 (1.5)	112 (12.4)
筋肉痛	56 (6.2)	13 (1.6)	9 (1.3)	5 (0.8)	5 (1.2)	5 (1.3)	93 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**262 (29.0)**	**96 (11.8)**	**56 (7.8)**	**38 (5.9)**	**23 (5.5)**	**51 (13.0)**	**405 (44.8)**
咳嗽	86 (9.5)	33 (4.0)	20 (2.8)	13 (2.0)	9 (2.1)	22 (5.6)	183 (20.2)
呼吸困難	78 (8.6)	10 (1.2)	6 (0.8)	3 (0.5)	3 (0.7)	5 (1.3)	105 (11.6)
神経系障害	**252 (27.8)**	**90 (11.0)**	**47 (6.6)**	**38 (5.9)**	**20 (4.8)**	**44 (11.2)**	**374 (41.3)**
頭痛	74 (8.2)	16 (2.0)	13 (1.8)	8 (1.2)	6 (1.4)	11 (2.8)	128 (14.1)
傷害、中毒および処置合併症	**141 (15.6)**	**24 (2.9)**	**18 (2.5)**	**12 (1.9)**	**8 (1.9)**	**26 (6.6)**	**214 (23.6)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N = 905) n (%)	> 3-6 ヵ月 (N = 816) n (%)	> 6-9 ヵ月 (N = 716) n (%)	> 9-12 ヵ月 (N = 646) n (%)	> 12-15 ヵ月 (N = 420) n (%)	> 15 ヵ月 (N = 392) n (%)	全体 (N = 905) n (%)
注入に伴う反応	119 (13.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	121 (13.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J30

2.1.8. 器官別又は症候群別有害事象の解析

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。これらの注目すべき有害事象の検索には、MedDRA version 21.0 の SMQ 又は MedDRA 階層用語（HLT 及び PT）を用いることとし、その定義は 8.1 項の Table 152 に示した。注目すべき有害事象の評価は NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験で実施することとした。

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、2.1.9 項に要約した。

2.1.8.1. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべき有害事象

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有害事象を Table 111 に示し、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験の日本人患者での注目すべき有害事象を Table 112 に示す。また、原疾患別の FL 患者を対象とした注目すべき有害事象を Table 113 に、MZL 患者を対象とした注目すべき有害事象を Table 114 に示す。

Table 111: 注目すべき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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**146 (81.1)**	**169 (96.0)**	**204 (91.9)**	**373 (93.7)**	**491 (96.8)**	**468 (93.0)**	**864 (95.5)**
感染症	88 (48.9)	110 (62.5)	109 (49.1)	219 (55.0)	368 (72.6)	341 (67.8)	587 (64.9)
好中球減少症	41 (22.8)	102 (58.0)	84 (37.8)	186 (46.7)	205 (40.4)	194 (38.6)	391 (43.2)
皮膚反応	21 (11.7)	57 (32.4)	79 (35.6)	136 (34.2)	220 (43.4)	122 (24.3)	356 (39.3)
下痢	41 (22.8)	55 (31.3)	74 (33.3)	129 (32.4)	188 (37.1)	95 (18.9)	317 (35.0)
便秘	25 (13.9)	46 (26.1)	62 (27.9)	108 (27.1)	178 (35.1)	167 (33.2)	286 (31.6)
肝障害	20 (11.1)	36 (20.5)	27 (12.2)	63 (15.8)	43 (8.5)	29 (5.8)	106 (11.7)
血小板減少症	8 (4.4)	26 (14.8)	32 (14.4)	58 (14.6)	20 (3.9)	26 (5.2)	78 (8.6)
出血	20 (11.1)	16 (9.1)	25 (11.3)	41 (10.3)	71 (14.0)	33 (6.6)	112 (12.4)
不整脈	15 (8.3)	18 (10.2)	18 (8.1)	36 (9.0)	35 (6.9)	43 (8.5)	71 (7.8)
末梢性ニューロパチー	7 (3.9)	13 (7.4)	23 (10.4)	36 (9.0)	58 (11.4)	112 (22.3)	94 (10.4)

注目すべき有害事象	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 (%)
腎不全	7 (3.9)	12 (6.8)	19 (8.6)	31 (7.8)	19 (3.7)	11 (2.2)	50 (5.5)
腫瘍フレア反応	1 (0.6)	19 (10.8)	9 (4.1)	28 (7.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	56 (6.2)
過敏症	4 (2.2)	4 (2.3)	12 (5.4)	16 (4.0)	37 (7.3)	24 (4.8)	53 (5.9)
静脈血栓塞栓症	3 (1.7)	6 (3.4)	5 (2.3)	11 (2.8)	17 (3.4)	17 (3.4)	28 (3.1)
血管浮腫	3 (1.7)	4 (2.3)	6 (2.7)	10 (2.5)	12 (2.4)	5 (1.0)	22 (2.4)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	2 (1.1)	1 (0.6)	7 (3.2)	8 (2.0)	11 (2.2)	7 (1.4)	19 (2.1)
混合型血栓塞栓症	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (0.9)	5 (1.3)	9 (1.8)	9 (1.8)	14 (1.5)
動脈血栓塞栓症	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	8 (1.6)	4 (0.8)	12 (1.3)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	7 (1.4)	5 (1.0)	10 (1.1)
心不全	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	7 (1.4)	2 (0.4)	9 (1.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	9 (1.8)	5 (1.0)	10 (1.1)
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；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.10.1

Table 112: 日本人集団での注目すべき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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**16 (88.9)**	**18 (100.0)**	**20 (100.0)**	**14 (100.0)**
感染症	11 (61.1)	14 (77.8)	16 (80.0)	9 (64.3)
皮膚反応	3 (16.7)	13 (72.2)	18 (90.0)	10 (71.4)
好中球減少症	6 (33.3)	11 (61.1)	14 (70.0)	14 (100.0)
便秘	2 (11.1)	10 (55.6)	12 (60.0)	10 (71.4)
下痢	0 (0.0)	7 (38.9)	3 (15.0)	3 (21.4)
肝障害	1 (5.6)	7 (38.9)	6 (30.0)	8 (57.1)
不整脈	0 (0.0)	5 (27.8)	1 (5.0)	1 (7.1)
末梢性ニューロパチー	4 (22.2)	5 (27.8)	4 (20.0)	8 (57.1)
血小板減少症	2 (11.1)	5 (27.8)	0 (0.0)	1 (7.1)
腎不全	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (10.0)	0 (0.0)
出血	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (20.0)	1 (7.1)
静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
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)
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J33

Table 113: FL 患者での注目すべき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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**117 (79.1)**	**142 (97.3)**	**160 (90.4)**	**302 (93.5)**	**490 (96.8)**	**468 (93.0)**	**792 (95.5)**
感染症	68 (45.9)	92 (63.0)	90 (50.8)	182 (56.3)	367 (72.5)	341 (67.8)	549 (66.2)
好中球減少症	33 (22.3)	85 (58.2)	60 (33.9)	145 (44.9)	204 (40.3)	194 (38.6)	349 (42.1)
皮膚反応	17 (11.5)	50 (34.2)	63 (35.6)	113 (35.0)	220 (43.5)	122 (24.3)	333 (40.2)
下痢	33 (22.3)	45 (30.8)	60 (33.9)	105 (32.5)	187 (37.0)	95 (18.9)	292 (35.2)
便秘	18 (12.2)	32 (21.9)	51 (28.8)	83 (25.7)	178 (35.2)	167 (33.2)	261 (31.5)
肝障害	17 (11.5)	32 (21.9)	20 (11.3)	52 (16.1)	43 (8.5)	29 (5.8)	95 (11.5)
血小板減少症	4 (2.7)	23 (15.8)	21 (11.9)	44 (13.6)	20 (4.0)	26 (5.2)	64 (7.7)
出血	15 (10.1)	14 (9.6)	23 (13.0)	37 (11.5)	71 (14.0)	33 (6.6)	108 (13.0)
不整脈	13 (8.8)	17 (11.6)	12 (6.8)	29 (9.0)	35 (6.9)	43 (8.5)	64 (7.7)
末梢性ニューロパチー	6 (4.1)	12 (8.2)	17 (9.6)	29 (9.0)	58 (11.5)	112 (22.3)	87 (10.5)
腎不全	4 (2.7)	10 (6.8)	17 (9.6)	27 (8.4)	19 (3.8)	11 (2.2)	46 (5.5)
腫瘍フレア反応	1 (0.7)	19 (13.0)	7 (4.0)	26 (8.0)	28 (5.5)	1 (0.2)	54 (6.5)
過敏症	3 (2.0)	1 (0.7)	10 (5.6)	11 (3.4)	37 (7.3)	24 (4.8)	48 (5.8)
静脈血栓塞栓症	3 (2.0)	6 (4.1)	4 (2.3)	10 (3.1)	17 (3.4)	17 (3.4)	27 (3.3)
血管浮腫	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (2.8)	8 (2.5)	12 (2.4)	5 (1.0)	20 (2.4)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	2 (1.4)	1 (0.7)	7 (4.0)	8 (2.5)	11 (2.2)	7 (1.4)	19 (2.3)
混合型血栓塞栓症	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.1)	5 (1.5)	9 (1.8)	9 (1.8)	14 (1.7)
動脈血栓塞栓症	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	8 (1.6)	4 (0.8)	12 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	7 (1.4)	5 (1.0)	10 (1.2)
心不全	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.4)	2 (0.4)	8 (1.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	9 (1.8)	5 (1.0)	10 (1.2)
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
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.10.2

Table 114: MZL 患者での注目すべき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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**29 (90.6)**	**27 (90.0)**	**44 (97.8)**	**71 (94.7)**
好中球減少症	8 (25.0)	17 (56.7)	24 (53.3)	41 (54.7)
感染症	20 (62.5)	18 (60.0)	19 (42.2)	37 (49.3)
便秘	7 (21.9)	14 (46.7)	11 (24.4)	25 (33.3)

注目すべき有害事象	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 (%)
下痢	8 (25.0)	10 (33.3)	14 (31.1)	24 (32.0)
皮膚反応	4 (12.5)	7 (23.3)	16 (35.6)	23 (30.7)
血小板減少症	4 (12.5)	3 (10.0)	11 (24.4)	14 (18.7)
肝障害	3 (9.4)	4 (13.3)	7 (15.6)	11 (14.7)
不整脈	2 (6.3)	1 (3.3)	6 (13.3)	7 (9.3)
末梢性ニューロパチー	1 (3.1)	1 (3.3)	6 (13.3)	7 (9.3)
過敏症	1 (3.1)	3 (10.0)	2 (4.4)	5 (6.7)
出血	5 (15.6)	2 (6.7)	2 (4.4)	4 (5.3)
腎不全	3 (9.4)	2 (6.7)	2 (4.4)	4 (5.3)
血管浮腫	1 (3.1)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)
心不全	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
動脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	1 (3.1)	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)
催奇形性	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)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.10.3

2.1.8.2. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象

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 の有害事象を Table 115 に示し、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験の日本人患者での注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象を Table 116 に示す。また、原疾患別の FL 患者を対象とした注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象を Table 117 に、MZL 患者を対象とした注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象を Table 118 に示す。

Table 115: 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］

注目すべき有害事象 [a]	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 (%)
注目すべき有害事象	**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)

注目すべき有害事象 [a]	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 (%)
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)
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；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 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 116: 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］

注目すべき有害事象 [a]	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)

注目すべき有害事象 [a]	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 (%)
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)
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 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

Table 117: FL 患者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、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］

注目すべき有害事象 [a]	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) [b] n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)	R² 併用群 (N = 829) n (%)
注目すべき有害事象	**36 (24.3)**	**91 (62.3)**	**82 (46.3)**	**173 (53.6)**	**283 (55.9)**	**220 (43.7)**	**456 (55.0)**
好中球減少症	19 (12.8)	74 (50.7)	53 (29.9)	127 (39.3)	199 (39.3)	179 (35.6)	326 (39.3)
感染症	7 (4.7)	22 (15.1)	23 (13.0)	45 (13.9)	48 (9.5)	36 (7.2)	93 (11.2)
下痢	0 (0.0)	5 (3.4)	6 (3.4)	11 (3.4)	10 (2.0)	6 (1.2)	21 (2.5)
腎不全	1 (0.7)	2 (1.4)	9 (5.1)	11 (3.4)	7 (1.4)	4 (0.8)	18 (2.2)
皮膚反応	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (3.4)	10 (3.1)	36 (7.1)	5 (1.0)	46 (5.5)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (1.4)	6 (3.4)	8 (2.5)	11 (2.2)	10 (2.0)	19 (2.3)
不整脈	2 (1.4)	4 (2.7)	3 (1.7)	7 (2.2)	11 (2.2)	4 (0.8)	18 (2.2)
静脈血栓塞栓症	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	6 (1.2)	5 (1.0)	11 (1.3)
肝障害	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.2)	16 (3.2)	6 (1.2)	20 (2.4)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.2)	7 (1.4)	2 (0.4)	11 (1.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.2)	5 (1.0)	3 (0.4)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.4)	5 (1.0)	4 (0.5)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
動脈血栓塞栓症	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	6 (1.2)	1 (0.2)	7 (0.8)
出血	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.4)	2 (0.4)	8 (1.0)
過敏症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	8 (1.6)	1 (0.2)	9 (1.1)
混合型血栓塞栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.5)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	1 (0.7)	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 (0.6)	1 (0.3)	6 (1.2)	3 (0.6)	7 (0.8)
心不全	1 (0.7)	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

[a] 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。
[b] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.11.2

Table 118: MZL 患者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、NHL-008 試験］

注目すべき有害事象 [a]	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 (%)
注目すべき有害事象	**9 (28.1)**	**16 (53.3)**	**31 (68.9)**	**47 (62.7)**
好中球減少症	5 (15.6)	14 (46.7)	18 (40.0)	32 (42.7)
血小板減少症	2 (6.3)	2 (6.7)	7 (15.6)	9 (12.0)
感染症	5 (15.6)	4 (13.3)	4 (8.9)	8 (10.7)
肝障害	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (6.7)	5 (6.7)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (4.4)	3 (4.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
腎不全	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
動脈血栓塞栓症	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)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	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)
催奇形性	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)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 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 1.5.11.3

2.1.8.3. NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験での注目すべき重篤な有害事象

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重篤な有害事象を Table 119 に示し、NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験の日本人患者での注目すべき重篤な有害事象を Table 120 に示す。また、原疾患別の FL 患者を対象とした注目すべき重篤な有害事象を Table 121 に、MZL 患者を対象とした注目すべき重篤な有害事象を Table 122 に示す。

Table 119: 注目すべき重篤な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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**17 (9.4)**	**30 (17.0)**	**45 (20.3)**	**75 (18.8)**	**113 (22.3)**	**79 (15.7)**	**188 (20.8)**
感染症	10 (5.6)	17 (9.7)	24 (10.8)	41 (10.3)	43 (8.5)	33 (6.6)	84 (9.3)
好中球減少症	0 (0.0)	8 (4.5)	11 (5.0)	19 (4.8)	13 (2.6)	27 (5.4)	32 (3.5)
腎不全	0 (0.0)	2 (1.1)	8 (3.6)	10 (2.5)	8 (1.6)	4 (0.8)	18 (2.0)
不整脈	3 (1.7)	4 (2.3)	4 (1.8)	8 (2.0)	8 (1.6)	6 (1.2)	16 (1.8)
静脈血栓塞栓症	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)	9 (1.8)	4 (0.8)	15 (1.7)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.8)	5 (1.3)	9 (1.8)	5 (1.0)	14 (1.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	6 (1.2)	2 (0.4)	10 (1.1)
下痢	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.8)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
動脈血栓塞栓症	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	8 (1.6)	4 (0.8)	10 (1.1)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	19 (3.7)	1 (0.2)	21 (2.3)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.6)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.7)
出血	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	5 (1.0)	2 (0.4)	6 (0.7)
心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.6)
混合型血栓塞栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J34

Table 120: 日本人集団での注目すべき重篤な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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**0 (0.0)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**	**3 (21.4)**
不整脈	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
好中球減少症	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)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注目すべき有害事象	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 (%)
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)
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J37

Table 121: FL 患者での注目すべき重篤な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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**12 (8.1)**	**24 (16.4)**	**34 (19.2)**	**58 (18.0)**	**113 (22.3)**	**79 (15.7)**	**171 (20.6)**
感染症	5 (3.4)	14 (9.6)	20 (11.3)	34 (10.5)	43 (8.5)	33 (6.6)	77 (9.3)
好中球減少症	0 (0.0)	6 (4.1)	9 (5.1)	15 (4.6)	13 (2.6)	27 (5.4)	28 (3.4)
腎不全	0 (0.0)	2 (1.4)	7 (4.0)	9 (2.8)	8 (1.6)	4 (0.8)	17 (2.1)
不整脈	3 (2.0)	4 (2.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	8 (1.6)	6 (1.2)	13 (1.6)
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.3)	5 (1.5)	9 (1.8)	5 (1.0)	14 (1.7)
静脈血栓塞栓症	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	9 (1.8)	4 (0.8)	14 (1.7)
動脈血栓塞栓症	4 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	8 (1.6)	4 (0.8)	10 (1.2)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	19 (3.8)	1 (0.2)	21 (2.5)
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.6)	6 (0.7)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.6)	6 (1.2)	2 (0.4)	8 (1.0)
腫瘍フレア反応	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.7)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
出血	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.0)	2 (0.4)	6 (0.7)
混合型血栓塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.5)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.5)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)
間質性肺疾患／肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.4)

注目すべき有害事象	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 (%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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
[a] 安全性解析対象集団（507 名）の 1 名で治験責任医師による FL の確定診断が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J35

Table 122: MZL 患者での注目すべき重篤な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］

注目すべき有害事象	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 (%)
注目すべき有害事象	**5 (15.6)**	**6 (20.0)**	**11 (24.4)**	**17 (22.7)**
感染症	5 (15.6)	3 (10.0)	4 (8.9)	7 (9.3)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (4.4)	4 (5.3)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.7)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.7)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
心不全	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	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)
動脈血栓塞栓症	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)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患／肺臓炎	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)
催奇形性	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)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MZL = 辺縁帯リンパ腫
Source: 5.3.5.3.3 項 J-ISS Table J36

2.1.8.4. 注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況

2.1.8.4.1. 好中球減少症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、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」の発現状況を Table 123 に示す。

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 R^2 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 R^2 併用群で 39.9%（159/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 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 R^2 併用群で 39.7%（359/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」のうち、R^2 併用群での主な PT 別の事象は好中球減少症（NHL-007 試験の R^2 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 R^2 併用群で 39.4%［157/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 38.3%［194/507 名］、Rit 対照群で 33.2%［167/503 名］、3 試験併合 R^2 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 R^2 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 R^2 併用群で 3.0%［12/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 2.2%［11/507 名］、Rit 対照群で 6.0%［30/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 2.5%［23/905 名］）。

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 R^2 併用群で 31.8%（28/88 名）、Rit 単独群で 20.8%（5/24 名）であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.1.5）。また、グレード 3 又は 4 の感染症を併発した患者の割合は R^2 併用群で 9.1%（8/88 名）であったが（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.1.5）、グレード 3 又は 4 の好中球減少症のために治験薬の投与中止に至った患者は R^2 併用群で 5 名（2.8%）のみであった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.3.1）。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、Rit 単独群で 12.1 週であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.1.2）。また、回復までの期間の中央値は R^2 併用群、Rit 単独群ともに 9.0 日であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.1.3）。NHL-007 試験の R^2 併用群で発現した好中球減少症は増殖因子の使用（35.8%、63/176 名）、治験薬の休薬（39.2%、69/176 名）又は減量（18.2%、32/176 名）により管理可能であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.1.7.4、Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.4.2.1）。

Table 123: グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
好中球減少症	23 (12.8)	88 (50.0)	69 (31.1)	157 (39.4)	194 (38.3)	167 (33.2)	351 (38.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	11 (2.2)	30 (6.0)	23 (2.5)
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.2. 感染症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、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」の発現状況（NHL-007 試験、NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群での PT の発現割合 1%以上）を Table 124 に示す。

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 R^2 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 R^2 併用群で 13.3%（53/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 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 R^2 併用群で 11.2%（101/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「感染症」のうち、R^2 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の事象は肺炎（NHL-007 試験の R^2 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 R^2 併用群で 2.5%［10/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.6%［8/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 2.0%［18/905 名］）であった。

Table 124: グレード 3 又は 4 の「感染症」の発現状況（NHL-007 試験、NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群での PT の発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「感染症」	**12 (6.7)**	**26 (14.8)**	**27 (12.2)**	**53 (13.3)**	**48 (9.5)**	**36 (7.2)**	**101 (11.2)**
肺炎	4 (2.2)	6 (3.4)	4 (1.8)	10 (2.5)	8 (1.6)	3 (0.6)	18 (2.0)
敗血症	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.4)	6 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.9)
肺感染	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (0.9)	4 (1.0)	5 (1.0)	4 (0.8)	9 (1.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.9)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.3. 皮膚反応

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、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」の発現状況を Table 125 に示す。

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 R^2 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 R^2 併用群で 3.3%（13/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 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 R^2 併用群で 5.4%（49/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「皮膚反応」のうち、R^2 併用群での主な PT 別の事象は発疹（NHL-007 試験の R^2 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 R^2 併用群で 0.8%［3/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 3.9%［20/507 名］、Rit 対照群で 0.2%［1/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 2.5%［23/905 名］）であった。

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 R^2 併用群及び Rit 単独群ともに 3 週間以内であり（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.2.1）、回復までの期間の中央値は R^2 併用群で 16.0 日、Rit 単独群で 6.5 日であった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.2.2）。R^2 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）でステロイドの局所又は全身投与などの治療が行われた（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.2.3）。また、R^2 併用群で注目すべき「皮膚反応」を発現した患者でレナリドミドの休薬、減量に至った割合はそれぞれ 10.5%（6/57 名）、5.3%（3/57 名）に認められ、R^2 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（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.4.2.4）。

Table 125: グレード 3 又は 4 の「皮膚反応」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
発疹	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	20 (3.9)	1 (0.2)	23 (2.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	6 (1.2)	1 (0.2)	9 (1.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.4)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.3)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.3)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.4. 下痢

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「下痢」の発現状況を Table 126 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「下痢」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 2.8%（5/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 3.2%（7/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 3.0%（12/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 2.0%（10/507 名）、Rit 対照群で 1.2%（6/503 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 2.4%（22/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「下痢」に該当する PT 別の事象は下痢（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「下痢」と同一）であった。

NHL-007 試験の R^2 併用群で下痢によるレナリドミドの休薬、減量に至った割合はそれぞれ 3.4%（6/176 名）、0.6%（1/176 名）であるが、投与中止に至った患者はいなかった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.4.2.1、Table 14.3.2.4.3.1）。

Table 126: グレード 3 又は 4 の「下痢」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「下痢」	**0 (0.0)**	**5 (2.8)**	**7 (3.2)**	**12 (3.0)**	**10 (2.0)**	**6 (1.2)**	**22 (2.4)**
下痢	0 (0.0)	5 (2.8)	7 (3.2)	12 (3.0)	10 (2.0)	6 (1.2)	22 (2.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.5. 便秘

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「便秘」の発現状況を Table 127 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「便秘」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 1.4%（3/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.8%（3/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.2%（1/507 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 R^2 併用群で 0.4%（4/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「便秘」に該当する PT 別の事象は便秘（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「便秘」と同一）であった。

Table 127: グレード 3 又は 4 の「便秘」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「便秘」	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (1.4)**	**3 (0.8)**	**1 (0.2)**	**5 (1.0)**	**4 (0.4)**
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.0)	4 (0.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.6. 肝障害

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「肝障害」の発現状況を Table 128 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「肝障害」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 2.8%（5/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 1.8%（4/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 2.3%（9/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 3.2%（16/507 名）、Rit 対照群で 1.2%（6/503 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 2.8%（25/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「肝障害」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 2%未満であり、R^2 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（NHL-007 試験の R^2 併用群で 1.7%［3/176 名］、Rit 単独群で 0.6%［1/180 名］、NHL-008 試験で 1.4%［3/222 名］、2 試験併合 R^2 併用群で 1.5%［6/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.2%［6/507 名］、Rit 対照群で 0.4%［2/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 1.3%［12/905 名］）であった。

Table 128: グレード 3 又は 4 の「肝障害」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「肝障害」	**1 (0.6)**	**5 (2.8)**	**4 (1.8)**	**9 (2.3)**	**16 (3.2)**	**6 (1.2)**	**25 (2.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.4)	6 (1.5)	6 (1.2)	2 (0.4)	12 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肝細胞損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.3)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.7. 血小板減少症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「血小板減少症」の発現状況を Table 129 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「血小板減少症」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 2.3%（4/176 名）、Rit 単独群で 1.1%（2/180 名）、NHL-008 試験で 5.9%（13/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 4.3%（17/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 2.2%（11/507 名）、Rit 対照群で 2.0%（10/503 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 3.1%（28/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「血小板減少症」に該当する PT 別の事象は血小板減少症（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「血小板減少症」と同一）であった。

Table 129: グレード 3 又は 4 の「血小板減少症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
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)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.8. 出血

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「出血」の発現状況を Table 130 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「出血」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 1.7%（3/180 名）、NHL-008 試験で 0.5%（1/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.3%（1/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.4%（7/507 名）、Rit 対照群で 0.4%（2/503 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 0.9%（8/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「出血」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

GELARC-0683C 試験では治験実施計画書の規定に基づいて R^2 併用群の患者では Rit 対照群と比べて抗凝固薬又は抗血小板薬を投与される割合が高かった（R^2 併用群で 78.2%、Rit 対照群で 28.0%）（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table P14.4.17）。

Table 130: グレード 3 又は 4 の「出血」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「出血」	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**7 (1.4)**	**2 (0.4)**	**8 (0.9)**
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
出血性びらん性胃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血胸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管性紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.9. 不整脈

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「不整脈」の発現状況を Table 131 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「不整脈」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 2.3%（4/176 名）、Rit 単独群で 1.1%（2/180 名）、NHL-008 試験で 2.7%（6/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 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 2.2%（11/507 名）、Rit 対照群で 0.8%（4/503 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 2.3%（21/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「不整脈」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 2%未満であり、R² 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の有害事象は失神（NHL-007 試験の R² 併用群で 1.1%［2/176 名］、Rit 単独群で 1.1%［2/180 名］、NHL-008 試験で 1.4%［3/222 名］、2 試験併合 R² 併用群で 1.3%［5/398 名］、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 1.0%［5/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R² 併用群で 1.1%［10/905 名］）であった。

Table 131: グレード 3 又は 4 の「不整脈」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「不整脈」	**2 (1.1)**	**4 (2.3)**	**6 (2.7)**	**10 (2.5)**	**11 (2.2)**	**4 (0.8)**	**21 (2.3)**
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.4)	5 (1.3)	5 (1.0)	3 (0.6)	10 (1.1)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.7)
上室性頻脈	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
完全房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブルガダ症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.10. 末梢性ニューロパチー

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「末梢性ニューロパチー」の発現状況を Table 132 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「末梢性ニューロパチー」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 0.6%（1/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 1.4%（3/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で 1.0%（4/398 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 0.4%（2/507 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 0.7%（6/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「末梢性ニューロパチー」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であり、R² 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の事象は末梢性ニューロパチー（NHL-007 試験の R² 併用群で 0.6%［1/176 名］、Rit 単独群で 0.0%［0/180 名］、NHL-008 試験で 0.9%［2/222 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 0.2%［1/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R² 併用群で 0.4%［4/905 名］）であった。

Table 132: グレード 3 又は 4 の「末梢性ニューロパチー」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.11. 腎不全

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腎不全」の発現状況を Table 133 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腎不全」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 1.1%（2/176 名）、Rit 単独群で 1.1%（2/180 名）、NHL-008 試験で 4.5%（10/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 3.0%（12/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.4%（7/507 名）、Rit 対照群で 0.8%（4/503 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 2.1%（19/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「腎不全」のうち、主な PT 別の事象は急性腎障害（NHL-007 試験の R^2 併用群で 1.1%［2/176 名］、Rit 単独群で 0.0%［0/180 名］、NHL-008 試験で 2.7%［6/222 名］、2 試験併合 R^2 併用群で 2.0%［8/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.4%［2/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 1.1%［10/905 名］）であった。

Table 133: グレード 3 又は 4 の「腎不全」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「腎不全」	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**10 (4.5)**	**12 (3.0)**	**7 (1.4)**	**4 (0.8)**	**19 (2.1)**
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (2.7)	8 (2.0)	2 (0.4)	3 (0.6)	10 (1.1)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
腎不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.12. 腫瘍フレア反応

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腫瘍フレア反応」の発現状況を Table 134 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腫瘍フレア反応」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.6%（1/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 0.0%（0/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.3%（1/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.2%（6/507 名）、Rit 対照群で 0.0%（0/503 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 0.8%（7/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍フレア反応」に該当する PT 別の事象は腫瘍フレア（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍フレア反応」と同一）であった。

NHL-007 試験では、R^2 併用群での「腫瘍フレア反応」は大部分（19 名中 18 名）の患者で投与開始から 2 サイクル以内に発現した（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.4）。

Table 134: グレード 3 又は 4 の「腫瘍フレア反応」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
腫瘍フレア	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.8)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.13. 過敏症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「過敏症」の発現状況を Table 135 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「過敏症」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 0.6%（1/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 0.9%（2/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 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 1.6%（8/507 名）、Rit 対照群で 0.2%（1/503 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 1.2%（11/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「過敏症」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 135: グレード 3 又は 4 の「過敏症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「過敏症」	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**2 (0.9)**	**3 (0.8)**	**8 (1.6)**	**1 (0.2)**	**11 (1.2)**
アナフィラキシー反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
アナフィラキシーショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.4)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.14. 血管浮腫

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての Table 136 に示す。

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「血管浮腫」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 0.9%（2/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.5%（2/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/507 名）、Rit 対照群で 0.0%（0/503 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 0.2%（2/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「血管浮腫」に該当する PT 別の事象は血管浮腫（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「血管浮腫」と同一）であった。

Table 136: グレード 3 又は 4 の「血管浮腫」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
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)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.15. 静脈血栓塞栓症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「静脈血栓塞栓症」の発現状況を Table 137 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「静脈血栓塞栓症」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 2.3%（4/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 0.9%（2/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 1.5%（6/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.2%（6/507 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 R^2 併用群で 1.3%（12/905 名）であった。R^2 併用群で最も発現割合の高かった PT 別の事象は肺塞栓症（NHL-007 試験の R^2 併用群で 2.3%［4/176 名］、Rit 単独群で 0.6%［1/180 名］、NHL-008 試験で 0.9%［2/222 名］、2 試験併合 R^2 併用群で 1.5%［6/398 名］、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.6%［3/507 名］、Rit 対照群で 0.6%［3/503 名］、3 試験併合 R^2 併用群で 1.0%［9/905 名］）であった。

Table 137: グレード 3 又は 4 の「静脈血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
肺塞栓症	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	9 (1.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.16. 虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」の発現状況を Table 138 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 0.6%（1/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 1.4%（3/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で 1.0%（4/398 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 1.4%（7/507 名）、Rit 対照群で 0.4%（2/503 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 1.2%（11/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 138: グレード 3 又は 4 の「虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
トロポニン T 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.17. 混合型血栓塞栓症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「混合型血栓塞栓症」の発現状況を Table 139 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「混合型血栓塞栓症」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 0.5%（1/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.3%（1/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.6%（3/507 名）、Rit 対照群で 0.2%（1/503 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 0.4%（4/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「混合型血栓塞栓症」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 139: グレード 3 又は 4 の「混合型血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
医療機器閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.18. 動脈血栓塞栓症

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「動脈血栓塞栓症」の発現状況を Table 140 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「動脈血栓塞栓症」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 1.7%（3/180 名）、NHL-008 試験で 0.5%（1/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.3%（1/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.2%（6/507 名）、Rit 対照群で 0.2%（1/503 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 0.8%（7/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「動脈血栓塞栓症」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 140: グレード 3 又は 4 の「動脈血栓塞栓症」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.6)	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；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.19. 腫瘍崩壊症候群

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腫瘍崩壊症候群」の発現状況を Table 141 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「腫瘍崩壊症候群」の発現割合は NHL-007 試験の R² 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 0.5%（1/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R² 併用群で 0.3%（1/398 名）、GELARC-0683C 試験の R² 併用群で 1.2%（6/507 名）、Rit 対照群で 0.6%（3/503 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 0.8%（7/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍崩壊症候群」に該当する PT 別の事象は腫瘍崩壊症候群（発現割合は注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍崩壊症候群」と同一）であった。

Table 141: グレード 3 又は 4 の「腫瘍崩壊症候群」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
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)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.20. 心不全

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「心不全」の発現状況を Table 142 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「心不全」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.6%（1/180 名）、NHL-008 試験で 0.0%（0/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.0%（0/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 1.0%（5/507 名）、Rit 対照群で 0.2%（1/503 名）、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合 R^2 併用群を併合した群で 0.6%（5/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「心不全」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 142: グレード 3 又は 4 の「心不全」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「心不全」	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (1.0)**	**1 (0.2)**	**5 (0.6)**
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.21. 間質性肺疾患／肺臓炎

各試験の安全性解析対象集団全体を対象に、注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「間質性肺疾患／肺臓炎」の発現状況を Table 143 に示す。

注目すべきグレード 3 又は 4 の有害事象としての「間質性肺疾患／肺臓炎」の発現割合は NHL-007 試験の R^2 併用群で 0.0%（0/176 名）、Rit 単独群で 0.0%（0/180 名）、NHL-008 試験で 0.0%（0/222 名）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群で 0.0%（0/398 名）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で 0.2%（1/507 名）、Rit 対照群で 0.4%（2/503 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 0.1%（1/905 名）であった。注目すべきグレード 3 又は 4 の「間質性肺疾患／肺臓炎」に該当する PT 別の事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

Table 143: グレード 3 又は 4 の「間質性肺疾患／肺臓炎」の発現状況（安全性解析対象集団）

「注目すべき有害事象」／基本語（PT）[a]	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 (%)
「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)**
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いて表示し、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

2.1.8.4.22. 催奇形性

注目すべき有害事象としての「催奇形性」はいずれの群でも認められなかった。

2.1.9. 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 試験の二次発がんの発現状況を示す。

2.1.9.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験の安全性解析対象集団全体でのデータカットオフ時点の二次発がん（浸潤性及び非浸潤性）の発現状況を Table 144 に、二次発がんの 100 人年当たりの発現率を Table 145 に示す。

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（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1J）。

Table 144: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

二次発がんのカテゴリー	R² 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	全体 (N = 356) n (%)
血液がん	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
急性骨髄性白血病	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)

二次発がんのカテゴリー	R² 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	全体 (N = 356) n (%)
骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0
B 細胞性悪性腫瘍	0	0	0
固形癌	2 (1.1)	6 (3.3)	8 (2.2)
浸潤性二次発がん	**3 (1.7)**	**8 (4.4)**	**11 (3.1)**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**3 (1.7)**	**3 (1.7)**	**6 (1.7)**
二次発がん全体	**6 (3.4)**	**10 (5.6)**	**16 (4.5)**

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 14.3.2.10.1

Table 145: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

二次発がんのカテゴリー	100 人年当たりの発現率 [a]［95%信頼区間］		
	R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	全体 (N = 356)
血液がん	0.25 [0.03, 1.75]	0.48 [0.12, 1.93]	0.37 [0.12, 1.14]
固形癌	0.50 [0.12, 1.98]	1.47 [0.66, 3.27]	0.98 [0.49, 1.97]
浸潤性二次発がん	**0.74 [0.24, 2.30]**	**1.97 [0.98, 3.93]**	**1.36 [0.75, 2.45]**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**0.75 [0.24, 2.33]**	**0.73 [0.23, 2.25]**	**0.74 [0.33, 1.64]**
二次発がん全体	**1.50 [0.68, 3.35]**	**2.47 [1.33, 4.59]**	**1.99 [1.22, 3.25]**

[a] 人年は治験薬の投与開始日から二次発がんの発現日（二次発がんを発現した患者）又は最終観察日／死亡日（二次発がんを発現していない患者）までの期間と定義
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 14.3.2.10.4

2.1.9.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験の二次発がん安全性解析対象集団（治験薬が投与された再発又は難治性の Grade 1 から 3b の FL、tFL、MZL、MCL 患者）全体でのデータカットオフ時点の二次発がん（浸潤性及び非浸潤性）の発現状況を Table 146 に、二次発がんの 100 人年当たりの発現率を Table 147 に示す。

二次発がん安全性解析対象集団全体での二次発がん全体の発現割合は 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。

Table 146: 二次発がんの発現状況（二次発がん安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

二次発がんのカテゴリー	二次発がん安全性解析対象集団 [a] (N = 283) n (%)
血液がん	2 (0.7)
T 細胞性悪性腫瘍	1 (0.4)
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.4)
骨髄異形成症候群	1 (0.4)
骨髄異形成症候群	1 (0.4)
固形癌	4 (1.4)

二次発がんのカテゴリー	二次発がん安全性解析対象集団 [a] (N = 283) n (%)
浸潤性二次発がん	**6 (2.1)**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**12 (4.2)**
二次発がん全体	**18 (6.4)**

[a] 少なくとも一回の治験薬投与を受けた再発又は難治性の Grade 1 から 3b の濾胞性リンパ腫（FL）、組織学的に進展した FL（tFL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）患者
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 14.3.1.17.1

Table 147: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（二次発がん安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

二次発がんのカテゴリー	100 人年当たりの発現率 [a]［95%信頼区間］ 二次発がん安全性解析対象集団 [b] (N = 283)
血液がん	0.73 [0.18, 2.92]
固形癌	1.46 [0.55, 3.89]
浸潤性二次発がん	**2.19 [0.98, 4.87]**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**4.5 [2.56, 7.92]**
二次発がん全体	**6.82 [4.3, 10.82]**

[a] 人年は治験薬の投与開始日から二次発がんの発現日（二次発がんを発現した患者）又は最終観察日（二次発がんを発現していない患者）までの期間と定義
[b] 少なくとも一回の治験薬投与を受けた再発又は難治性の Grade 1 から 3b の濾胞性リンパ腫（FL）、組織学的に進展した FL（tFL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）患者
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 14.3.1.17.4

2.1.9.3. 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状況を Table 148 に、二次発がんの 100 人年当たりの発現率を Table 149 に示す。

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。二次発がんのうち、浸潤性の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。浸潤性の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（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.10.1）。

Table 148: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

二次発がんのカテゴリー	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit 対照群 (N = 503) n (%)
血液がん	4 (0.8)	2 (0.4)
急性骨髄性白血病	0	0
骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病へ移行	0	0
骨髄異形成症候群	0	0
B 細胞性悪性腫瘍 [a]	4 (0.8)	0
その他 [b]	0	2 (0.4)
固形癌	21 (4.1)	26 (5.2)
浸潤性二次発がん	**25 (4.9)**	**27 (5.4)**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**13 (2.6)**	**21 (4.2)**
二次発がん全体	**38 (7.5)**	**48 (9.5)**

[a] B 細胞性悪性腫瘍：ホジキン病 3 名、急性リンパ性白血病 1 名（いずれも R²併用群）
[b] その他：リンパ増殖性障害 1 名（R-CHOP 療法）、慢性骨髄性白血病 1 名（R-B 療法）
注：同一患者に複数の二次発がんが発現した場合は 1 とカウントした。
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 14.3.2.10.1, Listing 16.2.7.9.1

Table 149: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

二次発がんのカテゴリー	100 人年当たりの発現率 [a]［95%信頼区間］	
	R²併用群 (N = 507)	Rit 対照群 (N = 503)
血液がん	0.25 [0.09, 0.65]	0.12 [0.03, 0.50]
固形癌	1.31 [0.86, 2.02]	1.64 [1.12, 2.41]
浸潤性二次発がん	**1.57 [1.06, 2.32]**	**1.71 [1.17, 2.49]**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**0.81 [0.47, 1.39]**	**1.34 [0.87, 2.05]**
二次発がん全体	**2.42 [1.76, 3.32]**	**3.13 [2.36, 4.15]**

[a] 人年は治験薬の投与開始日から二次発がんの発現日（二次発がんを発現した患者）又は最終観察日（二次発がんを発現していない患者）までの期間と定義
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 14.3.2.10.4

2.1.10. NHL-001 試験の安全性

NHL-001 試験は再発又は難治性の B 細胞性 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した海外第 2 相試験である。試験の概要を Table 3 に示す。

本試験は治療期及び追跡調査期で構成された。治療期では、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回投与した。治療期は病勢進行、何らかの理由による治験薬投与中止、又は試験全体の中止まで継続した（最長 52 週間）。

治療期は 2 段階（ステージ 1 及び 2）に分けて実施した。ステージ 1 としてまず最大 20 名を登録し、X 線検査で 1 名以上に奏効が認められた場合、ステージ 2 として患者を追加し、全体で計 40 名となるまで登録することとした。治療期を完了又は何らかの理由で中止した患者はすべて追跡調査期に移行し、病勢進行又は次の抗腫瘍治療開始のいずれか早い時点まで追跡調査した。

NHL-001 試験の安全性解析対象集団での安全性の要約を以下に示す。

- 比較的よくみられた有害事象（PT の発現割合 20%以上）：
  - 「疲労」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「下痢 NOS」、「便秘」、「白血球減少症 NOS」、「発疹 NOS」（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2、Table 14.3.2.2.3）。
- グレード 3 以上の有害事象（PT の発現割合 10%以上）：
  - 「好中球減少症」（37.2%）、「血小板減少症」（18.6%）、「好中球数減少」（14.0%）（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.1、Table 14.3.2.7.2、Table 14.3.2.7.3）。
- 重篤な有害事象：
  - 重篤な有害事象は 41.9%（18 名）に発現した（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.12.1、Table 14.3.2.12.2、Table 14.3.2.12.3）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象：
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象は 20.9%（9 名）に発現した（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.14.1、Table 14.3.2.14.2、Table 14.3.2.14.3）。
- グレード 5 の有害事象：
  - グレード 5 の有害事象は 14.0%（6 名）に発現した（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1、Table 14.3.2.10.2、Table 14.3.2.10.3）。内訳は「感染 NOS」、「クロストリジウム感染 NOS」、「敗血症 NOS」、「心肺停止」、「急性呼吸窮迫症候群」、「リンパ腫 NOS」であった。
- 死亡：
  - 死亡は 43 名中 9 名（20.9%）に認められた。7 名は治験薬最終投与後 28 日以内に死亡した（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.11.1、Table 14.3.2.11.2、Table 14.3.2.11.3、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.2）。

臨床検査値は 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.3.1.1、Table 14.3.3.1.2、Table 14.3.3.1.3、Table 14.3.3.2.1、Table 14.3.3.2.2、Table 14.3.3.2.3 に、バイタルサインは 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.2、Table 14.3.4.3 に示した。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

NHL-007 試験で死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-1.5 項に示した。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値は NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の個々の試験で評価し、併合解析は実施しなかった。また、各試験での評価対象は治験薬投与開始前後の臨床検査値データを有する患者とした。

3.1. 血液学的検査

3.1.1. NHL-007 試験

血液学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を 2.7.6-1.2.7.13.1 項に示す。

血液学的検査項目のうち、R^2 併用群でベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者が比較的多くみられた項目は、好中球数、白血球数、リンパ球数であった。

3.1.2. NHL-008 試験

寛解導入期の安全性解析対象集団での血液学的検査項目のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を 2.7.6-2.2.7.11.1 項に示す。

ベースライン値がグレード 2 以下で治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、血中ヘモグロビン濃度（低下）で 8/217 名、白血球数（減少）で 41/217 名、血小板数（減少）で 19/217 名、好中球数（減少）で 73/218 名、リンパ球数（減少）で 41/217 名であった。

3.1.3. GELARC-0683C 試験

血液学的検査項目でベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのシフト状況を 2.7.6-3.2.7.13.1 項に示す。

ヘモグロビン濃度、血小板数では、ベースライン時「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者の割合は R^2 併用群と Rit 対照群とで同様であった。一方、白血球数、リンパ球数、好中球数では治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した患者の割合は Rit 対照群の方が高かった。

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. NHL-007 試験

血液生化学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を 2.7.6-1.2.7.13.2 項に示す。

血液生化学的検査項目で、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者はいずれの検査項目でも少なかった。

3.2.2. NHL-008 試験

寛解導入期の安全性解析対象集団での血液生化学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を 2.7.6-2.2.7.11.2 項に示す。

血液生化学的検査項目で、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」へ悪化した患者はいずれの検査項目でも少なかった。

3.2.3. GELARC-0683C 試験

血液生化学的検査項目で、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者はいずれの群でも少なかった（2.7.6-3.2.7.13.2 項）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

NHL-007 試験では、R^2 併用群と Rit 単独群のいずれの群でも血圧、心拍数、体温にベースラインからの顕著な変化はみられなかった。GELARC-0683C 試験では、R^2 併用群と Rit 対照群で血圧、心拍数、体温のベースラインからの変化に顕著な群間差はみられなかった。

5. 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。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。

5.1. 内因性要因

内因性要因として、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の安全性解析対象集団全体での有害事象（すべてのグレードの有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象）の発現割合に対する年齢、人種、性別、病型、Ann Arbor 病期、腎機能の影響を検討した結果を Table 150 に示す。

年齢別（< 65 歳、≥ 65 歳）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 62.5%［60/96 名］、≥ 65 歳で 76.3%［61/80 名］）、重篤な有害事象（< 65 歳で 18.8%［18/96 名］、≥ 65 歳で 33.8%［27/80 名］）であった。NHL-008 試験ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 56.3%［58/103 名］、≥ 65 歳で 67.2%［80/119 名］）、重篤な有害事象（< 65 歳で 17.5%［18/103 名］、≥ 65 歳で 39.5%［47/119 名］）であった。NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 59.3%［118/199 名］、≥ 65 歳で 70.9%［141/199 名］）、重篤な有害事象（< 65 歳で 18.1%［36/199 名］、≥ 65 歳で 37.2%［74/199 名］）であった。GELARC-0683C 試験の R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 62.5%［215/344 名］、≥ 65 歳で 76.7%［125/163 名］）であり、Rit 対照群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 50.6%［174/344 名］、≥ 65 歳で 65.4%［104/159 名］）、重篤な有害事象（< 65 歳で 24.7%［85/344 名］、≥ 65 歳で 39.0%［62/159 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 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 65 歳で 61.3%［333/543 名］、≥ 65 歳で 73.5%［266/362 名］）、重篤な有害事象（< 65 歳で 26.9%［146/543 名］、≥ 65 歳で 39.0%［141/362 名］）であった。

人種（白人、白人以外）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の R^2 併用群での重篤な有害事象（白人で 29.3%［34/116 名］、白人以外で 18.5%［10/54 名］）、NHL-008 試験のグレード 3 又は 4 の有害事象（白人で 63.1%［130/206 名］、白人以外で 50.0%［7/14 名］）であった。

性別（男性、女性）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の R^2 併用群での重篤な有害事象（男性で 32.4%［24/74 名］、女性で 20.6%［21/102 名］）であった。

病型（FL、MZL）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の R^2 併用群での重篤な有害事象（FL で 23.3%［34/146 名］、MZL で 36.7%［11/30 名］）、NHL-008 試験のグレード 3 又は 4 の有害事象（FL で 59.3%［105/177 名］、MZL で 73.3%［33/45 名］）、NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（FL で 62.8%［203/323 名］、MZL で 74.7%［56/75 名］）であった。

Ann Arbor 病期（I-II、III-IV）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の Rit 単独群でのグレード 3 又は 4 の有害事象（I-II で 17.9%［10/56 名］、III-IV で 38.7%［48/124 名］）、GELARC-0683C 試験の R^2 併用群でのグレード 3 又は 4 の有害事象（I-II で 56.7%［17/30 名］、III-IV で 67.7%［323/477 名］）、Rit 対照群での重篤な有害事象（I-II で 42.5%［17/40 名］、III-IV で 28.1%［130/463 名］）であった。

腎機能（CrCl 値が< 60 mL/min、≥ 60 mL/min）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-008 試験のグレード 3 又は 4 の有害事象（< 60 mL/min で 75.0%［36/48 名］、≥ 60 mL/min

で 58.6%［102/174 名］）、重篤な有害事象（< 60 mL/min で 50.0%［24/48 名］、≥ 60 mL/min で 23.6%［41/174 名］）であった。NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合 R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 60 mL/min で 73.6%［53/72 名］、≥ 60 mL/min で 63.2%［206/326 名］）、重篤な有害事象（< 60 mL/min で 43.1%［31/72 名］、≥ 60 mL/min で 24.2%［79/326 名］）であった。GELARC-0683C 試験の R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 60 mL/min で 84.9%［45/53 名］、≥ 60 mL/min で 65.0%［295/454 名］）、Rit 対照群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 60 mL/min で 68.6%［35/51 名］、≥ 60 mL/min で 53.8%［243/452 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 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（< 60 mL/min で 78.4%［98/125 名］、≥ 60 mL/min で 64.2%［501/780 名］）、重篤な有害事象（< 60 mL/min で 41.6%［52/125 名］、≥ 60 mL/min で 30.1%［235/780 名］）であった。

また、FL 患者集団でのサブグループ別の有害事象の発現割合に対する年齢、人種、性別、Ann Arbor 病期、腎機能の影響は安全性解析対象集団全体と同様であった（5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.2.2、Table 1.5.2.3.2、Table 1.5.2.4.2、Table 1.5.2.7.2、Table 1.5.2.9.2、Table 1.5.4.2.2、Table 1.5.4.3.2、Table 1.5.4.4.2、Table 1.5.4.7.2、Table 1.5.4.9.2、Table 1.5.6.2.2、Table 1.5.6.3.2、Table 1.5.6.4.2、Table 1.5.6.7.2、Table 1.5.6.9.2）。

Table 150: 有害事象のサブグループ解析（内因性要因、安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］

サブグループ			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	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	Rit 対照群	R² 併用群
			有害事象発現割合（%）（有害事象発現患者数／サブグループ患者数）						
年齢	< 65 歳	有害事象	96.3 (103/107)	99.0 (95/96)	97.1 (100/103)	98.0 (195/199)	100.0 (344/344)	98.0 (337/344)	99.3 (539/543)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	32.7 (35/107)	62.5 (60/96)	56.3 (58/103)	59.3 (118/199)	62.5 (215/344)	50.6 (174/344)	61.3 (333/543)
		重篤な有害事象	11.2 (12/107)	18.8 (18/96)	17.5 (18/103)	18.1 (36/199)	32.0 (110/344)	24.7 (85/344)	26.9 (146/543)
	≥ 65 歳	有害事象	95.9 (70/73)	98.8 (79/80)	97.5 (116/119)	98.0 (195/199)	100.0 (163/163)	100.0 (159/159)	98.9 (358/362)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	31.5 (23/73)	76.3 (61/80)	67.2 (80/119)	70.9 (141/199)	76.7 (125/163)	65.4 (104/159)	73.5 (266/362)
		重篤な有害事象	17.8 (13/73)	33.8 (27/80)	39.5 (47/119)	37.2 (74/199)	41.1 (67/163)	39.0 (62/159)	39.0 (141/362)
人種	白人	有害事象	96.5 (111/115)	98.3 (114/116)	97.6 (201/206)	97.8 (315/322)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	31.3 (36/115)	67.2 (78/116)	63.1 (130/206)	64.6 (208/322)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	17.4 (20/115)	29.3 (34/116)	29.1 (60/206)	29.2 (94/322)	NA	NA	NA
	白人以外	有害事象	95.3 (61/64)	100.0 (54/54)	92.9 (13/14)	98.5 (67/68)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	34.4 (22/64)	72.2 (39/54)	50.0 (7/14)	67.6 (46/68)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	7.8 (5/64)	18.5 (10/54)	28.6 (4/14)	20.6 (14/68)	NA	NA	NA
性別	男性	有害事象	95.9 (93/97)	98.6 (73/74)	97.5 (119/122)	98.0 (192/196)	100.0 (250/250)	97.5 (237/243)	99.1 (442/446)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	35.1 (34/97)	66.2 (49/74)	59.8 (73/122)	62.2 (122/196)	64.8 (162/250)	51.0 (124/243)	63.7 (284/446)
		重篤な有害事象	13.4 (13/97)	32.4 (24/74)	29.5 (36/122)	30.6 (60/196)	34.4 (86/250)	30.9 (75/243)	32.7 (146/446)
	女性	有害事象	96.4 (80/83)	99.0 (101/102)	97.0 (97/100)	98.0 (198/202)	100.0 (257/257)	99.6 (259/260)	99.1 (455/459)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	28.9 (24/83)	70.6 (72/102)	65.0 (65/100)	67.8 (137/202)	69.3 (178/257)	59.2 (154/260)	68.6 (315/459)
		重篤な有害事象	14.5 (12/83)	20.6 (21/102)	29.0 (29/100)	24.8 (50/202)	35.4 (91/257)	27.7 (72/260)	30.7 (141/459)

サブグループ			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	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	Rit 対照群	R² 併用群
			有害事象発現割合（%）（有害事象発現患者数／サブグループ患者数）						
病型	FL	有害事象	95.3 (141/148)	98.6 (144/146)	96.6 (171/177)	97.5 (315/323)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	32.4 (48/148)	67.1 (98/146)	59.3 (105/177)	62.8 (203/323)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	12.8 (19/148)	23.3 (34/146)	28.2 (50/177)	26.0 (84/323)	NA	NA	NA
	MZL	有害事象	100.0 (32/32)	100.0 (30/30)	100.0 (45/45)	100.0 (75/75)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	31.3 (10/32)	76.7 (23/30)	73.3 (33/45)	74.7 (56/75)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	18.8 (6/32)	36.7 (11/30)	33.3 (15/45)	34.7 (26/75)	NA	NA	NA
Ann Arbor 病期	I-II	有害事象	98.2 (55/56)	100.0 (40/40)	100.0 (23/23)	100.0 (63/63)	100.0 (30/30)	100.0 (40/40)	100.0 (93/93)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	17.9 (10/56)	70.0 (28/40)	65.2 (15/23)	68.3 (43/63)	56.7 (17/30)	52.5 (21/40)	64.5 (60/93)
		重篤な有害事象	10.7 (6/56)	27.5 (11/40)	21.7 (5/23)	25.4 (16/63)	36.7 (11/30)	42.5 (17/40)	29.0 (27/93)
	III-IV	有害事象	95.2 (118/124)	98.5 (134/136)	97.0 (193/199)	97.6 (327/335)	100.0 (477/477)	98.5 (456/463)	99.0 (804/812)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	38.7 (48/124)	68.4 (93/136)	61.8 (123/199)	64.5 (216/335)	67.7 (323/477)	55.5 (257/463)	66.4 (539/812)
		重篤な有害事象	15.3 (19/124)	25.0 (34/136)	30.2 (60/199)	28.1 (94/335)	34.8 (166/477)	28.1 (130/463)	32.0 (260/812)
腎機能（クレアチニンクリアランス値）	< 60 mL/min	有害事象	100.0 (24/24)	95.8 (23/24)	100.0 (48/48)	98.6 (71/72)	100.0 (53/53)	98.0 (50/51)	99.2 (124/125)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	29.2 (7/24)	70.8 (17/24)	75.0 (36/48)	73.6 (53/72)	84.9 (45/53)	68.6 (35/51)	78.4 (98/125)
		重篤な有害事象	16.7 (4/24)	29.2 (7/24)	50.0 (24/48)	43.1 (31/72)	39.6 (21/53)	37.3 (19/51)	41.6 (52/125)
	≥ 60 mL/min	有害事象	95.5 (149/156)	99.3 (151/152)	96.6 (168/174)	97.9 (319/326)	100.0 (454/454)	98.7 (446/452)	99.1 (773/780)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	32.7 (51/156)	68.4 (104/152)	58.6 (102/174)	63.2 (206/326)	65.0 (295/454)	53.8 (243/452)	64.2 (501/780)
		重篤な有害事象	13.5 (21/156)	25.0 (38/152)	23.6 (41/174)	24.2 (79/326)	34.4 (156/454)	28.3 (128/452)	30.1 (235/780)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.2.1, Table 1.5.2.3.1, Table 1.5.2.4.1, Table 1.5.2.6, Table 1.5.2.7.1, Table 1.5.2.9.1, Table 1.5.4.2.1, Table 1.5.4.3.1, Table 1.5.4.4.1, Table 1.5.4.6, Table 1.5.4.7.1, Table 1.5.4.9.1, Table 1.5.6.2.1, Table 1.5.6.3.1, Table 1.5.6.4.1, Table 1.5.6.6, Table 1.5.6.7.1, Table 1.5.6.9.1

5.2. 外因性要因

外因性要因として、NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験の安全性解析対象集団全体での有害事象（すべてのグレードの有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象）の発現割合に対する地域及びリンパ腫に対する過去の全身治療数の影響を検討した結果を Table 151 に示す。NHL-007 試験はアジア太平洋地域・ブラジル（日本を含む）、米国及び欧州で実施され、NHL-008 試験は米国で実施された。また、GELARC-0683C 試験は米国、欧州、カナダ、オーストラリア及び日本で実施された。

地域（米国、欧州、その他）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の Rit 単独群での重篤な有害事象（米国で 35.3%［6/17 名］、欧州で 16.7%［14/84 名］、その他で 6.3%［5/79 名］）、R^2 併用群でのグレード 3 又は 4 の有害事象（米国で 81.8%［18/22 名］、欧州で 63.8%［51/80 名］、その他で 70.3%［52/74 名］）、重篤な有害事象（米国で 50.0%［11/22 名］、欧州で 21.3%［17/80 名］、その他で 23.0%［17/74 名］）であった。GELARC-0683C 試験の R^2 併用群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（米国で 65.1%［82/126 名］、欧州で 66.7%［240/360 名］、その他で 85.7%［18/21 名］）、重篤な有害事象（米国で 31.0%［39/126 名］、欧州で 37.2%［134/360 名］、その他で 19.0%［4/21 名］）、Rit 対照群ではグレード 3 又は 4 の有害事象（米国で 49.6%［65/131 名］、欧州で 55.3%［197/356 名］、その他で 100.0%［16/16 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 併用群では重篤な有害事象（米国で 31.1%［115/370 名］、欧州で 34.3%［151/440 名］、その他で 22.1%［21/95 名］）であった。

リンパ腫に対する過去の全身治療数（≤ 1、> 1）のサブグループ解析で 10%以上の差が認められたのは、NHL-007 試験の R^2 併用群でのグレード 3 又は 4 の有害事象（過去の全身治療数≤ 1 で 61.8%［63/102 名］、> 1 で 78.4%［58/74 名］）であった。

また、FL 患者集団でのサブグループ別の有害事象の発現割合に対する地域及びリンパ腫に対する過去の全身治療数の影響は安全性解析対象集団全体と同様であった（5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.5.2、Table 1.5.4.5.2、Table 1.5.6.5.2、Table 1.5.2.8.2、Table 1.5.4.8.2、Table 1.5.6.8.2）。

Table 151: 有害事象のサブグループ解析（外因性要因、安全性解析対象集団）［NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験］

サブグループ			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	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	R² 併用群	Rit 対照群	R² 併用群
			有害事象発現割合（%）（有害事象発現患者数／サブグループ患者数）						
地域	米国	有害事象	100.0 (17/17)	100.0 (22/22)	97.3 (216/222)	97.5 (238/244)	100.0 (126/126)	98.5 (129/131)	98.4 (364/370)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	35.3 (6/17)	81.8 (18/22)	62.2 (138/222)	63.9 (156/244)	65.1 (82/126)	49.6 (65/131)	64.3 (238/370)
		重篤な有害事象	35.3 (6/17)	50.0 (11/22)	29.3 (65/222)	31.1 (76/244)	31.0 (39/126)	29.8 (39/131)	31.1 (115/370)
	欧州	有害事象	95.2 (80/84)	97.5 (78/80)	NA	97.5 (78/80)	100.0 (360/360)	98.6 (351/356)	99.5 (438/440)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	29.8 (25/84)	63.8 (51/80)	NA	63.8 (51/80)	66.7 (240/360)	55.3 (197/356)	66.1 (291/440)
		重篤な有害事象	16.7 (14/84)	21.3 (17/80)	NA	21.3 (17/80)	37.2 (134/360)	28.9 (103/356)	34.3 (151/440)
	その他	有害事象	96.2 (76/79)	100.0 (74/74)	NA	100.0 (74/74)	100.0 (21/21)	100.0 (16/16)	100.0 (95/95)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	34.2 (27/79)	70.3 (52/74)	NA	70.3 (52/74)	85.7 (18/21)	100.0 (16/16)	73.7 (70/95)
		重篤な有害事象	6.3 (5/79)	23.0 (17/74)	NA	23.0 (17/74)	19.0 (4/21)	31.3 (5/16)	22.1 (21/95)
リンパ腫に対する過去の全身治療数	≤ 1	有害事象	96.9 (94/97)	98.0 (100/102)	100.0 (94/94)	99.0 (194/196)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	27.8 (27/97)	61.8 (63/102)	60.6 (57/94)	61.2 (120/196)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	12.4 (12/97)	23.5 (24/102)	31.9 (30/94)	27.6 (54/196)	NA	NA	NA
	> 1	有害事象	95.2 (79/83)	100.0 (74/74)	95.3 (122/128)	97.0 (196/202)	NA	NA	NA
		グレード 3 又は 4 の有害事象	37.3 (31/83)	78.4 (58/74)	63.3 (81/128)	68.8 (139/202)	NA	NA	NA
		重篤な有害事象	15.7 (13/83)	28.4 (21/74)	27.3 (35/128)	27.7 (56/202)	NA	NA	NA

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず

Source: 5.3.5.3.2 項 ISS Table 1.5.2.5.1, Table 1.5.4.5.1, Table 1.5.6.5.1, Table 1.5.2.8.1, Table 1.5.4.8.1, Table 1.5.6.8.1

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、これら二つ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（Rit 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。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1. 妊娠時の使用

NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験、NHL-001 試験では女性患者での妊娠は報告されていない。また、NHL-007 試験、NHL-008 試験、NHL-001 試験では男性患者のパートナーの女性の妊娠も報告されていない。

GELARC-0683C 試験ではフランス及び米国で男性患者のパートナーの女性の妊娠が 2 名に報告された。以下にその要約を記載する（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 CIOMS）。

被験者番号[redacted]: フランスの施設で男性患者は FL 治療のためレナリドミドを含む治療を受けており、パートナーは男性患者のレナリドミドの最終投与後 4 週以内に妊娠したと考えられた。男性患者のパートナーは 39 週と 1 日の妊娠期間ののち健康な新生児を出産し、患者と医師の最終面会時には治験責任医師は乳児が出生から 11 ヵ月齢で非常に健康で合併症もないことを確認した。

被験者番号[redacted]: 米国の施設で男性患者は FL 治療のためレナリドミドを含む治療を受けており、パートナーは男性患者のレナリドミドの最終投与から約 11 ヵ月後、リツキシマブの最終投与後 4 週以内に妊娠したと考えられた。男性患者のパートナーは出産し、子の状態は安定していた。妊娠合併症及び発生異常は報告されなかった。

レナリドミドはサリドマイドと化学構造が類似しており，サリドマイドは催奇形性を有することが知られている。レナリドミドの非臨床試験で，ウサギやラットでは催奇形性を認めていないものの，妊娠サルではその出生サルに奇形が認められている。したがって，レナリドミドはヒトに対しても催奇形性を示す可能性が否定できないため，妊婦及び妊娠している可能性のある女性患者への投与は禁忌である。

申請者は，レナリドミド投与による催奇形性のリスクを最小化するため，リスクマネジメント活動として RevMate®（レブラミド®・ポマリスト®適正管理手順）を策定して運用しており，再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対しても同様に実施する計画である。

5.4.2. 授乳婦への使用

レナリドミドがヒトの母乳に排出されるか否かは不明である。しかし、多くの薬剤が母乳に排出されること、また、レナリドミドが乳児に有害かつ重篤な影響を与える可能性があることから、授乳婦の患者では薬剤の投与を行わない、又は授乳を中止しなければならない。しかしながら、B 細胞性 iNHL 患者は年齢が高いことが多いため、大きな懸念点にはならないと考えられる。

5.5. 過量投与

多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、MCL 又は成人 T 細胞白血病リンパ腫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範囲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 名で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）。

5.6. 薬物乱用

薬物の乱用は検討していない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

6. その他の安全性情報

6.1. 市販後データ

レナリドミドは、日本、米国、欧州をはじめ多くの国々で骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫の治療薬として、また、米国をはじめとしたいくつかの国では再発又は難治性の MCL 治療薬として、また日本では再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫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定期的安全性最新報告（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。

7. 結論

今回の一変申請で、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法の安全性は、国際共同第 3 相 NHL-007 試験、海外第 3b 相 NHL-008 試験、国際共同第 3 相 GELARC-0683C 試験で評価した。

7.1. NHL-007 試験

NHL-007 試験では、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL（リツキシマブへの感受性を有する）を対象に、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いて 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。本試験のデータカットオフ日は 2018 年 6 月 22 日であった。

以下に、NHL-007 試験のデータカットオフ時点での安全性の結果のまとめを示す。

- 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%以上高かったのは、「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。
- 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 R2 併用群の 68.8%、Rit 単独群の 32.2%に発現した。R2 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 R2 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 R2 併用群の 25.6%、Rit 単独群の 13.9%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「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 R2 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 R2 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 R2 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、R2 併用群で「不整脈」、「心肺不全」が各 1 名、Rit 単独群で「全身健康状態低下」、「肺炎」が各 1 名に発現した。日本人集団では、R2 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、R2 併用群の 8.5%、Rit 単独群の 5.0%に認められた。R2 併用群でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至った最も発現割合の高かった有害事象（PT）は「好中球減少症」（5 名、2.8%）であった。日本人集団の 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。

- 浸潤性二次発がんの発現割合は R2 併用群で Rit 単独群と比べて低く、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。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、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 R2 併用群の安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

- 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 R2 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、R2 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 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 R2 併用療法の投与中止に至った患者は 5 名（2.8%）であり、発熱性好中球減少症は R2 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 R2 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 R2 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 R2 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 併用群で

18.2%、Rit 単独群で 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が中止された。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。

- 注目すべき有害事象としての「腫瘍フレア反応」はリンパ腫に対するレナリドミドの使用時に予期される有害事象であり、R2 併用群の 10.8%（19 名）に発現したが、グレード 3 は 1 名、グレード 4 は 0 名であった。19 名中 18 名で注目すべき「腫瘍フレア反応」は投与開始から 2 サイクル以内に発現した。さらに、注目すべきグレード 1 又は 2 の「腫瘍崩壊症候群」が R2 併用群の 1.1%に発現した。注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍崩壊症候群」は認められず、注目すべき「腫瘍フレア反応」及び「腫瘍崩壊症候群」により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。また、日本人集団での注目すべき「腫瘍フレア反応」の発現割合は R2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 16.7%及び 0.0%であり、注目すべきグレード 3 又は 4 の「腫瘍フレア反応」は両群ともに認められなかった。

- 注目すべき有害事象としての「下痢」は Rit 単独群と比べて R2 併用群で発現割合が高く、R2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 31.3%及び 22.8%であった。また、注目すべきグレード 3 又は 4 の「下痢」の発現割合はそれぞれ 2.8%及び 0.0%であった。R2 併用群でレナリドミドの休薬、減量に至った下痢の発現割合はそれぞれ 3.4%、0.6%であるが、投与中止に至った患者はいなかった。また、日本人集団での注目すべき「下痢」の発現割合は R2 併用群及び Rit 単独群でそれぞれ 38.9%及び 0.0%であり、注目すべきグレード 3 又は 4 の「下痢」は両群ともに認められなかった。

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。

7.2. NHL-008 試験

NHL-008 試験では、再発又は難治性の FL（Grade 1～3b）、tFL、MZL 又は MCL を対象に（リツキシマブへの感受性の有無を問わない）、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、R^2 併用療法による寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）の有効性及び安全性を Rit 単独維持療法（18 サイクル）と比較する。なお、R^2 併用維持療法の患者では、18 サイクル終了後に病勢進行までレナリドミド単独維持療法を可とした。今回の一変申請では寛解導入期の R^2 併用療法のデータを用いることとし、データカットオフ日は 2017 年 5 月 1 日であった。また、本一変申請では「再発又は難治性の B 細胞性 iNHL」を効能・効果としているため、FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者のデータを提示することとした（ただし、二次発がんの評価には Grade 3b の FL、tFL 及び MCL の患者も含めた）。

以下に、NHL-008 試験のデータカットオフ時点での安全性の結果のまとめを示す。

- 寛解導入期では 222 名に治験薬が投与された。R^2 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%）及び「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。
- NHL-008 試験を NHL-007 試験と比較した結果、比較的よくみられた有害事象のうち、NHL-008 試験での発現割合が NHL-007 試験の R^2 併用群よりも 10%以上高かった有害事象は「疲労」（NHL-008 試験 49.1%、NHL-007 試験 21.6%）、「悪心」（NHL-008 試験 28.8%、NHL-007 試験 11.4%）であった。NHL-007 試験の R^2 併用群での発現割合が NHL-008 試験よりも 10%以上高かった有害事象は「好中球減少症」（NHL-008 試験

39.2%、NHL-007 試験 58.0%）、「発熱」（NHL-008 試験 9.5%、NHL-007 試験 21.0%）、「白血球減少症」（NHL-008 試験 8.6%、NHL-007 試験 20.5%）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。

7.3. GELARC-0683C 試験

GELARC-0683C 試験では、未治療の FL を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験である。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、R^2 併用療法の有効性、安全性を標準治療である Rit 対照療法と比較した。R^2 併用群に割り付けられた患者では、R^2 併用療法を 72 週（約 18 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 48 週（約 12 ヵ月）投与した。一方、Rit 対照群に割り付けられた患者では、Rit 対照療法を 24 週（約 6 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 96 週（約 24 ヵ月）投与した。本試験のデータカットオフ日は 2017 年 5 月 31 日であった。

以下に、GELARC-0683C 試験のデータカットオフ時点での安全性の結果のまとめを示す。

- 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。レナリドミドとの関連性が否定できない PT 別の主な有害事象（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。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。

7.4. NHL-007 試験及び NHL-008 試験の 2 試験併合解析

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個々の NHL-007 試験及び NHL-008 試験と類似していた。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。

7.5. NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の 3 試験併合解析

NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の R^2 併用群を併合した 3 試験併合 R^2 併用群の安全性プロファイルは個々の NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験と類似していた。

7.6. サブグループ解析

安全性のサブグループ解析の結果、全体に明確な違いはみられなかった。NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の CrCl 値< 60 mL/min の患者集団群でそれぞれグレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象の発現割合が≥ 60 mL/min の群よりも高かった。なお、CrCl 値が< 60 mL/min の患者数は少ないため、限定的な結果であることに留意する必要がある。また、NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験の R^2 併用群で、年齢が≥ 65 歳の患者集団群でのグレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象の発現割合が< 65 歳の群よりも高かった。

7.7. 全体の結論

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 併用療法で発現した有害事象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でき、かつコントロール可能であった。

R^2 併用療法の安全性プロファイルは NHL-007 試験、NHL-008 試験及び GELARC-0683C 試験で大きな違いはなかった。また、R^2 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と同様で、新たな安全性上の問題も認められなかった。R^2 併用療法で最もよくみられた臨床的に重要な有害事象は「好中球減少症」と「皮膚反応」であったが、これらの事象は予測可能で、R^2 併用療法の休薬や減量、又は対症療法によってコントロール可能であった。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は「好中球減少症」を除いておおむね低かった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象も少なく、NHL-007 試験では大部分（70.5%）の患者が R^2 併用療法を完了した。NHL-007 試験及び GELARC-0683C 試験で R^2 併用療法の二次発がんのリスクも対照群と比べて上昇しなかった。

これらの結果に基づき、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R^2 併用療法の安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

8. 付録

8.1. 注目すべき有害事象の定義

Table 152: 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象のカテゴリー	定義（MedDRA/J version 21.0）
好中球減少症	HLT「好中球減少症」に該当する PT 及び PT「好中球数減少」、「好中球百分率減少」
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT
血小板減少症	サブ SMQ「造血障害による血小板減少症（狭義）」に該当する PT
出血	サブ SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭義）」に該当する PT
静脈血栓塞栓症	サブ SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
動脈血栓塞栓症	サブ SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
混合型血栓塞栓症	サブ SMQ「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
皮膚反応	SMQ「重症皮膚副作用（広義）」に該当する PT、HLT「蕁麻疹」及び「発疹および皮疹 NEC」に該当する PT、PT「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」
過敏症	HLT「アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応」に該当する PT、PT「薬物過敏症」、「過敏症」、「複合アレルギー」、「賦形剤に対する反応」、「血清病」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」、「4 型過敏症」
血管浮腫	SMQ「血管浮腫（狭義）」に該当する PT（「蕁麻疹」、「コリン性蕁麻疹」、「慢性蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」は除く）
下痢	HLT「下痢（感染性を除く）」に該当する PT
便秘	PT「便秘」
肝障害	サブ SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広義）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広義）」、「非感染性肝炎（広義）」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（狭義）」、「悪性肝臓腫瘍（広義）」、「悪性度不明の肝臓腫瘍（狭義）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広義）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭義）」に該当する PT
腫瘍崩壊症候群	SMQ「腫瘍崩壊症候群（狭義）」に該当する PT
腫瘍フレア反応	PT「腫瘍フレア」
末梢性ニューロパチー	SMQ「末梢性ニューロパチー（狭義）」に該当する PT
心不全	SMQ「心不全（狭義）」に該当する PT
不整脈	すべてのサブ SMQ（「先天性および新生児不整脈」を除く）を含む SMQ「不整脈（広義）」に該当する PT
虚血性心疾患（心筋梗塞を含む）	サブ SMQ「心筋梗塞（広義）」及び「その他の虚血性心疾患（広義）」に該当する PT
腎不全	SMQ「急性腎不全（狭義）」に該当する PT、HLT「腎不全および腎機能障害」に該当する PT、PT「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「血中尿素窒素／クレアチニン比増加」
間質性肺疾患／肺臓炎	SMQ「間質性肺疾患（狭義）」に該当する PT（「放射線による肺損傷」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線性肺臓炎」、「RS ウイルス細気管支炎」、「輸血関連急性肺障害」は除く）、PT「器質化肺炎」、「肺好酸球増多症」
催奇形性	PT「流産」、「人工流産」、「自然流産」、「先天異常」、「ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性」、「妊娠」、「パートナーの妊娠」、「妊娠反応陽性」

HLT = MedDRA の高位語；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；PT = MedDRA の基本語；SMQ = MedDRA 標準検索式；SOC = MedDRA の器官別大分類

Source: Summary of Clinical Safety Statistical Analysis Plan

8.2. 死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

Table 153: NHL-007 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
R[2] 併用群											
[redacted]	白人	6[redacted]/男性	心肺不全	3	3	1	なし	なし	投与中止	NA	5
	日本人	5[redacted]/男性	不整脈	192	192	1	あり	なし	NA	NA	5
Rit 単独群											
[redacted]	白人	7[redacted]/男性	肺炎	70	70	1	あり	あり	NA	NA	5
	白人	5[redacted]/男性	全身健康状態低下	214	214	1	なし	なし	NA	NA	5

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.3, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.7.6.2

Table 154: NHL-008 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
R[2] 併用群											
[redacted]	白人	7[redacted]/男性	敗血症	43	43	1	あり	あり	投与中止	投与中止	5
	白人	9[redacted]/男性	多臓器機能不全症候群	151	151	1	なし	なし	投与中止	投与中止	5
	白人	8[redacted]/男性	心肺停止	41	41	1	なし	なし	NA	NA	5
	白人	7[redacted]/女性	急性腎障害	42	42	1	なし	なし	NA	NA	5

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.4

Table 155: GELARC-0683C 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
R[2] 併用群										
[redacted]	5 /男性	大動脈瘤破裂	492	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	8 /女性	腎不全	45	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	6 /男性	肺塞栓症	8	-	-	あり	あり	NA	投与中止	5
		敗血症	9	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	6 /男性	心停止	42	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
Rit 対照群										
[redacted]	7 /男性	心臓死	186	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
	6 /女性	心筋梗塞	848	-	-	NA	なし	なし	変更なし	5
	6 /男性	大腸菌性敗血症	47	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
		胸水	47	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
	6 /男性	肺の悪性新生物	497	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
	7 /男性	心筋梗塞	115	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
Source: 5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.7.6.2

Table 156: NHL-001 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性	治験薬の処置	グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）			
[redacted]	白人	7 /女性	感染 NOS	73	74	2	なし	投与中止	5
	白人	7 /女性	リンパ腫 NOS	23	23	1	なし	投与中止	5
	白人	5 /女性	急性呼吸窮迫症候群	5	8	4	なし	NA	5
	黒人	7 /男性	心肺停止	27	27	1	なし	NA	5
	白人	7 /男性	敗血症 NOS	72	73	2	あり	投与中止	5
	白人	6 /男性	クロストリジウム感染 NOS	86	91	6	なし	休薬	5

NA = 該当せず；NOS = 他に特定されない
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 5.1 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数

[c] 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 3.0 を用いてグレード分類した。
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1

8.3. 重篤な有害事象を発現した患者一覧

Table 157: NHL-007 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
R[2]併用群											
[redacted]	白人	6[redacted]/女性	虫垂炎	278	280	3	なし	なし	変更なし	NA	3
	白人	6[redacted]/女性	肺炎	53	57	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
				151	153	3	なし	あり	NA	変更なし	3
	白人	7[redacted]/女性	心房細動	186	194	9	なし	なし	休薬	変更なし	3
			肺炎	189	206	18	なし	あり	変更なし	変更なし	3
			発熱	349	354	6	なし	なし	NA	NA	2
			敗血症	233	239	7	なし	なし	NA	NA	4
	白人	4[redacted]/女性	呼吸不全	22	27	6	なし	なし	NA	変更なし	4
			敗血症	22	38	17	なし	なし	NA	休薬	4
			上室性頻脈	22	23	2	なし	なし	NA	NA	4
			腸の軸捻転	15	38	24	なし	なし	投与中止	投与中止	4
	白人	7[redacted]/男性	胆嚢炎	270	272	3	なし	なし	変更なし	NA	3
			肺炎	266	274	9	なし	なし	休薬	NA	3
				319	337	19	なし	なし	休薬	NA	3
			呼吸不全	268	274	7	なし	なし	変更なし	NA	4
	不明	6[redacted]/男性	貧血	94	98	5	あり	なし	休薬	変更なし	3
				383	386	4	あり	なし	NA	NA	3
			転倒	382	386	5	なし	なし	NA	NA	3
			白血球減少症	94	109	16	あり	なし	休薬	変更なし	4
			神経梅毒	404	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			好中球減少症	94	99	6	あり	なし	休薬	変更なし	3
			四肢痛	94	98	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			汎血球減少症	94	110	17	あり	なし	変更なし	休薬	3
	白人	8[redacted]/男性	リンパ浮腫	239	243	5	なし	なし	投与中止	NA	3
			全身性そう痒症	225	243	19	なし	なし	投与中止	NA	3
	白人	7[redacted]/男性	皮膚有棘細胞癌	96	115	20	あり	あり	変更なし	変更なし	2

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
[redacted]	白人	7[redacted]/女性	憩室炎	48	55	8	あり	あり	休薬	変更なし	3
				67	72	6	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			肋骨骨折	41	176	136	なし	なし	休薬	変更なし	2
			尿路感染	11	22	12	あり	あり	変更なし	休薬	3
	白人	5[redacted]/男性	蜂巣炎	24	42	19	あり	あり	休薬	変更なし	3
			肺塞栓症	33	37	5	あり	あり	投与中止	投与中止	3
	白人	5[redacted]/男性	狭心症	35	36	2	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			脳血管発作	155	162	8	なし	なし	休薬	NA	2
	白人	4[redacted]/男性	肺炎	87	89	3	なし	あり	変更なし	変更なし	4
	白人	6[redacted]/男性	深部静脈血栓症	54	64	11	あり	なし	休薬	変更なし	3
			肺塞栓症	54	64	11	あり	なし	休薬	休薬	3
	白人	6[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	219	230	12	あり	なし	休薬	NA	4
			肺炎	30	41	12	あり	あり	休薬	変更なし	3
	白人	5[redacted]/男性	唾液腺炎	48	57	10	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	7[redacted]/男性	喘息クリーゼ	26	31	6	あり	あり	変更なし	変更なし	3
			注入に伴う反応	1	37	37	なし	あり	休薬	休薬	4
			発熱	5	21	17	あり	あり	変更なし	休薬	2
	白人	7[redacted]/女性	肺塞栓症	169	344	176	あり	なし	休薬	NA	3
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6[redacted]/女性	全身健康状態低下	349	363	15	なし	なし	NA	NA	4
			末梢性浮腫	329	336	8	なし	なし	変更なし	NA	2
	白人	5[redacted]/女性	急性腎障害	93	97	5	あり	なし	休薬	変更なし	3
			発熱性好中球減少症	85	86	2	あり	なし	休薬	変更なし	4
			全身健康状態低下	15	34	20	あり	なし	変更なし	変更なし	3
				85	160	76	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			インフルエンザ性肺炎	85	160	76	あり	なし	休薬	変更なし	4
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	71	75	5	あり	あり	減量	変更なし	4
			肺感染	71	75	5	あり	あり	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	心肺不全	3	3	1	なし	なし	投与中止	NA	5

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
[redacted]	白人	6[redacted]/女性	大腿骨骨折	338	352	15	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	7[redacted]/男性	糞塊	40	71	32	なし	なし	休薬	NA	4
	白人	6[redacted]/男性	呼吸困難	6	11	6	なし	なし	変更なし	変更なし	2
				15	継続中	-	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			胸水	6	11	6	なし	なし	変更なし	変更なし	3
				15	継続中	-	なし	なし	投与中止	変更なし	3
	白人	8[redacted]/男性	回転性めまい	29	30	2	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/男性	発熱性好中球減少症	46	55	10	あり	なし	休薬	変更なし	3
			血清反応陰性関節炎	5	29	25	なし	なし	休薬	休薬	2
	白人	5[redacted]/男性	腫瘍フレア	5	14	10	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	肺塞栓症	22	26	5	あり	なし	変更なし	休薬	3
			気道感染	22	26	5	なし	なし	変更なし	変更なし	2
	白人	7[redacted]/男性	アナフィラキシーショック	22	22	1	なし	あり	変更なし	投与中止	3
	白人	7[redacted]/男性	皮膚有棘細胞癌	271	継続中	-	なし	なし	変更なし	NA	-
	白人	6[redacted]/男性	好中球減少症	68	75	8	あり	なし	休薬	変更なし	4
				113	132	20	あり	なし	減量	休薬	4
	白人	7[redacted]/男性	慢性閉塞性肺疾患	19	24	6	なし	なし	休薬	休薬	3
	白人	4[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	210	212	3	あり	なし	NA	NA	3
	白人	6[redacted]/女性	貧血	8	9	2	あり	あり	休薬	休薬	3
			下痢	20	32	13	あり	あり	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	注入に伴う反応	22	26	5	なし	あり	変更なし	休薬	3
			発熱	10	21	12	あり	あり	休薬	休薬	2
	白人	7[redacted]/女性	急性腎障害	81	92	12	なし	なし	休薬	休薬	3
			急性腎盂腎炎	78	92	15	なし	なし	休薬	休薬	3
			敗血症	81	92	12	なし	なし	休薬	休薬	4
	白人	6[redacted]/女性	脊椎痛	21	28	8	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	アジア人	4[redacted]/女性	胃腸炎	129	133	5	なし	なし	休薬	NA	3
	アジア人	7[redacted]/男性	下肢骨折	357	472	116	なし	なし	NA	NA	3
	アジア人	4[redacted]/女性	好中球減少症	262	265	4	あり	なし	休薬	NA	4

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
[redacted]	アジア人	4 /男性	急性肺損傷	83	236	154	あり	あり	休薬	投与中止	3
	日本人	5 /女性	斑状丘疹状皮疹	6	11	6	あり	なし	休薬	変更なし	3
	日本人	5 /男性	不整脈	192	192	1	あり	なし	NA	NA	5
	日本人	8 /女性	脊椎圧迫骨折	179	継続中	-	なし	なし	変更なし	NA	2
	日本人	6 /女性	腎盂腎炎	307	344	38	あり	なし	休薬	NA	3
			上室性頻脈	119	155	37	なし	なし	休薬	NA	3
Rit 単独群											
[redacted]	白人	5 女性	浸潤性乳管癌	100	139	40	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7 男性	心筋梗塞	116	117	2	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	5 女性	子宮付属器捻転	24	26	3	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7 女性	無力症	94	120	27	なし	なし	休薬	変更なし	3
			脱水	94	101	8	なし	なし	休薬	変更なし	3
			疲労	94	120	27	なし	なし	休薬	休薬	3
			敗血症	94	96	3	なし	なし	休薬	変更なし	4
			失神	92	92	1	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			上気道感染	94	120	27	なし	なし	休薬	変更なし	3
	白人	7 女性	呼吸困難	270	272	3	なし	なし	NA	NA	2
	白人	7 女性	悪性黒色腫	218	232	15	なし	なし	変更なし	NA	3
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 女性	帯状疱疹	78	86	9	あり	なし	休薬	変更なし	3
			肺炎	295	303	9	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	8 男性	肺炎	8	19	12	なし	なし	休薬	休薬	3
	白人	7 男性	肺炎	54	67	14	あり	あり	投与中止	投与中止	3
				68	69	2	あり	あり	NA	NA	4
				70	70	1	あり	あり	NA	NA	5
	白人	6 女性	胸水	347	363	17	なし	なし	NA	NA	2
			肺炎	195	200	6	なし	なし	休薬	NA	3
				347	361	15	なし	なし	NA	NA	3
			敗血症	347	361	15	なし	なし	NA	NA	4
				363	384	22	なし	なし	NA	NA	4
			敗血症性ショック	364	367	4	なし	なし	NA	NA	4

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	レナリドミド／プラセボ	リツキシマブ	
[redacted]	白人	5[redacted]/男性	全身健康状態低下	214	214	1	なし	なし	NA	NA	5
			一過性脳虚血発作	132	139	8	なし	なし	休薬	休薬	3
	白人	6[redacted]/男性	胸水	110	116	7	なし	なし	NA	NA	2
	白人	5[redacted]/男性	網膜剥離	321	324	4	なし	なし	投与中止	NA	3
			外傷性骨折	112	123	12	なし	なし	休薬	休薬	4
	白人	7[redacted]/男性	心房細動	368	372	5	なし	なし	変更なし	NA	2
			心房粗動	368	372	5	なし	なし	変更なし	NA	2
	白人	6[redacted]/男性	虫垂炎	127	134	8	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			肺塞栓症	205	210	6	あり	なし	休薬	NA	4
	白人	6[redacted]/男性	心房細動	70	73	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			肺炎	33	44	12	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			失神	70	73	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	5[redacted]/女性	脳血管発作	138	146	9	あり	なし	休薬	変更なし	3
			胆石症	168	173	6	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	8[redacted]/女性	尿路感染	173	184	12	あり	あり	変更なし	NA	3
	白人	7[redacted]/男性	基底細胞癌	29	141	113	なし	なし	変更なし	変更なし	1
			血尿	230	233	4	なし	なし	NA	NA	3
			腎仙痛	230	233	4	なし	なし	NA	NA	3
			腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	230	255	26	なし	なし	NA	NA	3
	白人	7[redacted]/男性	一過性脳虚血発作	134	136	3	あり	なし	変更なし	変更なし	1
	白人	7[redacted]/女性	出血性びらん性胃炎	133	136	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	アジア人	6[redacted]/男性	限局性浮腫	129	145	17			変更なし	NA	2
			末梢性浮腫	129	145	17			変更なし	NA	2
	アジア人	6[redacted]/女性	肺感染	254	422	169	あり	なし	変更なし	NA	3
	アジア人	5[redacted]/女性	末梢動脈閉塞性疾患	165	167	3	なし	なし	変更なし	NA	3
			胸水	131	320	190	あり	あり	変更なし	NA	2
			上気道感染	154	196	43	あり	なし	変更なし	NA	3
	アジア人	6[redacted]/男性	痔核	178	185	8	なし	なし	変更なし	NA	3

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.3, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.7.7

Table 158: NHL-008 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
R[2]併用群											
[redacted]	白人	8[redacted]/男性	鼡径部痛	61	64	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/女性	脱水	14	18	5	なし	なし	休薬	休薬	3
			高カルシウム血症	14	16	3	なし	なし	減量	休薬	4
	白人	5[redacted]/女性	失神	25	31	7	あり	なし	投与中止	変更なし	3
	白人	8[redacted]/女性	アナフィラキシー反応	1	2	2	なし	なし	変更なし	変更なし	4
	白人	7[redacted]/男性	急性腎障害	8	16	9	あり	あり	休薬	休薬	4
				97	104	8	なし	なし	休薬	休薬	1
			発熱性好中球減少症	97	104	8	あり	あり	変更なし	変更なし	3
			頭痛	301	303	3	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			高カルシウム血症	8	15	8	あり	あり	休薬	休薬	3
			尿路感染	97	104	8	なし	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	肺炎	11	30	20	あり	あり	休薬	休薬	3
			敗血症	11	30	20	あり	あり	休薬	休薬	3
	白人	8[redacted]/女性	急性腎障害	57	65	9	あり	なし	減量	休薬	3
			貧血	57	65	9	あり	なし	休薬	休薬	2
			基底細胞癌	114	149	36	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			慢性閉塞性肺疾患	135	141	7	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			脱水	57	65	9	なし	なし	休薬	休薬	3
			発熱性好中球減少症	135	141	7	あり	なし	変更なし	変更なし	3

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
[redacted]		[redacted]	高カルシウム血症	57	65	9	なし	なし	休薬	休薬	4
			高尿酸血症	57	58	2	なし	なし	休薬	休薬	3
			肺炎	135	141	7	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	インフルエンザ	129	133	5	なし	なし	休薬	変更なし	3
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5[redacted]/女性	心房細動	116	121	6	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	尿路感染	224	228	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/男性	好中球減少症	35	継続中	-	あり	あり	休薬	NA	4
			敗血症	43	43	1	あり	あり	投与中止	投与中止	5
			血小板減少症	41	継続中	-	あり	あり	休薬	NA	3
	白人	7[redacted]/男性	好中球減少症	105	112	8	あり	なし	休薬	NA	4
				156	182	27	あり	なし	休薬	NA	4
				216	245	30	あり	なし	投与中止	変更なし	4
	白人	7[redacted]/女性	肺炎	270	272	3	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	基底細胞癌	301	301	1	あり	なし	変更なし	変更なし	3
			発熱性好中球減少症	132	135	4	あり	なし	休薬	変更なし	3
			副鼻腔炎	132	135	4	あり	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	5[redacted]/男性	側腹部痛	92	92	1	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			腎結石症	90	93	4	なし	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	皮膚有棘細胞癌	274	288	15	あり	なし	変更なし	変更なし	2
	白人	8[redacted]/女性	大腸炎	47	49	3	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	5[redacted]/女性	異型肺炎	232	240	9	あり	あり	休薬	変更なし	3
			自殺念慮	85	87	3	なし	なし	変更なし	NA	2
	白人	7[redacted]/女性	肺塞栓症	239	継続中	-	あり	なし	投与中止	投与中止	3
	白人	7[redacted]/男性	急性冠動脈症候群	134	135	2	あり	なし	減量	変更なし	3
			食道痙攣	301	305	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/男性	基底細胞癌	97	継続中	-	あり	なし	休薬	変更なし	3
			皮膚有棘細胞癌	97	継続中	-	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	関節膿瘍	8	37	30	あり	あり	休薬	休薬	3

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
[redacted]	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5[redacted]/男性	腹痛	11	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			急性腎障害	11	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			好中球減少症	8	10	3	あり	あり	NA	NA	4
			閉塞性尿路疾患	9	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			嘔吐	8	9	2	なし	なし	NA	NA	2
	白人	6[redacted]/女性	貧血	43	71	29	あり	なし	休薬	変更なし	3
			慢性閉塞性肺疾患	2	5	4	なし	なし	休薬	変更なし	3
			発熱性好中球減少症	50	56	7	あり	なし	減量	変更なし	3
			高カルシウム血症	16	18	3	なし	なし	休薬	変更なし	3
			低カリウム血症	17	17	1	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			好中球減少症	16	27	12	あり	あり	変更なし	休薬	3
				43	58	16	あり	なし	休薬	変更なし	4
			血小板減少症	43	58	16	あり	なし	休薬	変更なし	4
	白人	5[redacted]/男性	血管浮腫	8	20	13	あり	なし	投与中止	変更なし	4
			発熱性好中球減少症	8	12	5	あり	あり	休薬	変更なし	3
			血小板減少症	7	12	6	あり	あり	休薬	変更なし	3
	白人	9[redacted]/男性	無力症	71	77	7	なし	なし	休薬	変更なし	3
			精神状態変化	71	77	7	なし	なし	変更なし	休薬	3
			多臓器機能不全症候群	148	150	3	なし	なし	投与中止	投与中止	3
				151	151	1	なし	なし	投与中止	投与中止	5
	白人	8[redacted]/男性	トロポニン増加	50	52	3	なし	なし	変更なし	変更なし	1
	白人	5[redacted]/女性	大腸炎	202	205	4	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	心房細動	11	19	9	なし	なし	減量	休薬	4
	白人	7[redacted]/男性	ウイルス性消化管感染	162	165	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/男性	敗血症	162	165	4	なし	なし	減量	変更なし	4
	白人	8[redacted]/男性	肺炎	47	49	3	なし	なし	NA	NA	3
				65	67	3	なし	なし	投与中止	投与中止	3
	白人	6[redacted]/男性	椎間板突出	87	継続中	-	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			筋力低下	87	90	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
[redacted]		[redacted]		87	90	4	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			皮膚有棘細胞癌	73	73	1	なし	なし	NA	NA	2
			一過性脳虚血発作	113	113	1	なし	なし	変更なし	変更なし	2
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5[redacted]/男性	発熱性好中球減少症	231	236	6	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	8[redacted]/男性	心房細動	15	33	19	あり	なし	休薬	投与中止	4
			心肺停止	41	41	1	なし	なし	NA	NA	5
			胃腸出血	16	33	18	なし	なし	投与中止	NA	3
			腎不全	21	継続中	-	なし	なし	NA	NA	4
	白人	6[redacted]/女性	急性呼吸不全	42	47	6	なし	なし	投与中止	変更なし	4
			脱水	12	19	8	なし	なし	休薬	休薬	3
	白人	7[redacted]/男性	皮膚有棘細胞癌	111	260	150	なし	なし	変更なし	変更なし	1
	白人	7[redacted]/男性	急性腎障害	58	62	5	あり	あり	投与中止	投与中止	3
			脱水	58	63	6	あり	なし	NA	NA	3
			横紋筋融解症	58	62	5	あり	あり	投与中止	投与中止	3
	白人	8[redacted]/女性	深部静脈血栓症	35	64	30	なし	なし	投与中止	NA	2
	白人	6[redacted]/男性	小腸捻転	224	225	2	なし	なし	休薬	変更なし	4
	白人	6[redacted]/男性	非心臓性胸痛	16	17	2	なし	なし	変更なし	休薬	2
	白人	7[redacted]/男性	基底細胞癌	12	12	1	なし	なし	変更なし	変更なし	2
	白人	6[redacted]/男性	高カルシウム血症	5	6	2	なし	なし	休薬	休薬	4
				7	7	1	なし	なし	休薬	休薬	3
				8	8	1	なし	なし	休薬	休薬	2
				9	10	2	なし	なし	休薬	休薬	1
			腫瘍崩壊症候群	6	9	4	あり	あり	休薬	休薬	3
	白人	7[redacted]/男性	薬物過敏症	6	8	3	あり	あり	投与中止	変更なし	2
			呼吸困難	6	7	2	あり	あり	変更なし	NA	2
			顔面浮腫	6	7	2	あり	あり	変更なし	NA	2
			斑状丘疹状皮疹	6	7	2	あり	あり	変更なし	NA	3
			喘鳴	6	7	2	あり	あり	変更なし	NA	2
	白人	5[redacted]/女性	基底細胞癌	45	335	291	なし	なし	変更なし	変更なし	4
	白人	7[redacted]/女性	急性腎障害	8	13	6	あり	なし	休薬	変更なし	1

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
[redacted]			慢性腎臓病	8	14	7	あり	あり	休薬	変更なし	3
			下痢	34	54	21	なし	なし	変更なし	変更なし	1
				55	65	11	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			低酸素症	9	9	1	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			肺感染	9	15	7	なし	なし	変更なし	変更なし	3
				116	118	3	あり	なし	休薬	NA	3
	白人	6[redacted]/男性	急性心筋梗塞	56	62	7	なし	なし	変更なし	変更なし	3
	白人	7[redacted]/女性	過敏症	42	52	11	あり	なし	投与中止	NA	4
			敗血症	42	52	11	あり	なし	投与中止	NA	4
	白人	5[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	196	198	3	あり	なし	減量	変更なし	4
				335	351	17	なし	なし	休薬	変更なし	3
			皮膚感染	335	379	45	なし	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/男性	気管支炎	41	43	3	あり	あり	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	菌血症	95	100	6	なし	なし	休薬	NA	3
			胃腸炎	95	100	6	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	6[redacted]/男性	狭心症	212	214	3	なし	なし	休薬	変更なし	3
			蜂巣炎	213	226	14	あり	なし	休薬	変更なし	3
			好中球減少症	213	217	5	あり	なし	減量	変更なし	4
			移行上皮癌	260	継続中	-	あり	なし	投与中止	投与中止	3
	白人	7[redacted]/女性	急性腎障害	23	41	19	あり	なし	変更なし	休薬	3
				42	42	1	なし	なし	NA	NA	5
	白人	6[redacted]/女性	貧血	23	24	2	あり	なし	休薬	NA	2
	不明	7[redacted]/男性	蜂巣炎	15	55	41	なし	なし	休薬	休薬	3
				20	22	3	なし	なし	減量	休薬	3
			低血圧	10	12	3	あり	なし	休薬	変更なし	3
	白人	5[redacted]/女性	肺扁平上皮癌	174	291	118	なし	なし	NA	NA	4
	白人	7[redacted]/男性	脱水	31	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			呼吸困難	4	8	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			播種性帯状疱疹	31	継続中	-	なし	なし	投与中止	投与中止	3
			汎血球減少症	7	15	9	あり	なし	減量	変更なし	3
			誤嚥性肺炎	4	8	5	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			呼吸窮迫	31	継続中	-	なし	なし	変更なし	変更なし	3
			腫瘍フレア	6	15	10	あり	なし	変更なし	変更なし	1
	白人	6[redacted]/女性	全身性浮腫	8	12	5	あり	なし	投与中止	変更なし	4

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］[a]	有害事象			治験薬との関連性		治験薬の処置		グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	レナリドミド	リツキシマブ	
[redacted]	アジア人	7[redacted]/男性	頭痛	296	継続中	-	なし	なし	投与中止	変更なし	2
	白人	8[redacted]/女性	急性腎障害	14	継続中	-	なし	なし	NA	NA	2
			無力症	14	継続中	-	なし	あり	NA	投与中止	4
			下痢	14	継続中	-	なし	あり	NA	投与中止	4
			血小板減少症	5	継続中	-	あり	あり	投与中止	変更なし	3
	白人	8[redacted]/男性	腹痛	89	94	6	あり	なし	休薬	NA	3
			貧血	9	10	2	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			呼吸困難	106	継続中	-	なし	なし	変更なし	変更なし	2
			骨髄異形成症候群	106	継続中	-	あり	なし	投与中止	投与中止	4
	白人	6[redacted]/女性	腹痛	31	34	4	なし	なし	NA	NA	3
			大顆粒性リンパ球増多症	126	継続中	-	なし	なし	NA	NA	3
			水痘	4	27	24	なし	なし	休薬	NA	3
	白人	4[redacted]/女性	虫垂炎	8	21	14	なし	なし	休薬	変更なし	3
			腹膜垂炎	253	255	3	なし	なし	休薬	NA	3
			糞塊	71	74	4	あり	なし	変更なし	変更なし	2
	白人	7[redacted]/男性	軟部組織感染	24	36	13	なし	なし	休薬	変更なし	3
	白人	6[redacted]/女性	股関節部骨折	99	101	3	なし	なし	休薬	NA	3

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.2

Table 159: GELARC-0683C 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
R[2]併用群										
[redacted]	7[redacted]/女性	結腸癌	174	203	30	なし	なし	NA	投与中止	3
	3[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	591	595	5	あり	あり	NA	休薬	3
		インフルエンザ	173	180	8	あり	あり	NA	休薬/減量	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]		365	375	11	なし	なし	NA	変更なし	2
		腸閉塞	922	926	5	なし	なし	NA	NA	2
		爪囲炎	592	595	4	なし	あり	NA	変更なし	1
	5 /女性	咽頭炎	12	16	5	なし	なし	NA	変更なし	2
		発熱	12	16	5	なし	なし	NA	変更なし	1
		発疹	14	15	2	なし	なし	NA	変更なし	1
	5 /男性	肺塞栓症	166	253	88	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	7 /女性	好酸球増加症	43	50	8	なし	なし	NA	変更なし	1
		肺炎球菌性肺炎	255	271	17	なし	なし	NA	変更なし	2
		トロポニン T 増加	44	182	139	なし	なし	NA	変更なし	3
	4 /男性	発熱	12	17	6	なし	なし	NA	休薬	2
		発疹	12	17	6	なし	なし	NA	休薬	1
	4 /女性	血小板減少症	2	14	13	なし	あり	NA	休薬/減量	3
	3 /男性	注入に伴う反応	16	17	2	なし	あり	NA	変更なし	2
		発熱	13	15	3	なし	なし	NA	休薬	2
	4 /男性	顔面浮腫	2	10	9	あり	なし	NA	休薬	2
	5 /女性	胆嚢炎	499	501	3	なし	なし	NA	変更なし	3
	7 /女性	軟骨石灰化症	179	262	84	なし	なし	NA	変更なし	3
		肺炎	853	863	11	なし	なし	NA	休薬	3
	5 /女性	アナフィラキシーショック	42	50	9	なし	あり	NA	投与中止	4
		関節痛	22	42	21	なし	なし	NA	休薬	2
		注入に伴う反応	8	9	2	なし	あり	NA	休薬	3
		発熱	22	42	21	あり	なし	NA	休薬	2
	5 /男性	カンピロバクター性敗血症	48	54	7	なし	なし	NA	休薬	3
	7 /女性	全身健康状態低下	433	436	4	なし	なし	NA	変更なし	3
		中毒性皮疹	13	30	18	あり	なし	NA	休薬	3
			16	30	15	あり	なし	NA	減量	1
	5 /男性	不整脈	870	-	-	なし	なし	NA	変更なし	3
		心房細動	712	749	38	あり	なし	NA	変更なし	3
		胸水	42	46	5	あり	なし	NA	変更なし	2
		皮膚癌	108	108	1	なし	なし	NA	変更なし	2
			290	293	4	なし	なし	NA	変更なし	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	/男性	トロポニン増加	870	872	3	なし	なし	NA	変更なし	1
	6/女性	胸水	113	117	5	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	ヘモフィルス性肺炎	290	298	9	なし	なし	NA	休薬	3
	6/女性	虚血性大腸炎	470	474	5	あり	なし	NA	休薬	3
	5/女性	発熱	12	13	2	なし	なし	NA	変更なし	1
	6/男性	門脈血栓症	163	179	17	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	4/男性	心筋梗塞	442	448	7	あり	なし	NA	休薬	3
	5/男性	倦怠感	483	484	2	なし	なし	NA	変更なし	2
	6/女性	深部静脈血栓症	40	132	93	あり	なし	NA	休薬/減量	3
		中毒性皮疹	40	57	18	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	7/男性	急性腎障害	13	26	14	あり	なし	NA	投与中止	4
	7/男性	一過性脳虚血発作	489	489	1	あり	あり	NA	変更なし	2
	6/女性	丘疹性皮疹	12	15	4	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	6/女性	血管性紫斑病	13	26	14	あり	あり	NA	投与中止	3
	7/女性	上腹部痛	23	37	15	なし	なし	NA	変更なし	1
			25	37	13	なし	なし	NA	変更なし	2
		細菌性敗血症	29	37	9	なし	なし	NA	変更なし	3
		心不全	20	37	18	なし	なし	NA	休薬	3
		糖尿病	20	29	10	なし	なし	NA	休薬	3
		全身健康状態低下	29	-	-	なし	なし	NA	休薬	2
			37	-	-	なし	なし	NA	変更なし	1
			86	-	-	なし	なし	NA	投与中止	3
		肺感染	20	37	18	なし	なし	NA	休薬	3
		静脈炎	64	-	-	なし	なし	NA	NA	2
		シュードモナス性敗血症	60	72	13	なし	なし	NA	NA	3
	6/男性	脳血管発作	394	421	28	あり	なし	NA	投与中止	3
	6/男性	敗血症性ショック	16	20	5	あり	あり	NA	休薬/減量	4
	6/男性	結腸腺癌	254	-	-	あり	あり	NA	投与中止	3
		発疹	16	26	11	なし	なし	NA	休薬	2
			20	26	7	なし	なし	NA	休薬	3
	5/女性	乳癌	558	859	302	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	間質性肺疾患	688	698	11	なし	なし	NA	変更なし	4
	7/女性	徐脈	144	150	7	なし	なし	NA	変更なし	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/男性	肺感染	144	150	7	あり	なし	NA	変更なし	3
		扁桃炎	19	25	7	なし	なし	NA	休薬	3
	6/男性	毛巣嚢胞	309	320	12	なし	なし	NA	休薬	3
		細菌性創感染	320	383	64	なし	なし	NA	休薬	3
	3/男性	急性冠動脈症候群	13	24	12	なし	なし	NA	休薬	4
	5/男性	腫瘍崩壊症候群	2	4	3	なし	あり	NA	休薬	3
	4/男性	ウイルス感染	11	15	5	なし	なし	NA	休薬	3
	4/女性	発熱性好中球減少症	15	24	10	なし	なし	NA	変更なし	3
	6/女性	虚血性脳卒中	657	664	8	なし	なし	NA	変更なし	4
		肺感染	2	5	4	なし	なし	NA	変更なし	3
		表在性血栓性静脈炎	46	48	3	あり	なし	NA	休薬	2
	7/女性	シュードモナス感染	72	86	15	あり	なし	NA	休薬	3
		腎不全	424	444	21	なし	なし	NA	休薬	3
		敗血症	400	444	45	なし	なし	NA	休薬	4
			492	502	11	なし	なし	NA	休薬	4
		尿路感染	713	719	7	あり	あり	NA	変更なし	2
	5/男性	視神経炎	1	15	15	なし	なし	NA	投与中止	3
	4/女性	発熱	195	200	6	なし	なし	NA	変更なし	3
	7/男性	胸水	19	26	8	なし	なし	NA	変更なし	3
		発疹	49	57	9	あり	なし	NA	投与中止	4
	6/女性	発熱	15	21	7	なし	なし	NA	変更なし	1
	7/女性	基底細胞癌	740	804	65	なし	なし	NA	変更なし	2
		椎間板圧迫	596	807	212	なし	なし	NA	休薬	3
			634	807	174	なし	なし	NA	変更なし	2
			751	807	57	なし	なし	NA	変更なし	1
	4/女性	丹毒	70	148	79	なし	なし	NA	変更なし	2
		発疹	18	31	14	あり	なし	NA	休薬/減量	3
		腫瘍崩壊症候群	18	22	5	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	3/女性	薬物過敏症	20	23	4	あり	なし	NA	休薬/減量	2
	4/男性	歯膿瘍	13	26	14	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	5/女性	喉頭浮腫	17	17	1	あり	なし	NA	休薬/減量	2
		蕁麻疹	13	22	10	あり	なし	NA	休薬/減量	2
	5/男性	注入に伴う反応	8	11	4	なし	あり	NA	変更なし	2
			8	11	4	なし	あり	NA	変更なし	1

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]		8	11	4	なし	あり	NA	変更なし	2
			8	11	4	なし	あり	NA	変更なし	2
			10	11	2	なし	あり	NA	変更なし	1
			10	11	2	なし	あり	NA	変更なし	2
	6/男性	腹痛	2	13	12	あり	なし	NA	変更なし	1
			11	13	3	あり	なし	NA	変更なし	2
		下痢	11	13	3	あり	なし	NA	変更なし	2
		過敏性血管炎	15	58	44	あり	あり	NA	休薬	4
			23	58	36	あり	あり	NA	投与中止	1
		腎不全	15	44	30	なし	なし	NA	変更なし	2
			37	44	8	なし	なし	NA	変更なし	1
	7/男性	細菌尿	27	36	10	なし	なし	NA	変更なし	2
		尿閉	22	30	9	なし	なし	NA	変更なし	2
	8/女性	胆嚢腺癌	534	-	-	あり	なし	NA	休薬	4
	7/男性	結腸腺癌	162	-	-	あり	あり	NA	投与中止	4
	3/男性	発熱	12	45	34	なし	なし	NA	減量	1
	4/男性	中毒性皮疹	11	29	19	あり	なし	NA	休薬/減量	2
	5/女性	急性腎障害	6	13	8	なし	なし	NA	休薬	3
		ヘモフィルス性肺炎	771	785	15	なし	なし	NA	変更なし	3
		尿路感染	315	331	17	なし	なし	NA	変更なし	3
		尿路性敗血症	6	30	25	なし	なし	NA	休薬	3
	4/女性	乳頭様甲状腺癌	636	644	9	あり	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	視神経炎	196	-	-	あり	あり	NA	投与中止	3
	5/男性	注入に伴う反応	1	2	2	NA	あり	NA	変更なし	2
		発熱	6	10	5	なし	なし	NA	休薬	1
		斑状丘疹状皮疹	3	10	8	あり	なし	NA	休薬	2
	6/女性	胸痛	171	172	2	あり	なし	NA	変更なし	1
	5/女性	動脈炎	210	218	9	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/女性	肺腺癌	95	-	-	あり	なし	NA	投与中止	3
	7/女性	一過性脳虚血発作	553	555	3	なし	なし	NA	変更なし	2
	5/女性	悪性黒色腫	616	666	51	あり	なし	NA	投与中止	3
		腫瘍フレア	15	20	6	あり	なし	NA	休薬	3
	6/男性	感染	23	27	5	なし	なし	NA	変更なし	1
		腎不全	23	27	5	なし	なし	NA	変更なし	4

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]	血小板減少症	2	50	49	あり	あり	NA	変更なし	4
			3	50	48	あり	あり	NA	変更なし	3
			9	50	42	あり	あり	NA	変更なし	4
			21	50	30	あり	あり	NA	変更なし	3
			22	50	29	あり	あり	NA	変更なし	4
			23	50	28	あり	あり	NA	変更なし	3
			24	50	27	あり	あり	NA	休薬/減量	4
			29	50	22	あり	あり	NA	変更なし	3
			33	50	18	あり	あり	NA	変更なし	2
	8 /男性	完全房室ブロック	674	678	5	なし	なし	NA	変更なし	3
	7 /女性	腸憩室	46	53	8	なし	なし	NA	変更なし	3
		亜イレウス	75	79	5	なし	なし	NA	変更なし	2
	6 /女性	心房細動	120	209	90	なし	なし	NA	休薬	3
		膀胱瘤	395	715	321	なし	なし	NA	変更なし	3
		血腫	869	926	58	なし	なし	NA	変更なし	3
		頻尿	707	740	34	なし	なし	NA	変更なし	3
	7 /男性	発熱性好中球減少症	57	65	9	あり	なし	NA	休薬	3
		心筋梗塞	118	-	-	なし	なし	NA	投与中止	4
	4 /男性	医療機器破損	277	277	1	なし	なし	NA	変更なし	3
		膵炎	356	370	15	なし	なし	NA	休薬	3
	7 /女性	低アルブミン血症	100	-	-	なし	なし	NA	変更なし	2
			153	-	-	なし	なし	NA	変更なし	1
	6 /女性	アナフィラキシー様反応	2	3	2	なし	あり	NA	変更なし	3
		無力症	13	19	7	あり	なし	NA	変更なし	3
		うつ病	418	444	27	なし	あり	NA	変更なし	3
		汎血球減少症	9	68	60	あり	あり	NA	変更なし	3
	6 /女性	子宮頚部扁平上皮癌	408	647	240	あり	なし	NA	変更なし	4
	7 /男性	壊疽	228	249	22	なし	なし	NA	NA	3
	6 /女性	気管支炎	15	23	9	なし	なし	NA	休薬/減量	3
		発疹	5	23	19	なし	なし	NA	変更なし	2
			15	23	9	なし	なし	NA	休薬/減量	3
	6 /男性	不整脈	516	767	252	なし	なし	NA	変更なし	3
		心筋症	516	767	252	あり	なし	NA	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]	脳梗塞	516	522	7	あり	なし	NA	変更なし	4
	6/女性	発熱性好中球減少症	17	22	6	あり	なし	NA	休薬/減量	4
	7/男性	心筋虚血	167	175	9	なし	なし	NA	休薬	2
		腫瘍フレア	9	144	136	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	7/女性	肺障害	153	174	22	あり	あり	NA	変更なし	2
	4/女性	軟骨石灰化症	22	95	74	あり	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	食欲減退	15	176	162	あり	なし	NA	変更なし	2
			54	176	123	あり	なし	NA	休薬	3
		水腎症	62	64	3	なし	なし	NA	変更なし	1
		顎骨壊死	758	1304	547	あり	なし	NA	休薬	1
		腎不全	161	190	30	あり	なし	NA	変更なし	1
		体重減少	15	176	162	あり	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	大動脈解離	499	-	-	あり	なし	NA	変更なし	1
	5/女性	子宮平滑筋腫	659	756	98	なし	なし	NA	休薬	3
	6/男性	精巣上体の良性新生物	514	658	145	なし	なし	NA	変更なし	2
		胸痛	142	181	40	なし	なし	NA	休薬	1
			314	316	3	あり	なし	NA	変更なし	1
		高熱	3	9	7	あり	なし	NA	休薬	1
		陰茎癒着	514	749	236	なし	なし	NA	変更なし	2
		回転性めまい	314	316	3	あり	なし	NA	変更なし	2
		嘔吐	314	316	3	あり	なし	NA	変更なし	1
	7/女性	白内障	228	295	68	なし	なし	NA	変更なし	3
			228	323	96	なし	なし	NA	変更なし	3
		食欲減退	253	823	571	なし	なし	NA	変更なし	2
			280	823	544	なし	なし	NA	休薬	3
			417	823	407	なし	なし	NA	変更なし	2
		コントロール不良の糖尿病	759	768	10	あり	なし	NA	変更なし	2
		下痢	580	776	197	あり	あり	NA	変更なし	4
		大腸菌性尿路感染	698	758	61	なし	なし	NA	変更なし	2
		全身健康状態低下	606	634	29	なし	なし	NA	変更なし	3
		鉄欠乏性貧血	381	485	105	なし	なし	NA	変更なし	2
			486	495	10	なし	なし	NA	休薬	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/女性	視神経乳頭浮腫	586	602	17	なし	なし	NA	変更なし	1
		会話障害	113	-	-	なし	なし	NA	変更なし	2
			281	-	-	なし	なし	NA	変更なし	3
		尿路感染	607	697	91	あり	なし	NA	変更なし	2
		腸球菌性尿路感染	759	771	13	なし	なし	NA	変更なし	2
	6/女性	腹水	8	11	4	なし	あり	NA	休薬	3
		呼吸困難	8	11	4	なし	あり	NA	休薬	3
		汎血球減少症	1	29	29	あり	あり	NA	変更なし	1
			2	29	28	あり	あり	NA	変更なし	2
			18	29	12	あり	あり	NA	休薬	3
			21	29	9	あり	あり	NA	変更なし	2
			22	29	8	あり	あり	NA	変更なし	1
		ブドウ球菌性肺炎	91	96	6	なし	なし	NA	休薬	3
	7/男性	全身健康状態低下	215	336	122	なし	なし	NA	投与中止	3
		栄養障害	174	336	163	なし	なし	NA	休薬	4
		腹膜炎	215	258	44	なし	なし	NA	投与中止	4
	6/女性	無顆粒球症	78	99	22	なし	あり	NA	休薬/減量	4
			96	99	4	なし	あり	NA	休薬/減量	3
	6/男性	胃腸奇形	816	943	128	なし	なし	NA	変更なし	3
		食道炎	816	943	128	なし	なし	NA	変更なし	3
	7/男性	肺塞栓症	14	21	8	あり	なし	NA	休薬	3
	5/女性	深部静脈血栓症	19	22	4	あり	なし	NA	休薬/減量	3
		肺塞栓症	19	22	4	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	6/女性	表在性静脈炎	261	292	32	あり	なし	NA	休薬	2
		ブドウ球菌性創感染	271	291	21	なし	なし	NA	休薬	3
	5/女性	大動脈弁閉鎖不全症	477	834	358	なし	なし	NA	投与中止	4
	5/男性	注入に伴う反応	9	15	7	なし	あり	NA	投与中止	3
		発疹	11	15	5	あり	なし	NA	投与中止	2
	5/男性	腫瘍フレア	15	18	4	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	6/女性	橈骨骨折	349	407	59	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/女性	注入に伴う反応	15	16	2	なし	あり	NA	変更なし	2
		胸水	15	28	14	なし	なし	NA	変更なし	2
	4/男性	発疹	24	72	49	なし	なし	NA	休薬/減量	3
	6/男性	高血糖	842	846	5	なし	なし	NA	変更なし	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]		肺感染	365	387	23	なし	なし	NA	休薬	2
			770	846	77	なし	なし	NA	変更なし	3
		起立性低血圧	17	19	3	なし	なし	NA	変更なし	3
	7/男性	急性胆嚢炎	181	192	12	なし	なし	NA	休薬	3
		門脈血栓症	334	528	195	あり	なし	NA	休薬	3
	7/女性	背部痛	435	449	15	なし	なし	NA	変更なし	3
			462	488	27	なし	なし	NA	変更なし	3
		胆管拡張	436	457	22	なし	なし	NA	変更なし	1
	6/男性	高カルシウム血症	15	18	4	なし	なし	NA	休薬	4
	7/男性	注入に伴う反応	14	23	10	あり	あり	NA	休薬	3
	7/男性	椎間板突出	595	656	62	なし	なし	NA	変更なし	3
		扁平上皮癌	95	95	1	なし	なし	NA	変更なし	2
	8/男性	大腿骨骨折	498	503	6	なし	なし	NA	変更なし	3
		上腕骨骨折	498	503	6	なし	なし	NA	変更なし	3
	7/女性	急性リンパ性白血病	386	-	-	あり	なし	NA	投与中止	4
		癒痕ヘルニア	21	160	140	なし	なし	NA	変更なし	3
	6/女性	網膜剥離	187	275	89	あり	なし	NA	投与中止	1
	5/女性	医薬品副作用	9	19	11	あり	なし	NA	投与中止	3
	7/女性	肺水腫	1	21	21	なし	あり	NA	変更なし	3
	7/男性	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	13	78	66	なし	なし	NA	変更なし	2
			29	78	50	なし	なし	NA	変更なし	1
			33	78	46	なし	なし	NA	投与中止	3
		軟部組織壊死	10	23	14	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	7/男性	脳血管発作	140	212	73	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	6/男性	斑状丘疹状皮疹	79	218	140	あり	なし	NA	休薬/減量	3
			97	218	122	あり	なし	NA	休薬	2
			125	218	94	あり	なし	NA	投与中止	3
	4/男性	関節痛	12	30	19	あり	あり	NA	休薬	2
			23	30	8	あり	あり	NA	減量	2
		発熱	11	30	20	あり	あり	NA	休薬	2
			23	30	8	あり	あり	NA	減量	2
		発疹	12	30	19	あり	あり	NA	休薬	3
			23	30	8	あり	あり	NA	減量	2
	6/男性	動脈血栓症	617	671	55	あり	なし	NA	変更なし	4

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]		好中球減少症	461	474	14	あり	なし	NA	休薬	4
			496	559	64	あり	なし	NA	変更なし	4
	6/女性	E 型肝炎	163	333	171	なし	あり	NA	投与中止	3
	6/女性	急性腎盂腎炎	177	192	16	なし	なし	NA	休薬	3
	4/男性	腹膜炎	257	262	6	あり	なし	NA	変更なし	3
	6/男性	ブルガダ症候群	17	24	8	あり	あり	NA	投与中止	4
		過敏症	16	23	8	あり	あり	NA	変更なし	3
	6/男性	大動脈解離	581	590	10	なし	なし	NA	休薬	3
	5/男性	背部痛	180	182	3	なし	なし	NA	変更なし	2
		心筋虚血	102	106	5	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	6/女性	上肢骨折	221	239	19	なし	なし	NA	休薬	3
	5/男性	発熱	6	12	7	なし	なし	NA	変更なし	1
	7/女性	膀胱瘤	580	581	2	なし	なし	NA	変更なし	1
		肺炎	210	214	5	なし	なし	NA	休薬	3
	4/女性	尿路感染	479	480	2	なし	なし	NA	休薬	3
			480	480	1	なし	なし	NA	変更なし	2
		嘔吐	479	479	1	なし	なし	NA	休薬	3
	4/女性	アナフィラキシーショック	12	22	11	あり	なし	NA	休薬/減量	3
		注入に伴う反応	85	86	2	なし	あり	NA	減量	3
		全身性皮疹	12	22	11	あり	なし	NA	減量	3
	5/男性	腫瘍フレア	8	26	19	あり	なし	NA	休薬/減量	3
	7/男性	発熱性好中球減少症	271	273	3	あり	なし	NA	変更なし	3
		胸水	22	37	16	なし	なし	NA	変更なし	3
		肺炎	271	279	9	あり	なし	NA	休薬	3
	3/男性	急性胆嚢炎	15	21	7	あり	あり	NA	休薬	3
	7/男性	急性心筋梗塞	11	23	13	なし	なし	NA	休薬	4
		急性肺水腫	15	23	9	なし	なし	NA	変更なし	3
			240	243	4	なし	なし	NA	変更なし	3
		狭心症	247	259	13	なし	なし	NA	変更なし	3
		無力症	105	107	3	あり	なし	NA	変更なし	3
		背部痛	105	107	3	なし	なし	NA	変更なし	3
		好中球減少症	148	190	43	あり	あり	NA	休薬/減量	3
			169	190	22	あり	あり	NA	変更なし	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/男性		178	190	13	あり	あり	NA	変更なし	3
			182	190	9	あり	あり	NA	変更なし	4
		肺炎	179	183	5	なし	なし	NA	変更なし	3
			252	259	8	なし	なし	NA	変更なし	3
		尿路感染	490	492	3	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	好中球減少症	170	187	18	あり	なし	NA	休薬/減量	4
	6/男性	基底細胞癌	255	256	2	なし	なし	NA	変更なし	3
			326	327	2	なし	なし	NA	変更なし	3
			666	667	2	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/男性	大動脈瘤破裂	492	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	6/女性	手骨折	273	708	436	なし	なし	NA	変更なし	3
			287	708	422	なし	なし	NA	変更なし	2
			405	708	304	なし	なし	NA	変更なし	1
	5/女性	胆石症	903	931	29	なし	なし	NA	変更なし	3
		急性膵炎	868	878	11	なし	なし	NA	変更なし	3
	6/男性	注入に伴う反応	15	16	2	なし	あり	NA	変更なし	3
	6/女性	腸炎	855	857	3	なし	なし	NA	変更なし	3
	5/女性	腹痛	661	679	19	なし	なし	NA	変更なし	2
	6/女性	ケラトアカントーマ	393	393	1	なし	なし	NA	変更なし	1
	5/男性	クロストリジウム・ディフィシレ感染	151	154	4	あり	あり	NA	休薬/減量	3
		発熱性好中球減少症	151	153	3	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	4/男性	急性腎障害	15	29	15	なし	なし	NA	休薬/減量	2
			22	29	8	なし	なし	NA	休薬/減量	1
		高カルシウム血症	15	16	2	なし	なし	NA	休薬/減量	1
		末梢性浮腫	8	17	10	なし	なし	NA	変更なし	1
	5/女性	フソバクテリウム感染	10	16	7	あり	なし	NA	投与中止	4
		敗血症性ショック	14	16	3	あり	なし	NA	投与中止	4
		スティーブンス・ジョンソン症候群	12	25	14	あり	なし	NA	投与中止	4
		血小板減少症	13	18	6	あり	あり	NA	変更なし	2
	8/女性	心房細動	41	-	-	なし	なし	NA	休薬	3
		心腎症候群	43	-	-	なし	なし	NA	投与中止	4

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/女性	下痢	35	-	-	あり	なし	NA	休薬	3
		腎不全	40	-	-	なし	なし	NA	投与中止	3
			45	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
		腎尿細管壊死	40	-	-	なし	なし	NA	投与中止	3
	6/女性	エンテロバクター性敗血症	67	-	-	なし	なし	NA	NA	4
	8/女性	慢性閉塞性肺疾患	152	-	-	なし	なし	NA	投与中止	3
		肺炎	111	-	-	なし	なし	NA	休薬	2
			152	-	-	なし	なし	NA	投与中止	3
	6/女性	毛細血管炎	20	42	23	あり	あり	NA	NA	3
		過敏性血管炎	20	42	23	あり	あり	NA	NA	3
	7/男性	血尿	276	277	2	なし	なし	NA	NA	3
	5/男性	心嚢液貯留	80	190	111	あり	なし	NA	休薬	2
			190	190	1	あり	なし	NA	変更なし	1
		胸水	80	190	111	あり	なし	NA	休薬	2
			190	190	1	あり	なし	NA	変更なし	1
		血栓症	98	108	11	あり	なし	NA	変更なし	2
	4/男性	インフルエンザ様疾患	5	6	2	なし	なし	NA	休薬	2
		扁平上皮癌	274	361	88	あり	なし	NA	投与中止	3
	7/女性	慢性閉塞性肺疾患	12	21	10	あり	あり	NA	休薬/減量	3
		胸水	12	21	10	あり	あり	NA	休薬/減量	3
		肺炎	12	21	10	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	6/男性	発熱性好中球減少症	324	327	4	あり	あり	NA	変更なし	3
		胃腸出血	63	69	7	なし	なし	NA	休薬	3
		皮膚有棘細胞癌	301	332	32	あり	なし	NA	変更なし	2
	5/女性	子宮内膜癌	608	622	15	なし	なし	NA	変更なし	2
			621	622	2	なし	なし	NA	変更なし	3
		低カリウム血症	467	468	2	なし	なし	NA	変更なし	4
		痙攣発作	466	468	3	あり	なし	NA	変更なし	2
	7/女性	脳血管発作	1	5	5	なし	なし	NA	投与中止	2
	5/男性	動静脈瘻	115	153	39	なし	なし	NA	投与中止	4
	4/女性	蜂巣炎	586	595	10	なし	なし	NA	変更なし	2
			593	595	3	なし	なし	NA	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	4 /女性	肺塞栓症	172	228	57	あり	あり	NA	変更なし	1
		表在性血栓性静脈炎	168	198	31	あり	あり	NA	変更なし	2
	4 /女性	急性心筋梗塞	16	17	2	なし	あり	NA	休薬	3
		胸水	16	17	2	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	5 /男性	皮膚有棘細胞癌	254	310	57	あり	あり	NA	変更なし	3
	7 /女性	発熱	10	15	6	あり	あり	NA	変更なし	1
			38	43	6	あり	あり	NA	休薬	1
	5 /女性	頭痛	91	94	4	なし	なし	NA	変更なし	3
		浸潤性乳管癌	99	228	130	あり	なし	NA	投与中止	3
	6 /女性	気管支炎	136	138	3	あり	あり	NA	変更なし	3
		発熱	136	138	3	あり	あり	NA	変更なし	3
	5 /女性	皮膚有棘細胞癌	311	379	69	あり	あり	NA	変更なし	3
	5 /女性	発熱性好中球減少症	165	169	5	あり	あり	NA	休薬	3
	6 /男性	肺塞栓症	8	-	-	あり	あり	NA	投与中止	5
		敗血症	8	-	-	なし	なし	NA	投与中止	4
			9	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	6 /男性	心停止	42	-	-	なし	なし	NA	投与中止	5
	4 /男性	虫垂炎	591	595	5	なし	なし	NA	変更なし	3
	7 /女性	皮膚有棘細胞癌	747	827	81	なし	なし	NA	変更なし	2
	4 /男性	発熱性好中球減少症	122	126	5	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	4 /男性	低ナトリウム血症	14	43	30	あり	なし	NA	休薬/減量	3
			18	43	26	あり	なし	NA	休薬/減量	1
		腫瘍フレア	14	18	5	あり	あり	NA	休薬/減量	3
		腫瘍崩壊症候群	14	18	5	あり	あり	NA	休薬/減量	3
	5 /男性	虫垂炎	187	188	2	なし	なし	NA	休薬	3
	5 /女性	基底細胞癌	192	220	29	なし	なし	NA	変更なし	2
	4 /女性	血管炎	14	24	11	あり	あり	NA	休薬	3
			23	24	2	あり	あり	NA	投与中止	3
	6 /男性	喉頭扁平上皮癌	739	802	64	あり	なし	NA	変更なし	2
	6 /女性	胸水	46	130	85	なし	なし	NA	休薬	3
	7 /女性	下痢	231	239	9	なし	なし	NA	休薬	3
		フィブリンDダイマー増加	15	-	-	なし	なし	NA	変更なし	2
		股関節部骨折	464	472	9	なし	なし	NA	休薬	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]	上気道感染	15	24	10	なし	なし	NA	変更なし	2
	4[redacted]/女性	高血圧	589	590	2	なし	なし	NA	変更なし	3
		動悸	589	590	2	なし	なし	NA	変更なし	3
Rit 対照群										
[redacted]	7[redacted]/女性	偶発的過量投与	92	94	3	NA	なし	なし	変更なし	2
	7[redacted]/男性	気管支炎	94	115	22	NA	なし	なし	変更なし	2
		気管支肺症	121	133	13	NA	あり	あり	休薬	3
		便秘	144	155	12	NA	なし	なし	変更なし	1
		糖尿病	148	275	128	NA	なし	なし	変更なし	3
		甲状腺機能亢進症	43	239	197	NA	なし	なし	休薬	2
			144	239	96	NA	なし	なし	変更なし	3
			155	239	85	NA	なし	なし	変更なし	2
		食道カンジダ症	121	133	13	NA	なし	なし	休薬	3
		脊椎圧迫骨折	82	220	139	NA	なし	なし	休薬	3
	6[redacted]/男性	脱水	28	30	3	NA	なし	あり	変更なし	3
		医療機器関連敗血症	37	48	12	NA	あり	あり	変更なし	3
		悪心	28	30	3	NA	なし	あり	変更なし	3
		小腸閉塞	51	59	9	NA	なし	なし	減量	3
			143	212	70	NA	なし	なし	投与中止	4
		亜イレウス	37	48	12	NA	なし	なし	変更なし	3
			68	69	2	NA	なし	なし	変更なし	3
		嘔吐	28	30	3	NA	なし	あり	変更なし	3
	6[redacted]/男性	肺塞栓症	79	83	5	NA	なし	なし	変更なし	2
	4[redacted]/男性	注入に伴う反応	28	29	2	NA	あり	なし	休薬	2
	5[redacted]/女性	眼部単純ヘルペス	21	76	56	NA	あり	あり	休薬	2
	7[redacted]/男性	リンパ増殖性障害	414	-	-	NA	なし	なし	変更なし	2
	5[redacted]/女性	前兆を伴う片頭痛	476	477	2	NA	なし	なし	変更なし	3
	6[redacted]/女性	直腸腺癌	560	-	-	NA	なし	なし	投与中止	4
	4[redacted]/男性	靭帯断裂	827	977	151	NA	なし	なし	変更なし	3
	4[redacted]/男性	喘息	490	502	13	NA	なし	なし	変更なし	3
	6[redacted]/女性	発熱性好中球減少症	112	118	7	NA	あり	あり	変更なし	3
		胃腸炎	112	118	7	NA	なし	なし	変更なし	3
	6[redacted]/女性	基底細胞癌	730	730	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	5[redacted]/男性	急性胆嚢炎	32	35	4	NA	なし	なし	休薬	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	6/男性	内臓ヘルニア	430	437	8	NA	なし	なし	変更なし	1
	8/男性	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	818	831	14	NA	なし	なし	変更なし	3
		脊柱損傷	118	167	50	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/女性	胸部損傷	694	701	8	NA	なし	なし	休薬	3
		肺感染	793	796	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		多発性外傷	694	701	8	NA	なし	なし	休薬	3
	6/女性	腎結石症	168	526	359	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	腎臓の良性新生物	273	273	1	NA	なし	なし	休薬	3
	3/女性	便秘	10	15	6	NA	なし	あり	減量	3
	6/男性	軟骨石灰化症	107	116	10	NA	なし	なし	休薬	3
		好中球減少症	118	125	8	NA	なし	なし	変更なし	3
			120	125	6	NA	なし	なし	変更なし	4
	6/女性	発熱性好中球減少症	484	489	6	NA	あり	なし	休薬	3
		肺感染	582	589	8	NA	なし	なし	変更なし	3
		尿路感染	484	491	8	NA	なし	なし	休薬	2
	5/女性	発熱性好中球減少症	167	175	9	NA	あり	なし	変更なし	3
		感染	556	560	5	NA	なし	なし	変更なし	2
		虚血性脳卒中	530	536	7	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/女性	発熱性好中球減少症	97	100	4	NA	あり	あり	変更なし	3
		気胸	654	655	2	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	感染	267	273	7	NA	なし	なし	休薬	3
		肺感染	43	57	15	NA	あり	あり	休薬	3
	7/女性	異物反応	191	-	-	NA	なし	なし	変更なし	2
	4/女性	心毒性	78	351	274	NA	なし	あり	減量	3
	4/男性	肺塞栓症	79	81	3	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/女性	椎間板突出	512	515	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		脊柱管狭窄症	290	295	6	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	レンサ球菌性肺炎	124	149	26	NA	なし	なし	変更なし	3
		呼吸不全	123	149	27	NA	なし	なし	休薬	4
	4/男性	斑状丘疹状皮疹	17	21	5	NA	なし	なし	休薬	3
	6/男性	発熱性好中球減少症	30	33	4	NA	あり	あり	変更なし	3
	4/男性	肝炎	123	182	60	NA	あり	あり	休薬	4
	6/女性	発熱性好中球減少症	87	93	7	NA	なし	あり	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/男性	肺障害	56	72	17	NA	あり	あり	休薬	2
			115	119	5	NA	なし	あり	変更なし	3
			133	138	6	NA	なし	あり	変更なし	3
		肺炎	87	93	7	NA	なし	あり	変更なし	3
		気道感染	158	162	5	NA	なし	あり	変更なし	3
	7/男性	大腸炎	306	318	13	NA	なし	なし	変更なし	3
		有熱性骨髄無形成	11	16	6	NA	あり	あり	変更なし	3
		鼠径ヘルニア	23	307	285	NA	なし	なし	変更なし	2
			551	555	5	NA	なし	なし	変更なし	3
		好中球減少症	301	318	18	NA	なし	なし	変更なし	3
		敗血症	11	16	6	NA	あり	あり	変更なし	3
	4/男性	腹痛	6	8	3	NA	なし	なし	変更なし	3
		骨痛	47	51	5	NA	なし	なし	変更なし	2
		有熱性骨髄無形成	94	97	4	NA	あり	あり	変更なし	3
			115	118	4	NA	あり	あり	変更なし	3
	6/男性	結腸腺癌	778	1122	345	NA	なし	なし	投与中止	3
		肺臓炎	98	106	9	NA	なし	なし	休薬	3
	4/男性	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	95	103	9	NA	あり	あり	休薬	3
	6/女性	陰部単純ヘルペス	117	125	9	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/女性	倦怠感	8	12	5	NA	なし	あり	変更なし	2
	4/女性	胸痛	282	287	6	NA	なし	なし	変更なし	2
		感染性大腸炎	101	113	13	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/女性	発熱性好中球減少症	163	169	7	NA	あり	なし	変更なし	3
	6/女性	関節痛	560	763	204	NA	なし	なし	変更なし	2
			745	763	19	NA	なし	なし	変更なし	3
		脊椎炎	745	763	19	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	胆嚢炎	58	76	19	NA	なし	なし	休薬	3
	6/男性	高カルシウム血症	9	11	3	NA	なし	なし	変更なし	3
			21	24	4	NA	なし	なし	変更なし	3
	4/女性	出血性膀胱炎	264	294	31	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/男性	舌扁平上皮癌	11	184	174	NA	なし	なし	投与中止	3
			15	184	170	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	心臓死	186	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]		好中球減少症	138	159	22	NA	あり	あり	休薬	3
			145	159	15	NA	あり	あり	変更なし	4
	5/女性	静脈炎	14	108	95	NA	なし	あり	変更なし	2
	4/女性	過敏症	1	2	2	NA	あり	あり	休薬	2
		悪性黒色腫	860	975	116	NA	なし	なし	NA	2
	4/男性	発熱	8	16	9	NA	なし	あり	変更なし	2
	6/男性	皮膚有棘細胞癌	203	203	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	5/女性	発熱	34	36	3	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/女性	好中球減少性大腸炎	680	683	4	NA	なし	なし	変更なし	3
	4/女性	上腹部痛	8	12	5	NA	なし	あり	変更なし	2
			11	12	2	NA	なし	あり	変更なし	1
			48	53	6	NA	なし	あり	変更なし	1
			51	53	3	NA	なし	あり	変更なし	2
		腸閉塞	29	33	5	NA	なし	あり	変更なし	2
		悪心	8	9	2	NA	なし	あり	変更なし	3
	5/女性	骨痛	9	9	1	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/男性	胸痛	9	11	3	NA	なし	なし	変更なし	2
	5/女性	慢性閉塞性肺疾患	93	113	21	NA	なし	なし	変更なし	3
		敗血症性ショック	93	106	14	NA	なし	あり	休薬	4
	7/女性	絞扼性ヘルニア	499	512	14	NA	なし	なし	変更なし	4
	6/女性	変形性関節症	182	324	143	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/男性	胃腸出血	59	62	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		臍径ヘルニア	58	62	5	NA	なし	なし	休薬	3
	4/女性	腹痛	8	11	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		インフルエンザ	166	168	3	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/男性	心房粗動	97	156	60	NA	なし	なし	変更なし	2
	6/男性	冠動脈狭窄	572	657	86	NA	なし	なし	変更なし	3
	4/女性	尿路結石	659	661	3	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/女性	急性腎障害	105	110	6	NA	なし	なし	休薬	3
		術後創合併症	312	347	36	NA	なし	なし	変更なし	3
		臍ヘルニア修復	242	252	11	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/男性	坐骨神経痛	250	269	20	NA	なし	なし	変更なし	1
	6/男性	遠隔転移を伴う小細胞肺癌	86	-	-	NA	なし	なし	投与中止	4

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	4/男性	腎明細胞癌	395	1004	610	NA	なし	なし	NA	3
	4/男性	静脈瘤	608	647	40	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	ボーエン病	21	176	156	NA	なし	なし	変更なし	3
		発熱性好中球減少症	147	151	5	NA	あり	なし	休薬	3
	7/女性	静脈炎	32	233	202	NA	なし	なし	変更なし	2
	6/女性	双極性障害	43	90	48	NA	なし	なし	変更なし	3
		心筋梗塞	848	-	-	NA	なし	なし	変更なし	5
	4/女性	手根管症候群	328	370	43	NA	なし	なし	変更なし	2
	6/男性	大腸菌性敗血症	47	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
		胸水	47	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
	8/男性	細気管支炎	702	714	13	NA	なし	なし	休薬	2
	5/女性	血小板減少症	2	15	14	NA	なし	あり	変更なし	2
			3	15	13	NA	なし	あり	変更なし	4
			5	15	11	NA	なし	あり	変更なし	2
			8	15	8	NA	なし	あり	変更なし	1
	6/女性	背部痛	9	10	2	NA	なし	なし	変更なし	2
	6/女性	糞塊	7	20	14	NA	なし	あり	休薬	3
	7/男性	基底細胞癌	714	714	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	5/男性	腎盂腎炎	486	488	3	NA	なし	なし	休薬	3
	7/女性	発熱性好中球減少症	10	21	12	NA	あり	あり	休薬	4
	6/男性	湿疹	197	382	186	NA	なし	なし	変更なし	2
			253	382	130	NA	なし	なし	休薬	3
	7/男性	下痢	202	208	7	NA	あり	なし	変更なし	1
		発熱性好中球減少症	202	208	7	NA	あり	なし	変更なし	3
	7/男性	有熱性骨髄無形成	119	121	3	NA	なし	あり	変更なし	3
	6/男性	大腸腺腫	273	278	6	NA	なし	なし	変更なし	3
		肺の悪性新生物	497	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
		肺炎	544	572	29	NA	なし	なし	NA	4
		脊椎骨折	153	-	-	NA	なし	なし	変更なし	3
			252	-	-	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	基底細胞癌	662	662	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	5/男性	蜂巣炎	245	261	17	NA	なし	なし	変更なし	2
	3/女性	発熱性好中球減少症	97	103	7	NA	あり	あり	変更なし	3
		粘膜の炎症	99	103	5	NA	あり	あり	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	6/女性	下痢	73	74	2	NA	あり	あり	変更なし	3
		発熱性好中球減少症	73	81	9	NA	あり	あり	変更なし	3
	7/女性	腹水	436	904	469	NA	なし	なし	変更なし	1
			780	904	125	NA	なし	なし	変更なし	3
			873	893	21	NA	なし	なし	変更なし	3
		胆管閉塞	193	197	5	NA	なし	なし	変更なし	3
		急性胆管炎	231	245	15	NA	なし	なし	変更なし	3
			587	593	7	NA	なし	なし	変更なし	3
		発熱性好中球減少症	10	14	5	NA	なし	あり	変更なし	4
		亜イレウス	10	14	5	NA	なし	あり	変更なし	3
	5/女性	便秘	12	13	2	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/女性	発熱性好中球減少症	311	314	4	NA	なし	なし	変更なし	4
	5/女性	腎不全	10	60	51	NA	なし	なし	NA	3
		呼吸不全	10	60	51	NA	なし	なし	NA	3
		敗血症性ショック	10	60	51	NA	なし	なし	NA	4
	5/男性	消化器痛	14	15	2	NA	なし	なし	変更なし	2
	4/女性	インフルエンザ	217	220	4	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	発熱性好中球減少症	31	34	4	NA	あり	なし	変更なし	3
			129	132	4	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/男性	肺臓炎	62	71	10	NA	あり	あり	休薬	3
	6/男性	肺感染	204	316	113	NA	あり	あり	休薬	2
			211	316	106	NA	あり	あり	休薬	3
			220	316	97	NA	あり	あり	休薬	2
			232	316	85	NA	あり	あり	変更なし	1
	6/男性	肺扁平上皮癌第 3 期	317	477	161	NA	なし	なし	投与中止	4
	6/女性	発熱性好中球減少症	15	19	5	NA	あり	あり	変更なし	3
		帯状疱疹	51	64	14	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/女性	肺腺癌	413	488	76	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/女性	発熱性好中球減少症	53	56	4	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/男性	心房細動	111	127	17	NA	なし	なし	変更なし	2
	6/女性	急性腎障害	269	617	349	NA	なし	なし	変更なし	3
			276	617	342	NA	なし	なし	変更なし	2
		転換性障害	424	429	6	NA	なし	なし	変更なし	2
		下痢	521	532	12	NA	なし	なし	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]/女性	頭痛	133	240	108	NA	なし	なし	変更なし	2
		高カリウム血症	315	318	4	NA	なし	なし	変更なし	3
			316	318	3	NA	なし	なし	変更なし	2
		洞結節機能不全	32	38	7	NA	なし	なし	休薬	3
		失神	32	38	7	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/女性	腹痛	2	10	9	NA	あり	あり	変更なし	3
		基底細胞癌	193	381	189	NA	あり	あり	変更なし	4
		頭痛	59	212	154	NA	あり	あり	変更なし	3
		悪心	2	10	9	NA	あり	あり	変更なし	3
			11	121	111	NA	あり	あり	変更なし	2
			12	121	110	NA	あり	あり	変更なし	1
			32	121	90	NA	あり	あり	変更なし	2
			35	121	87	NA	あり	あり	変更なし	1
			39	121	83	NA	あり	あり	変更なし	3
			40	121	82	NA	あり	あり	変更なし	2
			63	121	59	NA	あり	あり	変更なし	1
		頚部痛	2	212	211	NA	なし	なし	変更なし	3
		嘔吐	2	10	9	NA	なし	あり	変更なし	3
			53	61	9	NA	あり	あり	変更なし	3
	4/女性	深部静脈血栓症	54	60	7	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	基底細胞癌	679	-	-	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/女性	胸痛	122	123	2	NA	なし	なし	変更なし	3
		胃炎	670	690	21	NA	なし	なし	変更なし	3
		肺障害	675	690	16	NA	なし	なし	変更なし	3
		皮膚有棘細胞癌	424	424	1	NA	なし	なし	変更なし	3
	7/女性	腸閉塞	425	433	9	NA	なし	なし	変更なし	4
	6/女性	感染性大腸炎	31	33	3	NA	なし	なし	変更なし	3
		尿路性敗血症	15	21	7	NA	なし	なし	変更なし	4
	6/女性	副鼻腔炎	281	319	39	NA	なし	なし	変更なし	2
		失神	846	854	9	NA	なし	なし	休薬	2
		一過性脳虚血発作	399	400	2	NA	あり	なし	変更なし	2
	8/男性	急性腎障害	148	151	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		心不全	148	151	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		前立腺炎	145	151	7	NA	なし	なし	変更なし	3

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	7/男性	発熱性好中球減少症	141	145	5	NA	あり	あり	変更なし	3
	4/男性	疲労	2	-	-	NA	なし	あり	変更なし	1
			148	-	-	NA	なし	あり	変更なし	2
		インフルエンザ	88	91	4	NA	なし	なし	変更なし	3
		好中球性皮膚症	455	457	3	NA	なし	なし	変更なし	3
		末梢性浮腫	344	348	5	NA	なし	なし	休薬	3
			420	531	112	NA	なし	なし	減量	2
		胸膜痛	177	178	2	NA	あり	あり	変更なし	2
		軟部組織感染	34	37	4	NA	なし	あり	休薬	3
	7/男性	狭心症	5	6	2	NA	あり	あり	変更なし	3
		疲労	15	22	8	NA	あり	あり	変更なし	3
		注入に伴う反応	12	18	7	NA	あり	あり	変更なし	1
			36	38	3	NA	あり	あり	投与中止	2
		尿量減少	15	18	4	NA	なし	なし	減量	1
	5/女性	基底細胞癌	357	357	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	8/女性	皮膚有棘細胞癌	647	675	29	NA	あり	あり	変更なし	2
		腫瘍崩壊症候群	8	10	3	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/女性	基底細胞癌	456	707	252	NA	なし	なし	変更なし	3
		皮膚有棘細胞癌	85	99	15	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	側腹部痛	112	146	35	NA	なし	なし	変更なし	2
	4/女性	腎癌	148	360	213	NA	なし	なし	休薬	3
	6/男性	非小細胞肺癌	421	496	76	NA	なし	なし	投与中止	4
		肺扁平上皮癌	421	496	76	NA	なし	なし	投与中止	4
	6/男性	発熱性好中球減少症	128	141	14	NA	あり	あり	変更なし	3
	5/女性	薬物過敏症	29	30	2	NA	あり	なし	休薬	4
	4/男性	基底細胞癌	682	794	113	NA	なし	なし	変更なし	1
		躁病	108	121	14	NA	なし	なし	変更なし	4
	5/女性	浸潤性乳管癌	599	669	71	NA	なし	なし	投与中止	3
	6/男性	転倒	629	636	8	NA	なし	なし	変更なし	3
	8/男性	発熱性好中球減少症	53	-	-	NA	なし	あり	休薬	3
			58	-	-	NA	なし	あり	休薬	4
	6/男性	肺炎	322	327	6	NA	あり	なし	変更なし	3
	4/男性	咳嗽	719	720	2	NA	あり	なし	変更なし	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	[redacted]	糖尿病性ケトアシドーシス	4	7	4	NA	なし	あり	変更なし	3
		心電図T波逆転	153	154	2	NA	なし	なし	変更なし	2
		ウイルス性胃腸炎	134	148	15	NA	なし	なし	休薬	2
		悪心	153	154	2	NA	あり	あり	変更なし	3
		発熱	134	136	3	NA	なし	なし	変更なし	1
		嘔吐	153	154	2	NA	あり	あり	変更なし	3
	7/男性	基底細胞癌	441	442	2	NA	なし	なし	変更なし	2
			441	528	88	NA	なし	なし	変更なし	2
		ヒトのエールリッヒア症	41	44	4	NA	あり	あり	変更なし	3
		皮膚有棘細胞癌	113	168	56	NA	なし	なし	変更なし	1
	4/女性	髄膜炎	13	17	5	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/女性	肺感染	152	160	9	NA	なし	あり	変更なし	2
	6/男性	大動脈損傷	540	550	11	NA	なし	なし	休薬	3
		発熱性好中球減少症	686	689	4	NA	あり	あり	変更なし	3
			690	691	2	NA	あり	あり	変更なし	3
		肺臓炎	30	34	5	NA	なし	なし	変更なし	2
		小腸閉塞	743	745	3	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/女性	発熱性好中球減少症	442	445	4	NA	あり	あり	投与中止	3
	5/男性	皮膚有棘細胞癌	183	183	1	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/女性	扁平上皮癌	160	160	1	NA	なし	なし	変更なし	2
	7/男性	呼吸困難	113	-	-	NA	なし	なし	変更なし	2
		低血圧	113	113	1	NA	なし	なし	変更なし	3
		心筋梗塞	115	-	-	NA	なし	なし	投与中止	5
	6/女性	発熱性好中球減少症	561	565	5	NA	なし	あり	変更なし	3
	5/女性	肺炎	325	328	4	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	深部静脈血栓症	4	21	18	NA	なし	なし	変更なし	3
		肺塞栓症	4	21	18	NA	なし	なし	変更なし	4
		失神	4	7	4	NA	なし	なし	変更なし	3
	6/男性	皮膚有棘細胞癌	832	918	87	NA	なし	なし	変更なし	3
	5/男性	発熱性好中球減少症	118	127	10	NA	なし	あり	休薬	4
	6/男性	蜂巣炎	138	169	32	NA	なし	なし	休薬	3
			160	169	10	NA	なし	なし	休薬	2

患者番号	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性			治験薬の処置	グレード[c]
			発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）	レナリドミド	リツキシマブ	化学療法		
[redacted]	4 /女性	乳頭様甲状腺癌	64	429	366	NA	なし	なし	変更なし	1
	7 /男性	大腿骨骨折	810	814	5	NA	なし	なし	休薬	3
	7 /女性	回転性めまい	288	343	56	NA	なし	なし	変更なし	3
			295	343	49	NA	なし	なし	変更なし	2
			309	343	35	NA	なし	なし	変更なし	1

NA = 該当せず
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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。
[d] 日本人
Source: 5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.7.7

Table 160: NHL-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性	治験薬の処置	グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）			
[redacted]	白人	5 歳/女性	腹痛 NOS	3	7	5	あり	休薬	3
	白人	5 歳/男性	脱水	2	継続中	-	なし	変更なし	1
			疲労	2	継続中	-	なし	変更なし	1
			傾眠	4	継続中	-	なし	投与中止	2
	白人	7 歳/女性	感染 NOS	73	74	2	なし	投与中止	5
	白人	7 歳/女性	無力症	4	23	20	なし	休薬	3
			疲労	4	23	20	なし	休薬	3
			末梢性浮腫	4	23	20	なし	変更なし	2
			急性腎不全	4	23	20	なし	投与中止	3
			リンパ腫 NOS	23	23	1	なし	投与中止	5
	白人	5 歳/女性	肺塞栓症	26	40	15	あり	休薬	4
	白人	5 歳/女性	急性呼吸窮迫症候群	5	8	4	なし	NA	5
			リンパ節痛	5	8	4	あり	休薬	4
			発熱	5	8	4	なし	休薬	4
	アジア人／太平洋諸島島民	5 歳/男性	胸部不快感	126	127	2	なし	休薬	2

患者番号	人種	年齢/性別	有害事象（基本語［PT］）[a]	有害事象			治験薬との関連性	治験薬の処置	グレード[c]
				発現時期（日）[b]	消失時期（日）[b]	発現期間（日）			
[redacted]	黒人	7[redacted]歳/男性	無力症	2	27	26	なし	変更なし	2
			咳嗽	2	27	26	なし	変更なし	1
			呼吸困難 NOS	2	27	26	なし	変更なし	3
			心肺停止	27	27	1	なし	NA	5
	白人	5[redacted]歳/男性	肺炎 NOS	258	264	7	なし	変更なし	3
	黒人	6[redacted]歳/男性	腹痛 NOS	15	継続中	-	あり	休薬	2
			白血球増加症	20	継続中	-	なし	NA	3
	白人	5[redacted]歳/男性	胃腸管閉塞 NOS	278	293	16	なし	休薬	3
	その他	8[redacted]歳/女性	一過性脳虚血発作	81	82	2	あり	減量	3
	白人	7[redacted]歳/男性	肺炎 NOS	11	15	5	なし	休薬	3
			血小板減少症	22	73	52	あり	休薬	3
			貧血 NOS	63	72	10	あり	休薬	2
			敗血症 NOS	72	73	2	あり	投与中止	5
	白人	5[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	38	44	7	あり	変更なし	3
	白人	6[redacted]歳/男性	慢性閉塞性気道疾患	193	198	6	なし	休薬	3
	白人	5[redacted]歳/男性	下痢 NOS	1	12	12	あり	休薬	3
			発熱	2	11	10	あり	休薬	2
	白人	8[redacted]歳/女性	汎血球減少症	111	117	7	あり	投与中止	4
	白人	6[redacted]歳/男性	便秘	34	36	3	あり	休薬	2
			腸管癆	74	91	18	なし	休薬	3
			小腸閉塞 NOS	74	91	18	なし	NA	3
			クロストリジウム感染 NOS	86	91	6	なし	休薬	5

NA = 該当せず；NOS = 他に特定されない
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 5.1 の PT を用いて表示
[b] 治験薬投与開始日からの日数
[c] 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 3.0 を用いてグレード分類した。
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.3

1. 参考文献

Ardeshna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35.

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.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53. Erratum in: J Clin Oncol. 2000;18(11):2351.

Chong EA, Ahmadi T, Aqui NA, Svoboda J, Nasta SD, Mato AR, et al. Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas. Clin Cancer Res. 2015;21(8):1835-42.

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.

Dutia M, DeRoock I, Chee K, O'Donnell R, Quirch C, Reed-Pease C, et al. Analysis of a phase 2 study of lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory non-hodgkin's lymphoma [abstract]. Haematologica. 15th Congress of the European Hematology Association Abstract Book. 2010;95(Suppl 2):Abstract 0295.

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4): methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1) [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.

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.

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(12):1311-8.

Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004;103(12):4416-23.

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(20):4261-7.

Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N, Holkova B, Ottman E, Czuczman MS. Immunomodulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model. Clin Cancer Res. 2005;11(16):5984-92.

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(31):3635-40.

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.

Martin P, Jung SH, Johnson JL, Pitcher B, Elstrom RL, Bartlett N, et al. CALGB 50803 (ALLIANCE): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol. 50th ASCO Annual Meeting Abstracts. 2014;32(15 Suppl May 30):Abstract 8521.

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.

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.

Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Roth M, Vaughn M, Knight J, et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. Br J Haematol. 2008;140(1):36-45.

Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. J Clin Oncol. 2016;34(5):495-500.

Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2014;165(3):375-81.

Wu L, Adams M, Carter T, Chen R, Muller G, Stirling D, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. Clin Cancer Res. 2008;14(14):4650-7.

Zhang L, Qian Z, Cai Z, Sun L, Wang H, Bartlett JB, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. Am J Hematol. 2009;84(9):553-9.

TABLE OF CONTENTS

1. 第 3 相試験【CC-5013-NHL-007】（国際共同） 6
1.1. 試験の概要 6
1.2. 試験成績の詳細 13
1.2.1. 患者の内訳 13
1.2.2. 治験薬投与期間 15
1.2.3. 治験実施計画書からの逸脱 16
1.2.4. 解析対象集団 17
1.2.5. 患者背景 17
1.2.6. 有効性の結果 22
1.2.6.1. 無増悪生存期間（主要評価項目） 22
1.2.6.2. 副次評価項目 26
1.2.6.3. 探索的評価項目 36
1.2.6.4. 主要評価項目のサブグループ解析 41
1.2.6.5. 有効性の結論 43
1.2.7. 安全性の結果 43
1.2.7.1. 治験薬の曝露状況 43
1.2.7.2. 有害事象の概要 50
1.2.7.3. 有害事象 51
1.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 79
1.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象 103
1.2.7.6. 死亡 111
1.2.7.7. 重篤な有害事象 114
1.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 119
1.2.7.9. レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象 122
1.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象 124
1.2.7.11. 二次発がん 136
1.2.7.12. 有害事象のサブグループ解析 137
1.2.7.13. 臨床検査 139
1.2.7.14. バイタルサイン 142
1.2.7.15. 安全性の結論 143
1.3. 全体の結論 143

1.4. 付録 144
1.4.1. 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準 144
1.5. 個別患者の詳細 145

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3 相試験【CC-5013-NHL-007】の概要 6
Table 2: 患者の内訳［NHL-007 試験］ 13
Table 3: 原疾患別の患者の内訳［NHL-007 試験］ 14
Table 4: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 15
Table 5: 原疾患別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 15
Table 6: 治験実施計画書からの重大な逸脱（ランダム割付けされた患者集団）［NHL-007 試験］ 16
Table 7: 解析対象集団の定義［NHL-007 試験］ 17
Table 8: 解析対象集団の内訳［NHL-007 試験］ 17
Table 9: 原疾患別の解析対象集団の内訳［NHL-007 試験］ 17
Table 10: 主な患者背景（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 18
Table 11: 原疾患別の主な患者背景（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 19
Table 12: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 19
Table 13: 原疾患別のベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 21
Table 14: 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］ 23
Table 15: 原疾患別の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］ 24
Table 16: MZL 患者での無増悪生存期間の Cox 比例ハザードモデル（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 25
Table 17: IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 26
Table 18: 原疾患別の IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 27
Table 19: MZL 患者でのサブタイプ別の IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 27
Table 20: 全生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 28
Table 21: 原疾患別の全生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 29
Table 22: 奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 30
Table 23: 原疾患別の奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 30

Table 24: 完全寛解持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 31
Table 25: 原疾患別の完全寛解持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 32
Table 26: 持続的完全寛解割合（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 32
Table 27: 原疾患別の持続的完全寛解割合（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 33
Table 28: 次のリンパ腫治療までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 33
Table 29: 原疾患別の次のリンパ腫治療までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 34
Table 30: 無イベント生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 35
Table 31: 原疾患別の無イベント生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 35
Table 32: IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 36
Table 33: 原疾患別の IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 36
Table 34: 組織学的形質転換（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 37
Table 35: 原疾患別の組織学的形質転換（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 38
Table 36: 治療成功期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 38
Table 37: 次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 39
Table 38: 原疾患別の次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 39
Table 39: 次の抗リンパ腫化学療法までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 40
Table 40: 原疾患別の次の抗リンパ腫化学療法までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 41
Table 41: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 44
Table 42: 原疾患別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 44
Table 43: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 45
Table 44: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 46
Table 45: レナリドミド／プラセボの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 46
Table 46: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 47
Table 47: リツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 48
Table 48: 原疾患別のリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 49
Table 49: リツキシマブの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 49
Table 50: 原疾患別のリツキシマブの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 50
Table 51: 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］ 51
Table 52: 原疾患別の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］ 51

Table 53: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 52
Table 54: 原疾患別のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 65
Table 55: レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 80
Table 56: 原疾患別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 86
Table 57: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 93
Table 58: 原疾患別のリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 98
Table 59: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 104
Table 60: 原疾患別のグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 107
Table 61: すべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 112
Table 62: 原疾患別のすべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 112
Table 63: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 113
Table 64: 原疾患別のすべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 113
Table 65: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 114
Table 66: 原疾患別のすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 116
Table 67: レナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 119
Table 68: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 120
Table 69: リツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 122
Table 70: レナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 123
Table 71: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 123
Table 72: レナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 125
Table 73: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 128

Table 74: リツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 132
Table 75: 原疾患別のリツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 134
Table 76: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 136
Table 77: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 136
Table 78: 有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 137
Table 79: FL 患者での有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 138
Table 80: 血液学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 140
Table 81: 血液生化学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］ 141

LIST OF FIGURES

Figure 1: 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 2: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［NHL-007 試験］ 29
Figure 3: 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］ 42

1. 第 3 相試験【CC-5013-NHL-007】（国際共同）

1.1. 試験の概要

再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象に、国内及び海外で実施した国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-007】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 3 相試験【CC-5013-NHL-007】の概要

治験の標題： 再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にリツキシマブ＋レナリドミドの有効性及び安全性をリツキシマブ＋プラセボと比較する第 3 相二重盲検ランダム化比較試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-007	
治験実施施設（実施国）：96 施設（ベルギー、ブラジル、中国、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、トルコ、米国）	
治験期間： 最初の患者の登録日：2013 年 11 月 1 日 最後の患者の最終観察日：継続中 本報告書のデータカットオフ日：2018 年 6 月 22 日	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 1.　主要目的 再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象に、リツキシマブ＋レナリドミド併用療法の有効性をリツキシマブ＋プラセボ療法と比較する。有効性は主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）に基づいて評価し、2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 2007；Cheson, 2007）を用いて独立審査委員会（IRC）が判定する。ただし、ポジトロン放出断層撮影法（PET）の所見を含めない。 2.　副次目的 ・リツキシマブ＋レナリドミド併用療法の安全性をリツキシマブ＋プラセボ療法と比較する ・以下の有効性評価項目を用いてリツキシマブ＋レナリドミド併用療法の有効性をリツキシマブ＋プラセボ療法と比較する： －PET を含まない IWGRC 2007 に基づく持続的完全寛解（CR）割合、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間及び CR 持続期間 －全生存期間（OS）、無イベント生存期間（EFS）及び次のリンパ腫治療までの期間 3.　探索的目的 ・以下の評価項目を用いてリツキシマブ＋レナリドミド併用療法の作用をリツキシマブ＋プラセボ療法と比較する： －治療成功期間（TTF）、次の抗リンパ腫化学療法までの期間及び次のリンパ腫治療での全奏効割合 －IWGRC 1999（Cheson, 1999）に基づく濾胞性リンパ腫（FL）患者での CR/未確定完全寛解（CRu）割合 －次のリンパ腫治療開始後の PFS（PFS2） －組織学的形質転換 ・EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D に基づく健康関連生活の質（QoL） ・臨床的反応の潜在的な予測バイオマーカーを調べる。これには遺伝子発現、後天性の染色体異常（転座、突然変異、欠失、一塩基多型等）の解析、マイクロ RNA、蛋白発現が含まれるが、これらに限定されるものではない。これらの探索的解析に対して文書による同意が得られた患者で保存されている診断用腫瘍検体を用いて実施する。	

治験方法：
本試験は、再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）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二重盲検デザインを用いてレナリドミド＋リツキシマブ併用療法（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）と比較した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期の 3 期で構成された。
同意取得後、スクリーニング期（最長 4 週間）で適格であることが確認された患者は、治験薬投与期に移行し、以下の R^2 併用療法（R^2 併用群）又は Rit 単独療法（Rit 単独群）のいずれかに 1：1 にランダム割付けされ、治験薬の投与が開始された。なお、ランダム化の際にはベースライン時のリツキシマブ治療歴の有無、直前のリンパ腫治療からの期間（≤ 2 年、＞ 2 年）、iNHL の疾患別（FL、 辺縁帯リンパ腫［MZL］）で層別割付けした。

- R^2 併用療法（R^2 併用群）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。また、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目（週 1 回）に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する。
- Rit 単独療法（Rit 単独群）：1 サイクルを 28 日間とし、プラセボを各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。また、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目（週 1 回）に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する。

治験薬は疾患の再発又は進行、同意撤回若しくは許容できない毒性の発現がない限り、12 サイクルまで投与した。治験薬の投与を終了（完了又は中止）した患者は追跡調査期に移行し、病勢進行（PD）、OS、次のリンパ腫治療とその効果（最良治療効果及び PD 判定日）及び二次発がんを追跡調査した。
なお、有効性評価では、放射線学的評価や臨床的評価を含め、IRC が個々の患者の放射線画像データ及び特定の臨床データを盲検下で評価し、治療効果を中央判定した。

患者数（計画時及び解析時）：
計画時　350 名（R^2 併用群：175 名、Rit 単独群：175 名）
解析時　ランダム化患者数 358 名（R^2 併用群：178 名、Rit 単独群：180 名）
　　このうち、日本人 36 名（R^2 併用群：18 名、Rit 単独群：18 名）
　　Intent-to-treat（ITT）集団：358 名（R^2 併用群：178 名、Rit 単独群：180 名）
　　Modified ITT（mITT）集団：312 名（R^2 併用群：152 名、Rit 単独群：160 名）
　　安全性解析対象集団：356 名（R^2 併用群：176 名、Rit 単独群：180 名）

診断及び組入れ基準：
以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格者とした。
1. 選択基準
1) 同意書への署名時に 18 歳以上の患者
2) 治験関連の評価／手順が行われる前に同意文書を理解して自発的に署名できる患者
3) 治験責任医師等又は病理医により組織学的に MZL 又は Grade 1、2 又は 3a の FL（フローサイトメトリ又は組織化学的検査により CD20 陽性）が確認された患者
   a. 中央判定のため、ホルマリン固定パラフィン包埋標本が入手可能であること。保存標本を入手できない場合は、ランダム化前に再生検を行う必要がある
4) 1 種類以上の全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有し、（治験実施計画書の Amendment 3 以降は）リツキシマブの投与を少なくとも 2 回受けている患者
   a. 全身療法に以下は含まれない
      i. 限局期疾患に対する病変部放射線療法
      ii. ヘリコバクターピロリ（H. pylori）除菌療法
   b. 患者が 1 種類以上の全身療法による治療歴を有している場合、治験薬の投与歴の有無は問わない
5) 全身療法による治療後に再発、難治性又は PD が確認されている患者であり、またリツキシマブに難治性ではない
   a. 再発性リンパ腫：前治療に対して最初に CR が認められた後に再発

b. 進行性リンパ腫：前治療に対して最初に部分寛解（PR）又は病勢安定（SD）が認められた後に PD
c. 難治性リンパ腫：リツキシマブを含まない全身療法を受け、この療法に対する最良効果が PD
d. リツキシマブに難治性（以下の定義のとおり）：
   i. リツキシマブ又はリツキシマブ＋化学療法レジメンに対して奏効（少なくとも PR）を示さない、又は
   ii. リツキシマブ最終投与から PD までの期間が 6 ヵ月未満
e. リツキシマブ感受性 MZL 又は FL（以下の定義のとおり）：
   i. リツキシマブ又はリツキシマブ＋化学療法レジメンに奏効（少なくとも PR）、及び
   ii. リツキシマブ最終投与から PD までの期間が 6 ヵ月以上
f. 胃の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）を有し、H. pylori 感染のエビデンスが認められる患者は、H. pylori 除菌療法が成功した後の少なくとも 12 ヵ月間にわたるフォローアップによって、抗生物質療法に奏効しないことが実証されていなければならない

6) 治験責任医師等によりリツキシマブ単独療法は適切であると判断された患者
7) コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴映像法（MRI）で直交する 2 方向で測定可能な、以下に該当する病変を有する患者
   a. 1 つ以上のリンパ節病変の直径が > 1.5 cm、又は
   b. 1 つ以上のリンパ節外病変の長径と短径の両方が > 1.0 cm
8) 治験責任医師等の評価に基づき、再発、進行又は難治性疾患に対して治療を必要としている患者
9) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0、1、又は 2 の患者
10) 以下の臨床検査値を満たす患者
   a. 好中球絶対数 ≥ 1500/mm^3（1.5 × 10^9/L）。ただし、直近の骨髄生検で示されたリンパ腫の骨髄浸潤に付随する場合はこの基準を問わない
   b. 血小板数 ≥ 75,000/mm^3（75 × 10^9/L）。ただし、直近の骨髄生検で示されたリンパ腫の骨髄浸潤に付随する場合はこの基準を問わない
   c. ヘモグロビン量 ≥ 8.0 g/dL（80.0 g/L、5 mmol/L）
   d. 血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）又はアラニントランスアミナーゼ（ALT/SGPT）が基準値上限の 3 倍以下。ただし、リンパ腫の肝浸潤が確認されている場合はこの基準を問わない
   e. 血清総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL（34 µmol/L）。ただし、ジルベール症候群、又は肝臓あるいは膵臓へのリンパ腫の浸潤が確認されている場合はこの基準を問わない
   f. クレアチニンクリアランス（CrCl）≥ 30 mL/min（≥ 0.5 mL/sec）（中央検査機関での判定）
   g. リンパ球絶対数 ≤ 25,000/mm^3（25 × 10^9/L）
11) 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
12) 妊娠可能な女性の場合、以下の要件を満たす患者
   a. 治験薬投与開始前に 2 回の妊娠反応検査陰性が治験担当医師によって確認されている。また、治験薬投与期間及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠反応検査を受けることに同意する。これは、患者が異性との性交渉を完全に控えている場合であっても適用される
   b. 治験薬投与開始前 28 日間、治験薬投与期間（休薬期間を含む）、及びレナリドミド／プラセボ投与中止後 28 日間、並びに承認されたリツキシマブ製品／処方情報に従って、異性との性交渉を完全に控えるか（月 1 回の確認が必要）、有効な避妊処置を継続的に行うことに同意し遵守できる
13) 男性の場合、以下の要件を満たす患者
   a. 異性との性交渉を完全に控える、又は完全な精管切除を受けている場合でも治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、妊娠中の女性又は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意する
   b. 治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、精液及び精子を提供しないことに同意する
14) 以下の要件を満たす患者
   a. 治験薬が催奇形性リスクの可能性を有することを理解している

b. 治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は献血しないことに同意する
c. 治験薬を他人に譲渡しないことに同意する
d. 妊娠防止や胎児曝露のリスクのカウンセリングを受けることに同意する
e. 女性の場合、治験参加中及びレナリドミド／プラセボ投与中止後少なくとも 28 日間、並びに承認されたリツキシマブ製品／処方情報に従って、授乳を控えることに同意する

2. 除外基準
1) 治験責任医師等の評価により、組織学的又は臨床的に FL 及び MZL 以外の形質転換型リンパ腫であることが確認された患者
2) Grade 3b の FL 患者
3) サイクル 1 の 1 日目の投与前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド薬を使用した患者。ただし、この 1 週間の投与量が prednisone/prednisolone の 20 mg/日以下と等力価である場合は登録可
4) 同意取得前 28 日以内に大手術（リンパ節又は骨髄生検を除く）を受けた患者
5) サイクル 1 の 1 日目の投与前 28 日以内に全身療法又は以下を使用した患者
a. サイクル 1 の 1 日目の投与前 8 週間以内に抗体医薬品を使用
b. サイクル 1 の 1 日目の投与前 6 ヵ月以内に放射免疫療法を使用
6) B 型肝炎ウイルス（HBV）の血清反応陽性又は活動性ウイルス感染が認められる患者
- B 型肝炎表面（HBs）抗原（Ag）陽性
- HBsAg 陰性の場合、HBs 抗体陽性又は B 型肝炎核心（HBc）抗体陽性でウイルス DNA が検出可能

（ただし、HBsAg 陰性で HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性であるが、ウイルス DNA 陰性の患者は適格とする。また、既往歴で HBV ワクチン接種により、血清反応陽性である患者は適格とする。）
7) 慢性 C 型肝炎で C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性の患者、又は抗ウイルス薬の投与を必要とする活動性 HCV 患者（ランダム化時点）
（活動性 HCV ではないが、HCV 陽性である場合、治験責任医師が許容可能と判断する限り適格とする。治験責任医師は、肝線維症に関するエコー検査、肝生検、ゼロ RNA ウイルス量、実施医療機関でのその他の検査のいずれかにより活動性 HCV 感染症ではないこと又は許容できない肝障害がないことを確認しなければならない。）
8) 既往歴でヒト免疫不全ウイルス（HIV）の血清反応陽性が確認されている、又は活動性 HIV 感染が認められる患者
9) 余命が 6 ヵ月未満と考えられる患者
10) マウス由来製剤に対する過敏症又はアレルギーが確認されている患者
11) FL 又は MZL 以外の悪性腫瘍の病歴を有する患者。ただし、無病期間が 5 年以上の場合又は悪性腫瘍が以下の場合は登録可とする
a. 皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、及び関連する限局性非黒色腫皮膚癌
b. 子宮頚部上皮内癌
12) レナリドミドの使用歴のある患者
13) サリドマイドに対するアレルギーが確認されている患者
14) グレード > 1 のニューロパチーを有する患者
15) リンパ腫の中枢神経系（CNS）浸潤の既往がある、又は現在 CNS 浸潤が認められる患者
16) 血栓塞栓症のリスクがあり、静脈血栓塞栓症（VTE）予防措置を受け入れない患者
17) コントロール不良の合併症を有する患者
18) 同意書への署名を妨げるようなあらゆる重大な症状、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
19) 妊娠中又は授乳中の女性患者
20) 患者が治験に参加した場合、容認できないリスクに曝されると考えられる、又は本試験で得られたデータの解釈に影響を及ぼすと考えられる症状（例：冠動脈疾患、うっ血性心不全、肺疾患、活動性の重度感染、慢性の腎疾患又は免疫学的疾患）又は臨床検査値異常が認められる患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

レナリドミド：2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg 及び 20 mg カプセル

プラセボ：レナリドミドの 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg 及び 20 mg カプセルに外観が等しいカプセル

リツキシマブ：市販の静脈内投与製剤

2. 用法・用量

R^2 併用群：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。また、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目（週 1 回）に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する。

Rit 単独群：1 サイクルを 28 日間とし、プラセボを各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する（最大 12 サイクル）。また、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目（週 1 回）に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与する。

治療期間：

治験薬の投与は、疾患の再発又は進行、同意撤回若しくは許容できない毒性の発現がない限り、治験実施計画書の規定に従って 12 サイクルまで継続することとした。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

- IWGRC 2007 に基づく PFS

【副次評価項目】

- 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、次のリンパ腫治療までの期間、EFS（全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合の評価は IWGRC 2007 に基づく）

【探索的評価項目】

- FL 患者での CR/CRu 割合（IWGRC 1999 に基づく）、TTF、PFS2、次の抗リンパ腫化学療法までの期間、次のリンパ腫治療での全奏効割合、組織学的形質転換、健康関連 QoL、治療効果に対する潜在的な予測バイオマーカー

2. 安全性

- 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、併用治療等

統計手法：

1. 有効性

有効性の主要評価項目は PFS であった。有効性の主解析対象集団は ITT 集団とし、mITT 集団に基づく解析も実施した。

主要評価項目である PFS では、PFS イベント（病勢進行／死亡）が約 193 件発生した時点（2018 年 6 月 22 日）でデータをカットオフして有効性の主解析を実施した。また、主解析に必要な PFS イベント（193 件）の 50%（96 件の PFS イベント）が得られた時点で、無益性のみを判断する中間解析を行った。

PFS はランダム割付けから PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義し、IWGRC 2007（Cheson, 2007）（ただし PET を含めない）を用いて IRC が中央判定した。PFS の解析では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95%信頼区間を推定し、stratified log-rank 検定を用いて群間比較した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその両側 95%信頼区間を推定した。

有効性の副次評価項目として、全奏効割合、CR 割合、持続的 CR 割合では患者数とその割合を算出し、層別因子で調整した stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較した。OS、EFS、次のリンパ腫治療までの期間では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95%信頼区間を推定し、stratified log-rank 検定を用いて群間比較した。

2.　安全性

安全性は、安全性解析対象集団を対象に評価した。
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version 21.0 を用いてコード化し、そ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［TFR］は version 3.0）を用いて判定した。有害事象の発現割合は MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。同じ患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は、1 件として集計し、その重症度は最も高いグレードで集計することとした。有害事象のほか、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象などもそれぞれ集計することとした。
臨床検査は、NCI CTCAE（version 4.03）を用いてグレード分類し、治験薬投与開始前後のグレードのシフトテーブルを作成した。また、バイタルサインでは一覧表を作成した。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験では計 358 名（日本人 36 名）がランダム化され、R^2 併用群に 178 名（日本人 18 名）、Rit 単独群に 180 名（日本人 18 名）が割り付けられた。
ランダム化された R^2 併用群の 178 名中 176 名、Rit 単独群の 180 名中 180 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 29.5%（52 名）、Rit 単独群で 38.9%（70 名）であり、レナリドミド／プラセボの主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 11.9%［21 名］、Rit 単独群 30.0%［54 名］）であった。
治験薬投与患者全体でのレナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群（176 名）で 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、Rit 単独群（180 名）で 11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.63 ヵ月（0.1～7.9 ヵ月）、Rit 単独群で 4.60 ヵ月（0.9～8.7 ヵ月）であった。
また、日本人集団でのレナリドミド又はプラセボの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群（18 名）で 11.12 ヵ月（3.7～13.1 ヵ月）、Rit 単独群（18 名）で 11.20 ヵ月（5.6～11.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.67 ヵ月（3.7～5.7 ヵ月）、Rit 単独群で 4.67 ヵ月（4.6～5.3 ヵ月）であった。
ITT 集団全体での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 64.0 歳（26.0～86.0 歳）、Rit 単独群で 62.0 歳（35.0～88.0 歳）であった。また、性別では男性、女性の割合が R^2 併用群ではそれぞれ 42.1%、57.9%、Rit 単独群ではそれぞれ 53.9%、46.1%であった。
ITT 集団全体でのベースライン時の疾患特性として、原疾患別の割合ではいずれの群でも FL が約 82%、MZL が約 18%であった。登録時の Ann Arbor 病期では病期 III/IV の割合が R^2 併用群では 77.0%（137 名）、Rit 単独群では 68.9%（124 名）であり、ECOG Performance Status はほぼすべての患者で 0 又は 1 であった。また、CrCl はいずれの群でも約 85%が 60 mL/min 以上であった。さらに、いずれの群でもリンパ腫に対する全身治療歴数は半数以上が 1 であり、約 85%の患者がリツキシマブ治療歴ありであった。

2.　有効性の結果

本試験では再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフして、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。
ITT 集団全体で、主要評価項目である IWGRC 2007 に基づく IRC 判定の PFS（最終解析）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 単独群に比べて有意に延長した（stratified log-rank 検定、$p < 0.0001$）。また、当該 PFS に対して患者背景因子や疾患特性因子などでサブグループ解析を実施した結果、ほとんどのサブグループで R^2 併用群の PFS は Rit 単独群に比べて良好であった。原疾患別の結果では、FL 患者では全体集団と同様の結果が得られた。一方、MZL 患者は評価患者数が少なく、PFS のハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であったが、MZL 患者では予後に関するベースライン時の疾患特性に分布の群間差がみられ、これらの因子（Ann Arbor 病期、乳酸脱水素酵素［LDH］上昇、化学療法不適応）を調整して多変量解析を実施した結果、PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.509［0.202～1.284］であった。

副次評価項目である全奏効割合（PR 以上）は R^2 併用群 77.5%、Rit 単独群 53.3%で R^2 併用群で高く、CR 割合も R^2 併用群 33.7%、Rit 単独群 18.3%で R^2 併用群で高かった。また、OS（中間解析）の評価では、当該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、奏効持続期間、CR 持続期間、1 年以上の持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、EFS の評価項目でも 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。くわえて、QoL を評価した結果、いずれの群でも臨床的に重要な変化はなく、リツキシマブにレナリドミドを追加した場合でも QoL に悪影響を及ぼさないことが示された。
日本人集団でも、R^2 併用群での PFS は Rit 単独群と比べて良好であり、全体集団との結果の一貫性が確認された。また、その他の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。

3.　安全性の結果
再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、2018 年 6 月 22 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法の安全性を評価した。本試験では R^2 併用群の 176 名、Rit 単独群の 180 名に治験薬が投与され、レナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は、それぞれ 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ月）であった。
安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群のほぼすべての患者に発現した（174/176 名、98.9%）。R^2 併用群での主な有害事象（PT）は「好中球減少症」（58.0%）、「下痢」（31.3%）、「便秘」（26.1%）、「咳嗽」（22.7%）、「疲労」（21.6%）、「発熱」（21.0%）、「白血球減少症」（20.5%）であった。
また、R^2 併用群での主なグレード 3 又は 4 の有害事象として「好中球減少症」（50.0%）、「白血球減少症」（6.8%）といった事象が発現し、主な重篤な有害事象として「肺炎」、「発熱性好中球減少症」（各 2.8%）、「肺塞栓症」（2.3%）が認められたが、治験薬の投与中止に至ったケースは少なかった。治験薬投与期間中の死亡は R^2 併用群で 2 名（1.1%）、Rit 単独群で 2 名（1.1%）に認められた。
一方、日本人集団の R^2 併用群では、有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象も少なく、日本人に特有の安全性上の問題は認められなかった。
以上、日本人を含む再発又は難治性の iNHL 患者に対して、R^2 併用療法で発現した有害事象はレナリドミド及びリツキシマブの個々の薬剤で発現する事象と同様であり、これらの有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であった。したがって、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：
本試験では、日本人を含む再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、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。
その結果、R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて、主要評価項目である PFS を有意に延長し、極めて良好な有効性を示した。また、OS（中間解析）でも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 併用療法での OS が Rit 単独療法よりも短くなる傾向はみられなかった。さらに、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、EFS といった評価項目でも、R^2 併用療法の有効性は Rit 単独療法と比べて良好であった。
安全性では、R^2 併用療法で発現した有害事象はレナリドミド及びリツキシマブの個々の薬剤で発現する事象と同様であり、これらの有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であったことから、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。
以上、有効性、安全性を総合的に判断したとき、レナリドミドとリツキシマブとを併用する R^2 併用療法は、再発又は難治性の iNHL 患者にとって有用な治療法であると考えられた。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.2. 試験成績の詳細

本試験では、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフし、主解析を実施した。

1.2.1. 患者の内訳

本試験の全体集団と日本人集団の内訳を Table 2 に示す。また、全体集団の原疾患別（濾胞性リンパ腫［FL］又は辺縁帯リンパ腫［MZL］）の内訳を Table 3 に示す。

本試験では計 358 名（日本人 36 名）がランダム化され、レナリドミド + リツキシマブ併用療法群（R^2 併用群）に 178 名（日本人 18 名）、リツキシマブ + プラセボ療法群（Rit 単独群）に 180 名（日本人 18 名）が割り付けられた。ランダム化された R^2 併用群の 178 名中 176 名、Rit 単独群の 180 名中 180 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 29.5%（52 名）、Rit 単独群で 38.9%（70 名）であり、レナリドミド／プラセボの主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 11.9%［21 名］、Rit 単独群 30.0%［54 名］）であった。

また、原疾患別では、本試験にランダム化された 358 名中、FL 患者は 295 名で、群別では R^2 併用群 147 名、Rit 単独群 148 名であった。日本人集団ではランダム化された 36 名中、FL 患者は 35 名で、群別では R^2 併用群 18 名、Rit 単独群 17 名であった。一方、MZL 患者は 358 名中 63 名で、群別では R^2 併用群 31 名、Rit 単独群 32 名であった。日本人集団では 36 名中、MZL 患者は Rit 単独群の 1 名のみであった。

Table 2: 患者の内訳［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
治験薬が投与された患者数	176	180	18	18
治験薬投与完了 [a]	124 (70.5)	110 (61.1)	11 (61.1)	15 (83.3)
治験薬投与中止 [a]	52 (29.5)	70 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
レナリドミド／プラセボ投与中止 [a]	52 (29.5)	70 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
死亡	2 (1.1)	0	1 (5.6)	0
有害事象	14 (8.0)	8 (4.4)	3 (16.7)	0
病勢進行	21 (11.9)	54 (30.0)	1 (5.6)	3 (16.7)
患者の意思	13 (7.4)	7 (3.9)	2 (11.1)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
リツキシマブ投与中止 [a]	19 (10.8)	18 (10.0)	1 (5.6)	0
死亡	1 (0.6)	0	0	0
有害事象	6 (3.4)	2 (1.1)	0	0
病勢進行	6 (3.4)	15 (8.3)	0	0
患者の意思	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	1 (0.6)	0	0	0

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 178) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R² 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
観察期間 [b]（ヵ月）				
n	178	180	18	18
平均値	27.32	27.72	29.00	33.68
標準偏差	11.558	10.332	10.534	6.111
中央値	28.50	28.21	29.57	33.20
最小値、最大値	0.1, 50.9	0.6, 51.3	3.3, 43.1	25.1, 42.8

[a] 各割合（%）は治験薬が投与された患者数を分母として算出
[b] ランダム割付けから死亡又は最終観察日までの期間
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 14.1.1.3, Table 14.1.1.3J

Table 3: 原疾患別の患者の内訳［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL患者		MZL患者	
	R²併用群 (N = 147) n (%)	Rit単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 31) n (%)	Rit単独群 (N = 32) n (%)
治験薬が投与された患者数	146	148	30	32
治験薬投与完了[a]	105 (71.9)	88 (59.5)	19 (63.3)	22 (68.8)
治験薬投与中止[a]	41 (28.1)	60 (40.5)	11 (36.7)	10 (31.3)
レナリドミド／プラセボ投与中止[a]	41 (28.1)	60 (40.5)	11 (36.7)	10 (31.3)
死亡	1 (0.7)	0	1 (3.3)	0
有害事象	12 (8.2)	6 (4.1)	2 (6.7)	2 (6.3)
病勢進行	17 (11.6)	46 (31.1)	4 (13.3)	8 (25.0)
患者の意思	11 (7.5)	7 (4.7)	2 (6.7)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	0	1 (0.7)	2 (6.7)	0
リツキシマブ投与中止[a]	11 (7.5)	14 (9.5)	8 (26.7)	4 (12.5)
死亡	0	0	1 (3.3)	0
有害事象	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
病勢進行	4 (2.7)	12 (8.1)	2 (6.7)	3 (9.4)
患者の意思	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (6.7)	0
追跡調査不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
その他	0	0	1 (3.3)	0
観察期間[b]（ヵ月）				
n	147	148	31	32
平均値	28.18	27.64	23.24	28.08
標準偏差	11.043	10.416	13.190	10.089
中央値	29.24	27.94	25.23	28.93
最小値、最大値	0.5, 50.9	0.6, 50.9	0.1, 47.3	2.3, 51.3

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 各割合（%）は治験薬が投与された患者数を分母として算出
[b] ランダム割付けから死亡又は最終観察日までの期間
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 14.1.1.3a, Table 14.1.1.3b

1.2.2. 治験薬投与期間

治験薬が投与された患者（安全性解析対象集団）の全体集団と日本人集団での治験薬投与期間を Table 4 に、全体集団の原疾患別（FL 又は MZL）での治験薬投与期間を Table 5 に示す。

治験薬投与患者全体でのレナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群（176 名）で 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、Rit 単独群（180 名）で 11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.63 ヵ月（0.1～7.9 ヵ月）、Rit 単独群で 4.60 ヵ月（0.9～8.7 ヵ月）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（範囲）は R^2 併用群（18 名）で 11.12 ヵ月（3.7～13.1 ヵ月）、Rit 単独群（18 名）で 11.20 ヵ月（5.6～11.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.67 ヵ月（3.7～5.7 ヵ月）、Rit 単独群で 4.67 ヵ月（4.6～5.3 ヵ月）であった。

Table 4: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
レナリドミド／プラセボの投与期間（ヵ月）[a]				
n	176	180	18	18
平均値	9.78	9.34	9.89	10.55
標準偏差	3.187	2.986	2.585	1.754
中央値	11.19	11.04	11.12	11.20
最小値、最大値	0.1, 15.0	0.9, 15.8	3.7, 13.1	5.6, 11.8
リツキシマブの投与期間（ヵ月）[b]				
n	176	180	18	18
平均値	4.49	4.50	4.73	4.71
標準偏差	1.015	0.729	0.377	0.160
中央値	4.63	4.60	4.67	4.67
最小値、最大値	0.1, 7.9	0.9, 8.7	3.7, 5.7	4.6, 5.3

[a] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日－治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、レナリドミド／プラセボの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
[b] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日−治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、リツキシマブの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
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 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.1.1J, Table 14.3.1.2.1J

Table 5: 原疾患別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R^2 併用群 (N = 146)	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R^2 併用群 (N = 30)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
レナリドミド／プラセボの投与期間（ヵ月）[a]				
n	146	148	30	32
平均値	9.99	9.30	8.75	9.57
標準偏差	2.824	2.944	4.482	3.215
中央値	11.20	11.04	11.09	11.06
最小値、最大値	0.9, 15.0	0.9, 13.1	0.1, 13.9	1.8, 15.8

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
リツキシマブの投与期間（ヵ月）[b]				
n	146	148	30	32
平均値	4.58	4.49	4.09	4.58
標準偏差	0.799	0.663	1.679	0.990
中央値	4.63	4.60	4.60	4.60
最小値、最大値	0.9, 7.9	0.9, 5.7	0.1, 6.8	1.8, 8.7

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、レナリドミド／プラセボの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
[b] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、リツキシマブの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
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 14.3.1.1.1a, Table 14.3.1.2.1a, Table 14.3.1.1.1b, Table 14.3.1.2.1b

1.2.3. 治験実施計画書からの逸脱

本試験にランダム割付けされた患者集団全体で、治験実施計画書からの逸脱は 91.1%（326/358 名）に認められた（R² 併用群 93.3%［166/178 名］、Rit 単独群 88.9%［160/180 名］）。

また、本試験にランダム割付けされた患者集団での治験薬実施計画書からの重大な逸脱を Table 6 に示す。重大な逸脱は全体で 7.8%（28/358 名）に認められた（R² 併用群 7.3%［13/178 名］、Rit 単独群 8.3%［15/180 名］）。主な重大な逸脱は「重篤な有害事象の報告遅れ」であった。

Table 6: 治験実施計画書からの重大な逸脱（ランダム割付けされた患者集団）［NHL-007 試験］

カテゴリー n (%)	R² 併用群 (N = 178)	Rit 単独群 (N = 180)	全体 (N = 358)
治験実施計画書からの重大な逸脱	13 (7.3)	15 (8.3)	28 (7.8)
1 件の重大な逸脱	9 (5.1)	13 (7.2)	22 (6.1)
2 件の重大な逸脱	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
> 2 件の重大な逸脱	0	1 (0.6)	1 (0.3)
重大な逸脱の内容 1：安全性	8 (4.5)	8 (4.4)	16 (4.5)
既定の妊娠に関するカウンセリング未実施	0	1 (0.6)	1 (0.3)
重篤な有害事象の報告遅れ（24 時間以内に治験依頼者/IRB に報告せず）	7 (3.9)	6 (3.3)	13 (3.6)
期限切れの治験薬又は温度逸脱の治験薬を投与	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
重大な逸脱の内容 2：データの質	5 (2.8)	8 (4.4)	13 (3.6)
FL 又は MZL 以外の悪性腫瘍の病歴（ただし無病期間が > 5 年の場合は除く）	1 (0.6)	0	1 (0.3)
スクリーニング時にリンパ腫生検を未実施又はデータなし	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
全身療法後に再発、難治性、又は病勢進行が認められていない、又はリツキシマブに難治性である	2 (1.1)	6 (3.3)	8 (2.2)
治験薬の誤投与	2 (1.1)	0	2 (0.6)

FL = 濾胞性リンパ腫；IRB = 施設内治験審査委員会；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫
注：治験実施計画書からの重大な逸脱とは、1) 患者の安全性、権利、福祉に影響を及ぼす、又は 2) データの質又は完全性に悪影響を及ぼす逸脱と定義した。
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.1.1.6.1

1.2.4. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 7 に、全体集団と日本人集団での解析対象集団の内訳を Table 8 に示す。また、全体集団の原疾患別（FL 又は MZL）での解析対象集団の内訳を Table 9 に示す。

本試験にランダム割付けされた全 358 名（日本人 36 名）を intent-to-treat（ITT）集団とした。また、ITT 集団のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与され、中央病理判定により再発又は難治性の FL 又は MZL の確定診断を受け、有効性に関する腫瘍評価をベースライン（スクリーニング）時及びベースライン後少なくとも 1 回受けた 312 名（日本人 32 名）を modified ITT（mITT）集団とした。安全性解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された 356 名（日本人 36 名）とした。

Table 7: 解析対象集団の定義［NHL-007 試験］

解析対象集団	定義
Intent-to-treat（ITT）集団	治験薬の投与の有無にかかわらず、本試験にランダム割付けされたすべての患者
Modified intent-to-treat（mITT）集団	ランダム割付けされた患者で、治験薬が少なくとも 1 回投与され、中央病理判定により再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）又は辺縁帯リンパ腫（MZL）の確定診断を受け、有効性に関する腫瘍評価をベースライン（スクリーニング）時及びベースライン後少なくとも 1 回受けているすべての患者
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての患者

Table 8: 解析対象集団の内訳［NHL-007 試験］

	全体集団			日本人集団		
解析対象集団 n (%)	R² 併用群 (N = 178)	Rit 単独群 (N = 180)	全体 (N = 358)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)	全体 (N = 36)
Intent-to-treat 集団	178 (100.0)	180 (100.0)	358 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	36 (100.0)
Modified intent-to-treat 集団	152 (85.4)	160 (88.9)	312 (87.2)	17 (94.4)	15 (83.3)	32 (88.9)
安全性解析対象集団	176 (98.9)	180 (100.0)	356 (99.4)	18 (100.0)	18 (100.0)	36 (100.0)

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 14.1.1.2, Table 14.1.1.2J

Table 9: 原疾患別の解析対象集団の内訳［NHL-007 試験］

	全体集団					
	FL 患者			MZL 患者		
解析対象集団 n (%)	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	全体 (N = 295)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)	全体 (N = 63)
Intent-to-treat 集団	147 (100.0)	148 (100.0)	295 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)	63 (100.0)
Modified intent-to-treat 集団	128 (87.1)	135 (91.2)	263 (89.2)	24 (77.4)	25 (78.1)	49 (77.8)
安全性解析対象集団	146 (99.3)	148 (100.0)	294 (99.7)	30 (96.8)	32 (100.0)	62 (98.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 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 Table 14.1.1.2a, Table 14.1.1.2b

1.2.5. 患者背景

ITT 集団全体と日本人集団での主な患者背景を Table 10 に、全体集団の原疾患別（FL 又は MZL）での主な患者背景を Table 11 に示す。また、ITT 集団全体及び日本人集団でのベースライン時の疾患特性を Table 12 に、全体集団の原疾患別（FL 又は MZL）でのベースライン時の疾患特性を Table 13 に示す。

ITT 集団全体での年齢の中央値（範囲）は R2 併用群で 64.0 歳（26.0～86.0 歳）、Rit 単独群で 62.0 歳（35.0～88.0 歳）であった。また、性別では男性、女性の割合が R2 併用群ではそれぞれ 42.1%、57.9%、Rit 単独群ではそれぞれ 53.9%、46.1%であった。

ITT 集団全体でのベースライン時の疾患特性として、原疾患別の割合ではいずれの群でも FL が約 82%、MZL が約 18%であった。登録時の Ann Arbor 病期は病期 III/IV の割合が R2 併用群では 77.0%（137 名）、Rit 単独群では 68.9%（124 名）であり、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status はほぼすべての患者で 0 又は 1 であった。また、クレアチニンクリアランス（CrCl）はいずれの群でも約 85%が 60 mL/min 以上であった。さらに、いずれの群でもリンパ腫に対する全身治療歴数は半数以上が 1 であり、約 85%の患者がリツキシマブ治療歴ありであった。

また、原疾患別では、FL 患者での患者背景及びベースライン時の疾患特性は全体集団と同様であった。MZL 患者での患者背景もおおむね全体集団と同様であったが、年齢分布では≥65 歳の患者の割合は＜65 歳と比べて高かった。また、MZL 患者のベースライン時の疾患特性としては、Ann Arbor 病期、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、化学療法不適応といった因子の分布に群間差がみられ、R2 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。

Table 10: 主な患者背景（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)**
年齢（歳）				
n	178	180	18	18
平均値	62.30	61.48	60.83	63.00
標準偏差	11.227	11.160	10.205	7.881
中央値	64.00	62.00	57.50	62.50
最小値、最大値	26.0, 86.0	35.0, 88.0	46.0, 83.0	44.0, 78.0
年齢分布　n (%)				
＜65 歳	96 (53.9)	107 (59.4)	12 (66.7)	11 (61.1)
≥65 歳	82 (46.1)	73 (40.6)	6 (33.3)	7 (38.9)
性別　n (%)				
男性	75 (42.1)	97 (53.9)	8 (44.4)	10 (55.6)
女性	103 (57.9)	83 (46.1)	10 (55.6)	8 (44.4)
人種　n (%)				
白人	118 (66.3)	115 (63.9)	0	0
その他	54 (30.3)	64 (35.6)	18 (100.0)	18 (100.0)
収集せず／報告なし	6 (3.4)	1 (0.6)	0	0
地域　n (%)				
米国	23 (12.9)	17 (9.4)	0	0
欧州	81 (45.5)	84 (46.7)	0	0
アジア太平洋地域・ブラジル	74 (41.6)	79 (43.9)	18 (100.0)	18 (100.0)
体表面積（m^2）				
n	178	180	18	18
平均値	1.85	1.85	1.71	1.66
標準偏差	0.236	0.246	0.209	0.163
中央値	1.83	1.83	1.71	1.68
最小値、最大値	1.4, 3.1	1.3, 2.7	1.4, 2.1	1.3, 1.9

ITT = intent-to-treat
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 14.1.2.1, Table 14.1.2.1J

Table 11: 原疾患別の主な患者背景（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
年齢（歳）				
n	147	148	31	32
平均値	61.63	60.72	65.52	64.97
標準偏差	11.310	11.078	10.405	11.041
中央値	62.00	61.00	68.00	66.00
最小値、最大値	26.0, 86.0	35.0, 88.0	37.0, 80.0	36.0, 82.0
年齢分布　n (%)				
< 65 歳	86 (58.5)	94 (63.5)	10 (32.3)	13 (40.6)
≥ 65 歳	61 (41.5)	54 (36.5)	21 (67.7)	19 (59.4)
性別　n (%)				
男性	61 (41.5)	80 (54.1)	14 (45.2)	17 (53.1)
女性	86 (58.5)	68 (45.9)	17 (54.8)	15 (46.9)
人種　n (%)				
白人	91 (61.9)	92 (62.2)	27 (87.1)	23 (71.9)
その他	52 (35.4)	55 (37.2)	2 (6.5)	9 (28.1)
収集せず／報告なし	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (6.5)	0
地域　n (%)				
米国	19 (12.9)	15 (10.1)	4 (12.9)	2 (6.3)
欧州	57 (38.8)	68 (45.9)	24 (77.4)	16 (50.0)
アジア太平洋地域・ブラジル	71 (48.3)	65 (43.9)	3 (9.7)	14 (43.8)
体表面積（m²）				
n	147	148	31	32
平均値	1.86	1.86	1.81	1.79
標準偏差	0.246	0.257	0.174	0.180
中央値	1.84	1.84	1.77	1.79
最小値、最大値	1.4, 3.1	1.3, 2.7	1.5, 2.3	1.5, 2.1

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 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 Table 14.1.2.1a, Table 14.1.2.1b

Table 12: ベースライン時の疾患特性（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)
組織学的分類（治験責任医師判定）n (%)				
FL	147 (82.6)	148 (82.2)	18 (100.0)	17 (94.4)
Grade 1	50 (28.1)	62 (34.4)	7 (38.9)	6 (33.3)
Grade 2	75 (42.1)	61 (33.9)	7 (38.9)	9 (50.0)
Grade 3a	22 (12.4)	25 (13.9)	4 (22.2)	2 (11.1)
MZL	31 (17.4)	32 (17.8)	0	1 (5.6)
MALT リンパ腫	14 (7.9)	16 (8.9)	0	1 (5.6)
NMZL	8 (4.5)	10 (5.6)	0	0
SMZL	9 (5.1)	6 (3.3)	0	0

	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)
Ann Arbor 病期（登録時） n (%)				
I	15 (8.4)	18 (10.0)	3 (16.7)	0
II	26 (14.6)	38 (21.1)	2 (11.1)	4 (22.2)
III	73 (41.0)	65 (36.1)	9 (50.0)	10 (55.6)
IV	64 (36.0)	59 (32.8)	4 (22.2)	4 (22.2)
FLIPI n (%)				
Low (0, 1)	52 (29.2)	67 (37.2)	7 (38.9)	4 (22.2)
Intermediate (2)	55 (30.9)	58 (32.2)	7 (38.9)	9 (50.0)
High (≥3)	69 (38.8)	54 (30.0)	4 (22.2)	5 (27.8)
不明	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
ECOG Perfomance Status n (%)				
0	116 (65.2)	128 (71.1)	16 (88.9)	17 (94.4)
1	60 (33.7)	50 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
2	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
B 症状 n (%)				
あり	16 (9.0)	12 (6.7)	0	0
なし	162 (91.0)	168 (93.3)	18 (100.0)	18 (100.0)
LDH 上昇（> 基準値上限） n (%)				
あり	43 (24.2)	39 (21.7)	2 (11.1)	5 (27.8)
なし	134 (75.3)	140 (77.8)	16 (88.9)	13 (72.2)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
CrCl n (%)				
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	24 (13.5)	24 (13.3)	3 (16.7)	3 (16.7)
≥ 60 mL/min	154 (86.5)	156 (86.7)	15 (83.3)	15 (83.3)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数 n (%)				
1	102 (57.3)	97 (53.9)	10 (55.6)	5 (27.8)
> 1	76 (42.7)	83 (46.1)	8 (44.4)	13 (72.2)
リンパ腫に対する過去の全身治療 n (%)				
リツキシマブ単独療法	37 (20.8)	42 (23.3)	NE	NE
R-B	19 (10.7)	14 (7.8)	NE	NE
R-CHOP	66 (37.1)	69 (38.3)	NE	NE
R-CVP	31 (17.4)	26 (14.4)	NE	NE
その他の R-CHEMO 療法	37 (20.8)	41 (22.8)	NE	NE
O-CHEMO	3 (1.7)	1 (0.6)	NE	NE
化学療法（単独）	15 (8.4)	16 (8.9)	NE	NE
化学療法（併用）	59 (33.1)	56 (31.1)	NE	NE
標的療法（単独）	8 (4.5)	11 (6.1)	NE	NE
標的療法（併用）	1 (0.6)	4 (2.2)	NE	NE
その他	7 (3.9)	8 (4.4)	NE	NE
リツキシマブ治療歴 n (%)				
あり	152 (85.4)	150 (83.3)	18 (100.0)	18 (100.0)
なし	26 (14.6)	30 (16.7)	0	0
リツキシマブ併用の化学療法歴 n (%)				
あり	130 (73.0)	129 (71.7)	16 (88.9)	17 (94.4)
なし	48 (27.0)	51 (28.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
直近のリンパ腫治療からの期間 n (%)				
≤2 年	89 (50.0)	92 (51.1)	6 (33.3)	8 (44.4)
> 2 年	89 (50.0)	88 (48.9)	12 (66.7)	10 (55.6)
直近の治療に難治性 n (%)				
はい	30 (16.9)	26 (14.4)	1 (5.6)	0
いいえ	148 (83.1)	154 (85.6)	17 (94.4)	18 (100.0)

	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)
化学療法不適応 n (%)				
はい	54 (30.3)	49 (27.2)	3 (16.7)	4 (22.2)
いいえ	124 (69.7)	131 (72.8)	15 (83.3)	14 (77.8)

CrCl = クレアチニンクリアランス；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 評価せず；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；O-CHEMO = obinutuzumab + 化学療法；R-B = リツキシマブ + bendamustine；R-CHEMO = リツキシマブ + 化学療法；R-CHOP = リツキシマブ + cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone；R-CVP = リツキシマブ+ cyclophosphamide、vincristine、prednisone；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

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 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.1J, Table 14.1.4.1

Table 13: 原疾患別のベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
組織学的分類（治験責任医師判定）n (%)				
FL	147 (100.0)	148 (100.0)	NA	NA
Grade 1	50 (34.0)	62 (41.9)	NA	NA
Grade 2	75 (51.0)	61 (41.2)	NA	NA
Grade 3a	22 (15.0)	25 (16.9)	NA	NA
MZL	NA	NA	31 (100.0)	32 (100.0)
MALT リンパ腫	NA	NA	14 (45.2)	16 (50.0)
NMZL	NA	NA	8 (25.8)	10 (31.3)
SMZL	NA	NA	9 (29.0)	6 (18.8)
Ann Arbor 病期（登録時） n (%)				
I	13 (8.8)	13 (8.8)	2 (6.5)	5 (15.6)
II	21 (14.3)	29 (19.6)	5 (16.1)	9 (28.1)
III	69 (46.9)	60 (40.5)	4 (12.9)	5 (15.6)
IV	44 (29.9)	46 (31.1)	20 (64.5)	13 (40.6)
FLIPI n (%)				
Low (0, 1)	45 (30.6)	53 (35.8)	7 (22.6)	14 (43.8)
Intermediate (2)	46 (31.3)	48 (32.4)	9 (29.0)	10 (31.3)
High (≥ 3)	54 (36.7)	46 (31.1)	15 (48.4)	8 (25.0)
不明	2 (1.4)	1 (0.7)		
ECOG Performance Status n (%)				
0	99 (67.3)	105 (70.9)	17 (54.8)	23 (71.9)
1	47 (32.0)	42 (28.4)	13 (41.9)	8 (25.0)
2	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (3.1)
B 症状 n (%)				
あり	12 (8.2)	11 (7.4)	4 (12.9)	1 (3.1)
なし	135 (91.8)	137 (92.6)	27 (87.1)	31 (96.9)
LDH 上昇（> 基準値上限） n (%)				
あり	34 (23.1)	33 (22.3)	9 (29.0)	6 (18.8)
なし	112 (76.2)	114 (77.0)	22 (71.0)	26 (81.3)
不明	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
CrCl n (%)				
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	20 (13.6)	16 (10.8)	4 (12.9)	8 (25.0)
≥ 60 mL/min	127 (86.4)	132 (89.2)	27 (87.1)	24 (75.0)

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
リンパ腫に対する過去の全身治療歴数　n (%)				
1	78 (53.1)	79 (53.4)	24 (77.4)	18 (56.3)
> 1	69 (46.9)	69 (46.6)	7 (22.6)	14 (43.8)
リツキシマブ治療歴　n (%)				
あり	125 (85.0)	124 (83.8)	27 (87.1)	26 (81.3)
なし	22 (15.0)	24 (16.2)	4 (12.9)	6 (18.8)
リツキシマブ併用の化学療法歴　n (%)				
あり	108 (73.5)	108 (73.0)	22 (71.0)	21 (65.6)
なし	39 (26.5)	40 (27.0)	9 (29.0)	11 (34.4)
直近のリンパ腫治療からの期間　n (%)				
≤ 2 年	77 (52.4)	78 (52.7)	12 (38.7)	14 (43.8)
> 2 年	70 (47.6)	70 (47.3)	19 (61.3)	18 (56.3)
直近の治療に難治性　n (%)				
はい	26 (17.7)	25 (16.9)	4 (12.9)	1 (3.1)
いいえ	121 (82.3)	123 (83.1)	27 (87.1)	31 (96.9)
化学療法不適応　n (%)				
はい	39 (26.5)	35 (23.6)	15 (48.4)	14 (43.8)
いいえ	108 (73.5)	113 (76.4)	16 (51.6)	18 (56.3)

CrCl = クレアチニンクリアランス；FL = 濾胞性リンパ腫；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫
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 Table 14.1.2.1a, Table 14.1.2.1b

1.2.6. 有効性の結果

本試験では、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフし、有効性の主解析を実施した。本試験での有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であった。また、副次評価項目として全奏効割合、完全寛解（CR）割合、全生存期間（OS）、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、無イベント生存期間（EFS）を評価し、探索的評価項目としては FL 患者での CR/未確定完全寛解（CRu）割合（1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準［IWGRC］1999 に基づく）、組織学的形質転換、治療成功期間（TTF）、次のリンパ腫治療開始後の PFS（PFS2）、次の抗リンパ腫化学療法までの期間、健康関連生活の質（QoL）などを評価した。

有効性の主解析対象集団は ITT 集団とし、mITT 集団に基づく解析も実施した。

1.2.6.1. 無増悪生存期間（主要評価項目）

PFS は「ランダム割付けから病勢進行（PD）又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」とした。なお、治療効果は盲検下で独立審査委員会（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；付録 1.4 項参照）（ただしポジトロン放出断層撮影法［PET］所見は含めない）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。

データカットオフ時点の ITT 集団全体と日本人集団の Kaplan-Meier 法による PFS の最終解析の結果を Table 14 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団の Kaplan-Meier 法による PFS の最終解析の結果を Table 15 に示す。また、ITT 集団全体での PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示す。

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。

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。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。

また、原疾患別では、FL 患者での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群（147 名）で 39.4 ヵ月［23.1 ヵ月～NE］、Rit 単独群（148 名）で 13.9 ヵ月［11.2～16.0 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 0.40［0.29～0.56］であった。MZL 患者での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 20.2 ヵ月［16.0 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 25.2 ヵ月［11.1 ヵ月～NE］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 1.00［0.47～2.13］であった。

Table 14: 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	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 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] 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

Table 15: 原疾患別の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			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
イベント発生、n (%)	56 (38.1)	99 (66.9)	12 (38.7)	16 (50.0)
評価打ち切り、n (%)	91 (61.9)	49 (33.1)	19 (61.3)	16 (50.0)
PFS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	39.4 [23.1, NE]	13.9 [11.2, 16.0]	20.2 [16.0, NE]	25.2 [11.1, NE]
p 値 [b]	< 0.0001		0.9984	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.40 [0.29, 0.56]		1.00 [0.47, 2.13]	
6 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］	92.2% [86.3%, 95.6%]	76.5% [68.7%, 82.6%]	84.4% [63.4%, 93.9%]	78.0% [59.3%, 88.9%]
1 年無増悪生存率［95%信頼区間］	82.5% [75.0%, 87.9%]	54.7% [46.0%, 62.5%]	84.4% [63.4%, 93.9%]	68.3% [49.0%, 81.5%]
2 年無増悪生存率［95%信頼区間］	59.3% [49.8%, 67.6%]	31.5% [23.6%, 39.6%]	47.0% [23.9%, 67.2%]	60.0% [40.0%, 75.3%]

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；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；PFS = 無増悪生存期間

[a] Kaplan-Meier 推定値

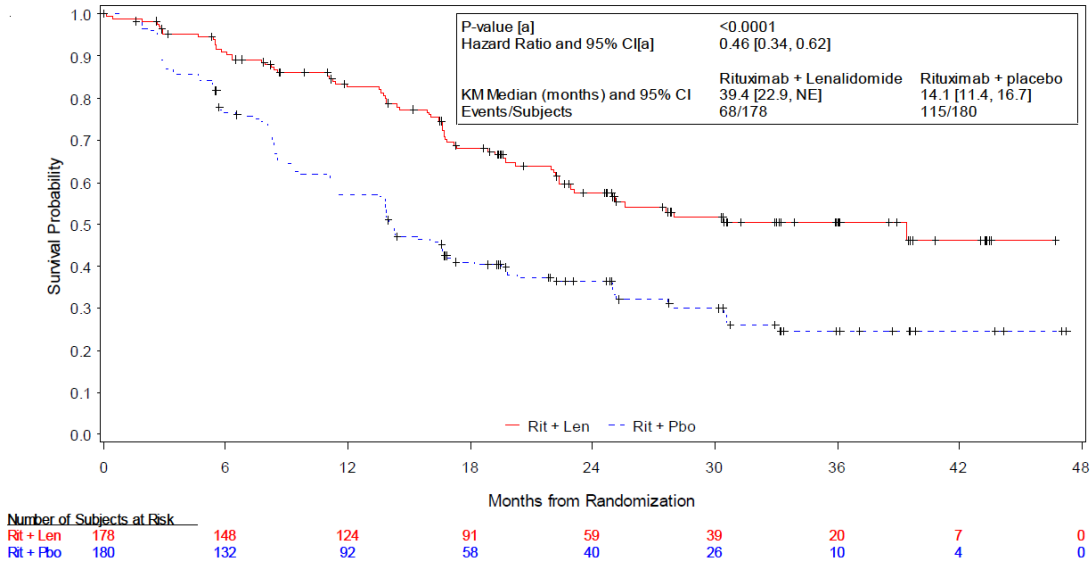
[b] log-rank 検定に基づく p 値

[c] 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 14.2.1.1.1a, Table 14.2.1.1.1b

Figure 1: 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

1.2.6.1.1. 無増悪生存期間の感度解析

主要評価項目である PFS（ITT 集団での IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）の感度解析として、以下の解析を実施した。

- mITT 集団での IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定による PFS
- ITT 集団での IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく治験責任医師判定による PFS
- mITT 集団での IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく治験責任医師判定による PFS
- ITT 集団での IWGRC 1999 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定による PFS
- ITT 集団での IWGRC 2007 及び欧州医薬品庁（EMA）ガイダンスに基づく IRC 判定による PFS
- mITT 集団での IWGRC 2007 及び EMA ガイダンスに基づく IRC 判定による PFS
- ITT 集団での IWGRC 2007 及び EMA ガイダンスに基づく治験責任医師判定による PFS
- mITT 集団での IWGRC 2007 及び EMA ガイダンスに基づく治験責任医師判定による PFS

PFS のいずれの感度解析でも、主解析結果と同様に R^2 併用群での PFS は Rit 単独群と比較して良好であり、結果の頑健性が示された。また、原疾患別（FL 及び MZL）の PFS のいずれの感度解析でも、その結果は主解析の原疾患別の結果と同様であった。

MZL 患者での Post-Hoc 解析

MZL 患者での PFS の主解析のハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であったが、その評価患者数は少なかった。また、MZL 患者の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から、MZL 患者では感度分析のほかに、追加の Post-Hoc 解析として、予後に関連するベースライン時の疾患特性（Ann Arbor 病期、LDH 上昇、化学療法不適応）を調整した多変量解析を実施した。その結果、IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定による PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.509［0.202～1.284］であった（Table 16）。

Table 16: MZL 患者での無増悪生存期間の Cox 比例ハザードモデル（IWGRC 2007 及び FDA ガイダンスに基づく IRC 判定）（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	単変量解析 [a]			最終多変量解析 [b]		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
治療群（R^2 併用群 vs Rit 単独群）	1.001	[0.471, 2.125]	0.998	0.509	[0.202, 1.284]	0.153
年齢（≥ 70 歳 vs < 70 歳）	2.083	[0.936, 4.634]	0.072	-	-	-
性別（男性 vs 女性）	1.990	[0.939, 4.216]	0.072	-	-	-
Ann Arbor 病期（IV vs I/II/III）	2.746	[1.205, 6.258]	0.016	2.436	[0.998, 5.947]	0.051
FLIPI（high vs low/intermediate）	1.775	[0.841, 3.745]	0.132	-	-	-
ECOG（1-2 vs 0）	1.228	[0.562, 2.685]	0.607	-	-	-
LDH（上昇あり vs 上昇なし）	2.348	[1.096, 5.031]	0.028	2.792	[1.131, 6.897]	0.026
B 症状（あり vs なし）	0.931	[0.220, 3.941]	0.923	-	-	-
高腫瘍量（はい vs いいえ）	1.465	[0.662, 3.244]	0.346	-	-	-
化学療法抵抗性（はい vs いいえ）	0.493	[0.067, 3.644]	0.488	-	-	-
化学療法不適応（はい vs いいえ）	2.377	[1.043, 5.416]	0.039	2.086	[0.892, 4.876]	0.090

ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FDA = 米国食品医薬品局；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；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；LDH = 乳酸脱水素酵素；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] リスク因子を 1 つ含む
[b] 治療群及び単変量解析での重要なリスク因子（$p < 0.05$）を含む
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 14.2.3.8.1

1.2.6.2. 副次評価項目

1.2.6.2.1. 全奏効割合

全奏効割合は「CR 又は部分寛解（PR）の奏効を示した患者の割合」とした。

ITT 集団全体と日本人集団の IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果の結果を Table 17 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果の結果を Table 18 に示す。また、MZL 患者でのサブタイプ別（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］、節外性辺縁帯リンパ腫［NMZL］、脾辺縁帯リンパ腫［SMZL］）の最良治療効果の結果を Table 19 に示す。

ITT 集団全体の全奏効割合は R^2 併用群で 77.5%（138/178 名）、Rit 単独群で 53.3%（96/180 名）であり、R^2 併用群で有意に高かった（stratified Cochran-Mantel-Haenszel［CMH］検定、$p < 0.0001$）。また、CR を示した患者の割合も R^2 併用群で 33.7%（60/178 名）、Rit 単独群で 18.3%（33/180 名）であり、R^2 併用群で高かった。

日本人集団での全奏効割合は、R^2 併用群で 94.4%（17/18 名）、Rit 単独群で 55.6%（10/18 名）であり、全体集団と同様に日本人集団でも良好な結果が得られた。また、CR を示した患者の割合は R^2 併用群で 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群で 11.1%（2/18 名）であった。

また、原疾患別では、FL 患者での全奏効割合は R^2 併用群で 80.3%（118/147 名）、Rit 単独群で 55.4%（82/148 名）であり、CR を示した患者の割合は R^2 併用群で 34.7%（51/147 名）、Rit 単独群で 19.6%（29/148 名）であった。MZL 患者での全奏効割合は R^2 併用群で 64.5%（20/31 名）、Rit 単独群で 43.8%（14/32 名）であり、CR を示した患者の割合は R^2 併用群で 29.0%（9/31 名）、Rit 単独群で 12.5%（4/32 名）であった。

Table 17: IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
完全寛解（CR）、n (%)	60 (33.7)	33 (18.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
部分寛解（PR）、n (%)	78 (43.8)	63 (35.0)	14 (77.8)	8 (44.4)
病勢安定（SD）、n (%)	20 (11.2)	55 (30.6)	0	6 (33.3)
病勢進行（PD）／死亡、n (%)	7 (3.9)	23 (12.8)	0	1 (5.6)
ベースライン時に病変なし、n (%)	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
不明／未評価／欠測、n (%)	10 (5.6)	2 (1.1)	0	0
全奏効割合（CR + PR）、n (%)	138 (77.5)	96 (53.3)	17 (94.4)	10 (55.6)
［95%信頼区間］[a]	[70.7, 83.4]	[45.8, 60.8]	[72.7, 99.9]	[30.8, 78.5]
p 値 [b]	< 0.0001		0.0084	
完全寛解割合（CR）、n (%)	60 (33.7)	33 (18.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
［95%信頼区間］[a]	[26.8, 41.2]	[13.0, 24.8]	[3.6, 41.4]	[1.4, 34.7]
p 値 [b]	0.0010		0.6846	

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
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[b] 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］）で調整した stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく p 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 Table 14.2.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1.1J

Table 18: 原疾患別の IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL患者		MZL患者	
	R²併用群 (N = 147)	Rit単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N=31)	Rit 単独群 (N=32)
完全寛解（CR）、n (%)	51 (34.7)	29 (19.6)	9 (29.0)	4 (12.5)
部分寛解（PR）、n (%)	67 (45.6)	53 (35.8)	11 (35.5)	10 (31.3)
病勢安定（SD）、n (%)	14 (9.5)	44 (29.7)	6 (19.4)	11 (34.4)
病勢進行（PD）／死亡、n (%)	7 (4.8)	19 (12.8)	0	4 (12.5)
ベースライン時に病変なし、n (%)	3 (2.0)	2 (1.4)	0	2 (6.3)
不明／未評価／欠測、n (%)	5 (3.4)	1 (0.7)	5 (16.1)	1 (3.1)
全奏効割合（CR + PR）、n (%)	118 (80.3)	82 (55.4)	20 (64.5)	14 (43.8)
［95%信頼区間］[a]	[72.9, 86.4]	[47.0, 63.6]	[45.4, 80.8]	[26.4, 62.3]
p値[b]	< 0.0001		0.1313	
完全寛解割合（CR）、n (%)	51 (34.7)	29 (19.6)	9 (29.0)	4 (12.5)
［95%信頼区間］[a]	[27.0, 43.0]	[13.5, 26.9]	[14.2, 48.0]	[3.5, 29.0]
p値[b]	0.0040		0.1289	

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；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[b] Fisher の正確確率検定に基づく p 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 Table 14.2.2.2.1.1a, Table 14.2.2.2.1.1b

Table 19: MZL 患者でのサブタイプ別の IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］

サブタイプ		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
MALT リンパ腫	**患者数**	14	16
	全奏効割合（CR + PR）、n (%)	9 (64.3)	10 (62.5)
	95%信頼区間[a]	[35.1, 87.2]	[35.4, 84.8]
	完全寛解割合（CR）、n (%)	6 (42.9)	3 (18.8)
	95%信頼区間[a]	[17.7, 71.1]	[4.0, 45.6]
NMZL	**患者数**	8	10
	全奏効割合（CR + PR）、n (%)	5 (62.5)	3 (30.0)
	95%信頼区間[a]	[24.5, 91.5]	[6.7, 65.2]
	完全寛解割合（CR）、n (%)	2 (25.0)	1 (10.0)
	95%信頼区間[a]	[3.2, 65.1]	[0.3, 44.5]
SMZL	**患者数**	9	6
	全奏効割合（CR + PR）、n (%)	6 (66.7)	1 (16.7)
	95%信頼区間[a]	[29.9, 92.5]	[0.4, 64.1]

サブタイプ		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
	完全寛解割合（CR）、n (%)	1 (11.1)	0 (0.0)
	95%信頼区間[a]	[0.3, 48.2]	[0.0, 45.9]

CR = 完全寛解；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；MALT = 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯；MZL = 辺縁帯リンパ腫； NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；PR = 部分寛解；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫

[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間

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 14.2.2.2.1.1bs

1.2.6.2.2. 全生存期間

OS は「ランダム割付けからあらゆる原因による死亡までの期間」とした。

データカットオフ時点の ITT 集団全体と日本人集団での Kaplan-Meier 法による OS の結果を Table 20 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による OS の結果を Table 21 に示す。また、ITT 集団全体での OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。なお、OS の追跡調査期間の中央値は 28.3 ヵ月であった。

ITT 集団全体で、データカットオフ時点までに死亡イベントは R² 併用群で 16 イベント、Rit 単独群で 26 イベント発生した。ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でも未到達であった。また、両群間での死亡イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.61［0.33～1.13］であった。当該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 R² 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。

日本人集団では、死亡イベントは R² 併用群で 1 名に発生したのみであり、Kaplan-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でも未到達であった。

また、原疾患別では、FL 患者での Kaplan-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でも未到達であり、両群間での死亡イベント発生のハザード比［95%信頼区間］は 0.45［0.22～0.92］であった。MZL 患者ではデータカットオフ時点までに R² 併用群の 5 名、Rit 単独群の 2 名が死亡し（ハザード比［95%信頼区間］：2.89［0.56～14.92］）、Kaplan-Meier 法による OS の中央値はいずれの群でも未到達であった。

Table 20: 全生存期間（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 (%)	16 (9.0)	26 (14.4)	1 (5.6)	0
評価打ち切り、n (%)	162 (91.0)	154 (85.6)	17 (94.4)	18 (100.0)
OS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [b]［95%信頼区間］	0.61 [0.33, 1.13]		NE [NE, NE]	
1 年全生存率［95%信頼区間］	95.8% [91.4%, 98.0%]	96.0% [91.9%, 98.1%]	94.1% [65.0%, 99.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
2 年全生存率［95%信頼区間］	92.6% [87.3%, 95.7%]	87.2% [81.0%, 91.5%]	94.1% [65.0%, 99.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]

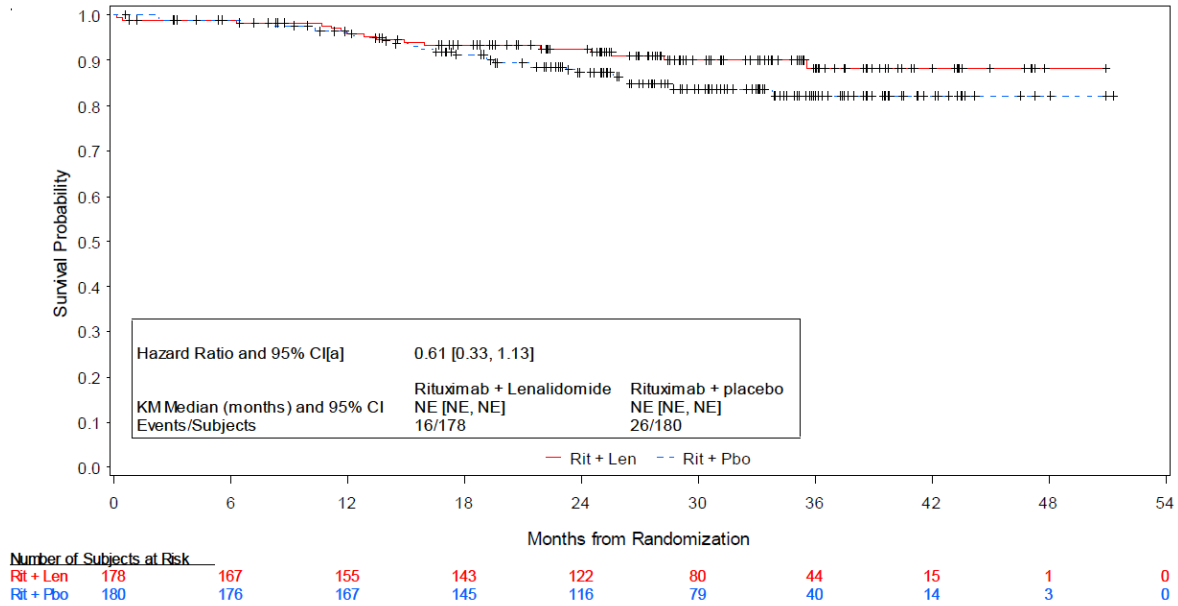
ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可；OS = 全生存期間
[a] Kaplan-Meier 推定値
[b] 層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≤2 年、＞2 年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく
データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日
Source: 5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1J

Table 21: 原疾患別の全生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N = 147)	Rit単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
イベント発生、n (%)	11 (7.5)	24 (16.2)	5 (16.1)	2 (6.3)
評価打ち切り、n (%)	136 (92.5)	124 (83.8)	26 (83.9)	30 (93.8)
OS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [b]［95%信頼区間］	0.45 [0.22, 0.92]		2.89 [0.56, 14.92]	
1 年全生存率［95%信頼区間］	96.3% [91.4%, 98.5%]	95.9% [91.0%, 98.1%]	93.5% [76.6%, 98.3%]	96.9% [79.8%, 99.6%]
2 年全生存率［95%信頼区間］	94.8% [89.5%, 97.5%]	85.8% [78.5%, 90.7%]	81.8% [61.3%, 92.1%]	93.6% [76.9%, 98.4%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；OS = 全生存期間
[a] Kaplan-Meier 推定値
[b] 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 14.2.2.1.1a, Table 14.2.2.1.1b

Figure 2: 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 = 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 14.2.2.1.1

1.2.6.2.3. 奏効持続期間

奏効持続期間は「PR 以上の奏効を示した患者での奏効の起点から PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団で 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を Table 22 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 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を Table 23 に示す。

ITT 集団全体で、PR 以上の奏効を示した患者（R^2 併用群 138 名、Rit 単独群 96 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 36.6 ヵ月［22.9 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 21.7 ヵ月［12.8～27.6 ヵ月］であった。

日本人集団で、PR 以上の奏効を示した患者（R^2 併用群 17 名、Rit 単独群 10 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［13.7 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 19.0 ヵ月［2.8 ヵ月～NE］であった。

Table 22: 奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群	**Rit 単独群**	**R^2 併用群**	**Rit 単独群**
奏効患者数	138	96	17	10
イベント発生、n (%)	48 (34.8)	51 (53.1)	5 (29.4)	7 (70.0)
評価打ち切り、n (%)	90 (65.2)	45 (46.9)	12 (70.6)	3 (30.0)
奏効持続期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	36.6 [22.9, NE]	21.7 [12.8, 27.6]	NE [13.7, NE]	19.0 [2.8, NE]
≥6 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	94.8% [89.4%, 97.5%]	80.7% [71.1%, 87.4%]	87.5% [58.6%, 96.7%]	90.0% [47.3%, 98.5%]
≥12 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	84.4% [76.8%, 89.6%]	61.6% [50.7%, 70.7%]	81.3% [52.5%, 93.5%]	70.0% [32.9%, 89.2%]
≥18 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	69.8% [60.5%, 77.3%]	50.1% [39.1%, 60.1%]	74.5% [45.4%, 89.6%]	50.0% [18.4%, 75.3%]
≥24 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	59.0% [48.7%, 67.9%]	42.5% [31.1%, 53.5%]	67.7% [38.8%, 85.2%]	40.0% [12.3%, 67.0%]

ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 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 Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.4.1J

Table 23: 原疾患別の奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R^2 併用群	**Rit 単独群**	**R^2 併用群**	**Rit 単独群**
奏効患者数	118	82	20	14
イベント発生、n (%)	38 (32.2)	47 (57.3)	10 (50.0)	4 (28.6)
評価打ち切り、n (%)	80 (67.8)	35 (42.7)	10 (50.0)	10 (71.4)
奏効持続期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	36.6 [24.9, NE]	15.5 [11.2, 25.0]	17.4 [13.2, NE]	NE [8.4, NE]
≥6 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	95.6% [89.7%, 98.1%]	78.6% [67.9%, 86.1%]	90.0% [65.6%, 97.4%]	92.3% [56.6%, 98.9%]

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群	Rit 単独群	R² 併用群	Rit 単独群
≥12 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	85.3% [77.1%, 90.7%]	59.1% [47.4%, 69.1%]	79.1% [53.2%, 91.6%]	76.9% [44.2%, 91.9%]
≥18 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	73.7% [63.9%, 81.2%]	46.3% [34.7%, 57.1%]	46.1% [21.1%, 68.1%]	76.9% [44.2%, 91.9%]
≥24 ヵ月奏効持続率（%）［95%信頼区間］[a]	62.7% [51.6%, 71.9%]	40.5% [28.8%, 51.8%]	34.6% [10.9%, 60.2%]	51.3% [9.1%, 83.0%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 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 Table 14.2.2.4.1a, Table 14.2.2.4.1b

1.2.6.2.4. 完全寛解持続期間

CR 持続期間は「CR を示した患者での CR の起点から PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団で CR を示した患者での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間を Table 24 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体で CR を示した患者での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間を Table 25 に示す。

ITT 集団全体で、CR を示した患者（R² 併用群 60 名、Rit 単独群 33 名）での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で NE［25.3 ヵ月～NE］、Rit 単独群で NE［13.8 ヵ月～NE］であった。

日本人集団で、CR を示した患者（R² 併用群 3 名、Rit 単独群 2 名）での Kaplan-Meier 法による CR 持続期間の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で NE［NE～NE］、Rit 単独群で 24.8 ヵ月［NE～NE］であった。

Table 24: 完全寛解持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群	Rit 単独群	R² 併用群	Rit 単独群
完全寛解患者数	60	33	3	2
イベント発生、n (%)	16 (26.7)	12 (36.4)	0	1 (50.0)
評価打ち切り、n (%)	44 (73.3)	21 (63.6)	3 (100.0)	1 (50.0)
完全寛解持続期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [25.3, NE]	NE [13.8, NE]	NE [NE, NE]	24.8 [NE, NE]
≥6 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	91.5% [80.8%, 96.4%]	87.5% [70.0%, 95.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥12 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	84.2% [71.8%, 91.5%]	77.0% [57.6%, 88.3%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥18 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	79.6% [65.9%, 88.2%]	61.7% [41.2%, 76.8%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥24 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	67.4% [50.8%, 79.5%]	61.7% [41.2%, 76.8%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]

ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 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 Table 14.2.2.5.1, Table 14.2.2.5.1J

Table 25: 原疾患別の完全寛解持続期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群	Rit 単独群	R² 併用群	Rit 単独群
完全寛解患者数	51	29	9	4
イベント発生、n (%)	14 (27.5)	12 (41.4)	2 (22.2)	0
評価打ち切り、n (%)	37 (72.5)	17 (58.6)	7 (77.8)	4 (100.0)
完全寛解持続期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [25.3, NE]	NE [13.1, NE]	22.1 [6.4, NE]	NE [NE, NE]
≥ 6 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	90.0% [77.5%, 95.7%]	85.7% [66.2%, 94.4%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥ 12 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	83.5% [69.6%, 91.4%]	74.0% [52.9%, 86.7%]	88.9% [43.3%, 98.4%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥ 18 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	78.1% [62.8%, 87.7%]	57.6% [36.4%, 74.0%]	88.9% [43.3%, 98.4%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
≥ 24 ヵ月完全寛解持続率（%）［95%信頼区間］[a]	68.3% [50.8%, 80.6%]	57.6% [36.4%, 74.0%]	44.4% [1.0%, 86.6%]	100.0% [100.0%, 100.0%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 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 Table 14.2.2.5.1a, Table 14.2.2.5.1b

1.2.6.2.5. 持続的完全寛解割合

持続的 CR 割合は「CR が 1 年以上持続した患者の割合」とした。

ITT 集団全体と日本人集団での持続的 CR 割合を Table 26 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での持続的 CR 割合を Table 27 に示す。

ITT 集団全体での持続的 CR 割合は R² 併用群で 25.3%（45/178 名）、Rit 単独群で 11.1%（20/180 名）であった。

日本人集団での持続的 CR 割合は R² 併用群で 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群で 11.1%（2/18 名）であった。

Table 26: 持続的完全寛解割合（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)
持続的 CR 割合、n (%)	45 (25.3)	20 (11.1)	3 (16.7)	2 (11.1)
［95%信頼区間］[a]	[19.1, 32.3]	[6.9, 16.6]	[3.6, 41.4]	[1.4, 34.7]
p 値 [b]	0.0006		0.6846	

CR = 完全寛解；ITT = intent-to-treat
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[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 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく p 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 Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.3.1J

Table 27: 原疾患別の持続的完全寛解割合（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
持続的 CR 割合、n (%)	38 (25.9)	18 (12.2)	7 (22.6)	2 (6.3)
［95%信頼区間］[a]	[19.0, 33.7]	[7.4, 18.5]	[9.6, 41.1]	[0.8, 20.8]
p 値 [b]	0.0030		0.0816	

CR = 完全寛解；FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[b] Fisher の正確確率検定に基づく p 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 Table 14.2.2.3.1a, Table 14.2.2.3.1b

1.2.6.2.6. 次のリンパ腫治療までの期間

次のリンパ腫治療までの期間は「ランダム割付けから新たなリンパ腫治療（化学療法、放射線療法、放射線免疫療法又は免疫療法を含む）の開始までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団での Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間を Table 28 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間を Table 29 に示す。

ITT 集団全体で、R² 併用群の 27.5%（49/178 名）、Rit 単独群の 44.4%（80/180 名）が次のリンパ腫治療を受けた。ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で NE［NE～NE］、Rit 単独群で 32.2 ヵ月［23.2 ヵ月～NE］であった。

日本人集団では、R² 併用群の 16.7%（3/18 名）、Rit 単独群の 38.9%（7/18 名）が次のリンパ腫治療を受けた。日本人集団での Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で NE［28.5 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 37.1 ヵ月［26.1 ヵ月～NE］であった。

Table 28: 次のリンパ腫治療までの期間（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 (%)	49 (27.5)	80 (44.4)	3 (16.7)	7 (38.9)
評価打ち切り、n (%)	129 (72.5)	100 (55.6)	15 (83.3)	11 (61.1)
次のリンパ腫治療までの期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	32.2 [23.2, NE]	NE [28.5, NE]	37.1 [26.1, NE]
p 値 [b]	0.0007		0.3110	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.54 [0.38, 0.78]		0.49 [0.12, 2.00]	
6 ヵ月無イベント発生率［95%信頼区間］	96.5% [92.3%, 98.4%]	91.0% [85.7%, 94.4%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
1 年無イベント発生率［95%信頼区間］	90.3% [84.6%, 93.9%]	78.9% [72.1%, 84.3%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	83.3% [56.8%, 94.3%]
2 年無イベント発生率［95%信頼区間］	73.6% [65.6%, 80.1%]	57.3% [49.3%, 64.5%]	87.5% [58.6%, 96.7%]	77.8% [51.1%, 91.0%]

ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可
[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] 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 14.2.2.7.1, Table 14.2.2.7.1J

Table 29: 原疾患別の次のリンパ腫治療までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R^2 併用群 (N = 147)	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R^2 併用群 (N = 31)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
イベント発生、n (%)	37 (25.2)	70 (47.3)	12 (38.7)	10 (31.3)
評価打ち切り、n (%)	110 (74.8)	78 (52.7)	19 (61.3)	22 (68.8)
次のリンパ腫治療までの期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	28.2 [20.8, NE]	25.8 [17.7, NE]	NE [21.6, NE]
p 値 [b]	< 0.0001		0.2833	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.43 [0.29, 0.65]		1.58 [0.68, 3.67]	
6 ヵ月無イベント発生率［95%信頼区間］	97.2% [92.7%, 98.9%]	91.8% [86.0%, 95.2%]	92.6% [73.5%, 98.1%]	87.1% [69.2%, 95.0%]
1 年無イベント発生率［95%信頼区間］	92.1% [86.1%, 95.5%]	79.3% [71.7%, 85.0%]	80.5% [59.3%, 91.4%]	77.4% [58.4%, 88.5%]
2 年無イベント発生率［95%信頼区間］	76.8% [68.3%, 83.3%]	54.6% [45.8%, 62.7%]	55.5% [32.2%, 73.7%]	69.9% [49.9%, 83.2%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 推定値
[b] log-rank 検定に基づく p 値
[c] 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 14.2.2.7.1a, Table 14.2.2.7.1b

1.2.6.2.7. 無イベント生存期間

EFS は「ランダム割付けから PD、再発、新たなリンパ腫治療（化学療法、放射線療法又は免疫療法）の実施又はあらゆる原因による死亡までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団での Kaplan-Meier 法による EFS を Table 30 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による EFS を Table 31 に示す。

ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による EFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で 27.6 ヵ月［22.1 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 13.9 ヵ月［11.4～16.7 ヵ月］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.51［0.38～0.67］であった。

日本人集団での Kaplan-Meier 法による EFS の中央値［95%信頼区間］は R^2 併用群で NE［17.2 ヵ月～NE］、Rit 単独群で 16.5 ヵ月［11.3～30.6 ヵ月］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.36［0.13～0.97］であった。

Table 30: 無イベント生存期間（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 (%)	82 (46.1)	127 (70.6)	6 (33.3)	14 (77.8)
評価打ち切り、n (%)	96 (53.9)	53 (29.4)	12 (66.7)	4 (22.2)
EFS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	27.6 [22.1, NE]	13.9 [11.4, 16.7]	NE [17.2, NE]	16.5 [11.3, 30.6]
p 値 [b]	< 0.0001		0.0365	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.51 [0.38, 0.67]		0.36 [0.13, 0.97]	
6 ヵ月無イベント生存率［95%信頼区間］	90.1% [84.6%, 93.7%]	76.0% [69.0%, 81.6%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	88.9% [62.4%, 97.1%]
1 年無イベント生存率［95%信頼区間］	80.5% [73.7%, 85.7%]	56.2% [48.6%, 63.1%]	88.2% [60.6%, 96.9%]	72.2% [45.6%, 87.4%]
2 年無イベント生存率［95%信頼区間］	53.5% [45.3%, 61.0%]	34.1% [27.1%, 41.3%]	64.7% [37.7%, 82.3%]	33.3% [13.7%, 54.5%]

EFS = 無イベント生存期間；ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可

[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] 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 14.2.2.6.1, Table 14.2.2.6.1J

Table 31: 原疾患別の無イベント生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R² 併用群 (N = 31)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
イベント発生、n (%)	65 (44.2)	109 (73.6)	17 (54.8)	18 (56.3)
評価打ち切り、n (%)	82 (55.8)	39 (26.4)	14 (45.2)	14 (43.8)
EFS の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	39.4 [22.3, NE]	13.8 [11.0, 16.0]	20.2 [14.5, NE]	25.1 [9.2, NE]
p 値 [b]	< 0.0001		0.6324	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.42 [0.31, 0.58]		1.18 [0.60, 2.29]	
6 ヵ月無イベント生存率［95%信頼区間］	92.3% [86.5%, 95.7%]	76.2% [68.4%, 82.3%]	79.2% [59.4%, 90.1%]	75.0% [56.2%, 86.6%]
1 年無イベント生存率［95%信頼区間］	81.6% [74.1%, 87.0%]	54.1% [45.7%, 61.8%]	75.5% [55.2%, 87.5%]	65.6% [46.6%, 79.3%]
2 年無イベント生存率［95%信頼区間］	56.5% [47.5%, 64.5%]	29.8% [22.4%, 37.5%]	38.2% [19.3%, 56.8%]	54.8% [35.6%, 70.4%]

EFS = 無イベント生存期間；FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可

[a] Kaplan-Meier 推定値

[b] log-rank 検定に基づく p 値

[c] 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 14.2.2.6.1a, Table 14.2.2.6.1b

1.2.6.3. 探索的評価項目

1.2.6.3.1. IWGRC 1999 に基づく完全奏効割合

ITT 集団全体と日本人集団での IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果の結果を Table 32 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果の結果を Table 33 に示す。

ITT 集団での IWGRC 1999（Cheson, 1999）に基づく奏効割合は、ITT 集団での IWGRC 2007 に基づく IRC 判定による最良治療効果の結果と同様であった。

Table 32: IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果（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)**
最良治療効果、n (%)				
完全寛解（CR）	60 (33.7)	32 (17.8)	3 (16.7)	2 (11.1)
未確定完全寛解（CRu）	13 (7.3)	8 (4.4)	3 (16.7)	0
部分寛解（PR）	65 (36.5)	56 (31.1)	11 (61.1)	8 (44.4)
病勢安定（SD）	20 (11.2)	55 (30.6)	0	6 (33.3)
病勢進行（PD）／死亡	7 (3.9)	23 (12.8)	0	1 (5.6)
ベースライン時に病変なし	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
不明／未評価／欠測	10 (5.6)	2 (1.1)	0	0
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	138 (77.5)	96 (53.3)	17 (94.4)	10 (55.6)
［95%信頼区間］[a]	[70.7, 83.4]	[45.8, 60.8]	[72.7, 99.9]	[30.8, 78.5]
p 値 [b]	< 0.0001		0.0084	
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)	73 (41.0)	40 (22.2)	6 (33.3)	2 (11.1)
［95%信頼区間］[a]	[33.7, 48.6]	[16.4, 29.0]	[13.3, 59.0]	[1.4, 34.7]
p 値 [b]	0.0002		0.1691	

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
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[b] 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］）で調整した stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく p 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 Table 14.2.2.2.1.3, Table 14.2.2.2.1.3J

Table 33: 原疾患別の IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による最良治療効果（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R² 併用群 (N = 31)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
最良治療効果、n (%)				
完全寛解（CR）	51 (34.7)	28 (18.9)	9 (29.0)	4 (12.5)
未確定完全寛解（CRu）	12 (8.2)	7 (4.7)	1 (3.2)	1 (3.1)
部分寛解（PR）	55 (37.4)	47 (31.8)	10 (32.3)	9 (28.1)
病勢安定（SD）	14 (9.5)	44 (29.7)	6 (19.4)	11 (34.4)
病勢進行（PD）／死亡	7 (4.8)	19 (12.8)	0	4 (12.5)
ベースライン時に病変なし	3 (2.0)	2 (1.4)	0	2 (6.3)

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
不明／未評価／欠測値	5 (3.4)	1 (0.7)	5 (16.1)	1 (3.1)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	118 (80.3)	82 (55.4)	20 (64.5)	14 (43.8)
［95%信頼区間］[a]	[72.9, 86.4]	[47.0, 63.6]	[45.4, 80.8]	[26.4, 62.3]
p 値 [b]	< 0.0001		0.1313	
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)	63 (42.9)	35 (23.6)	10 (32.3)	5 (15.6)
［95%信頼区間］[a]	[34.7, 51.3]	[17.1, 31.3]	[16.7, 51.4]	[5.3, 32.8]
p 値 [b]	0.0005		0.1477	

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；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 二項分布に対する正確 95%信頼区間
[b] Fisher の正確確率検定に基づく p 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 Table 14.2.2.2.1.3a, Table 14.2.2.2.1.3b

1.2.6.3.2. 組織学的形質転換

組織学的形質転換は「腫瘍部位内での大型リンパ腫細胞のびまん性領域の出現」とした。

ITT 集団全体と日本人集団で組織学的形質転換が認められた患者の割合を Table 34 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体で組織学的形質転換が認められた患者の割合を Table 35 に示す。

ITT 集団全体では、組織学的形質転換が認められた患者は R² 併用群で 2 名（1.1%）、Rit 単独群で 10 名（5.6%）であり、組織学的形質転換が疑われた患者は R² 併用群で 1 名（0.6%）、Rit 単独群で 10 名（5.6%）であった。

日本人集団では、組織学的形質転換が認められた患者は R² 併用群で 1 名（5.6%）、Rit 単独群で 0 名（0.0%）であり、組織学的形質転換が疑われた患者は R² 併用群で 1 名（5.6%）、Rit 単独群で 0 名（0.0%）であった。

Table 34: 組織学的形質転換（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)
組織学的形質転換が疑われた患者、n (%)	1 (0.6)	10 (5.6)	1 (5.6)	0
［95%信頼区間］[a]	[0.0, 3.1]	[2.7, 10.0]	[0.1, 27.3]	[0.0, 18.5]
組織学的形質転換が認められた患者、n (%)	2 (1.1)	10 (5.6)	1 (5.6)	0
［95%信頼区間］[a]	[0.1, 4.0]	[2.7, 10.0]	[0.1, 27.3]	[0.0, 18.5]

ITT = intent-to-treat
[a] Clopper-Pearson 正確法
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 14.2.3.3, Table 14.2.3.3J

Table 35: 原疾患別の組織学的形質転換（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
組織学的形質転換が疑われた患者、n (%)	1 (0.7)	9 (6.1)	0	1 (3.1)
［95%信頼区間］[a]	[0.0, 3.7]	[2.8, 11.2]	[0.0, 11.2]	[0.1, 16.2]
組織学的形質転換が認められた患者、n (%)	2 (1.4)	9 (6.1)	0	1 (3.1)
［95%信頼区間］[a]	[0.2, 4.8]	[2.8, 11.2]	[0.0, 11.2]	[0.1, 16.2]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] Clopper-Pearson 正確法
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 14.2.3.3a, Table 14.2.3.3b

1.2.6.3.3. 治療成功期間

TTF は「ランダム割付けから有害事象、PD、再発又は死亡を含むあらゆる理由による治験実施計画書で規定した治療の早期中止（休薬を含まない）までの期間」とした。

ITT 集団全体及び日本人集団での Kaplan-Meier 法による TTF を Table 36 に示す。

ITT 集団全体での Kaplan-Meier 法による TTF の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で 14.0 ヵ月［14.0 ヵ月～NE］、Rit 単独群で NE［11.5 ヵ月～NE］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.71［0.50～1.02］であった。

日本人集団での Kaplan-Meier 法による TTF の中央値［95%信頼区間］は R² 併用群で NE［8.6 ヵ月～NE］、Rit 単独群で NE［NE～NE］であり、ハザード比［95%信頼区間］は 3.00［0.62～14.51］であった。

Table 36: 治療成功期間（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 (%)	52 (29.2)	70 (38.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
評価打ち切り、n (%)	126 (70.8)	110 (61.1)	11 (61.1)	15 (83.3)
TTF の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	14.0 [14.0, NE]	NE [11.5, NE]	NE [8.6, NE]	NE [NE, NE]
p 値 [b]	0.0678		0.1521	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.71 [0.50, 1.02]		3.00 [0.62, 14.51]	
6 ヵ月治療成功率［95%信頼区間］	85.8% [79.7%, 90.2%]	82.8% [76.4%, 87.6%]	88.9% [62.4%, 97.1%]	94.4% [66.6%, 99.2%]
1 年治療成功率［95%信頼区間］	70.8% [63.4%, 77.0%]	56.9% [46.3%, 66.2%]	61.1% [35.3%, 79.2%]	NE [NE, NE]
2 年治療成功率［95%信頼区間］	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]

ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可；TTF = 治療成功期間
[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、辺縁体リンパ腫）を層別因子とする stratified log-rank 検定に基づく p 値
[c] 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 14.2.3.4, Table 14.2.3.4J

1.2.6.3.4. 次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間

PFS2 は「ランダム割付けから次のリンパ腫治療開始後の PD 又はあらゆる原因による死亡まで、若しくはランダム割付けから 3 回目のリンパ腫治療開始までのいずれか早い時点までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団での PFS2 を Table 37 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での PFS2 を Table 38 に示す。

ITT 集団全体で、PFS2 イベントは R^2 併用群の 28 名（15.7%）、Rit 単独群の 50 名（27.8%）で認められた。PFS2 の中央値は R^2 併用群、Rit 単独群のいずれでも未到達であった。

日本人集団では、PFS2 イベントは R^2 併用群の 2 名（11.1%）、Rit 単独群の 2 名（11.1%）で認められた。PFS2 の中央値は R^2 併用群、Rit 単独群のいずれでも未到達であった。

Table 37: 次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 178)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
イベント発生、n (%)	28 (15.7)	50 (27.8)	2 (11.1)	2 (11.1)
評価打ち切り、n (%)	150 (84.3)	130 (72.2)	16 (88.9)	16 (88.9)
PFS2 の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
p 値 [b]	0.0046		0.4899	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.52 [0.32, 0.82]		2.29 [0.20, 25.56]	
6 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］	98.3% [94.8%, 99.4%]	96.1% [92.0%, 98.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
1 年無増悪生存率［95%信頼区間］	95.3% [90.7%, 97.6%]	89.3% [83.7%, 93.0%]	94.1% [65.0%, 99.1%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
2 年無増悪生存率［95%信頼区間］	88.0% [81.8%, 92.2%]	75.0% [67.6%, 81.0%]	88.2% [60.6%, 96.9%]	94.4% [66.6%, 99.2%]

ITT = intent-to-treat； NE = 推定不可；PFS2 = 次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間
[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] 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 14.2.3.1, Table 14.2.3.1J

Table 38: 原疾患別の次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	FL 患者		MZL 患者	
	R^2 併用群 (N = 147)	**Rit 単独群 (N = 148)**	**R^2 併用群 (N = 31)**	**Rit 単独群 (N = 32)**
イベント発生、n (%)	20 (13.6)	41 (27.7)	8 (25.8)	9 (28.1)
評価打ち切り、n (%)	127 (86.4)	107 (72.3)	23 (74.2)	23 (71.9)
PFS2 の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [25.5, NE]	NE [28.2, NE]
p 値 [b]	0.0023		0.9643	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.44 [0.26, 0.76]		1.02 [0.39, 2.65]	
6 ヵ月無増悪生存率［95%信頼区間］	99.3% [95.1%, 99.9%]	95.9% [91.1%, 98.1%]	93.5% [76.6%, 98.3%]	96.9% [79.8%, 99.6%]
1 年無増悪生存率［95%信頼区間］	95.7% [90.6%, 98.0%]	89.0% [82.7%, 93.1%]	93.5% [76.6%, 98.3%]	90.6% [73.7%, 96.9%]

	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
2 年無増悪生存率［95%信頼区間］	91.1% [84.8%, 94.8%]	75.4% [67.1%, 81.9%]	73.1% [51.2%, 86.3%]	73.3% [53.4%, 85.7%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可；PFS2 = 次のリンパ腫治療開始後の無増悪生存期間
[a] Kaplan-Meier 推定値
[b] log-rank 検定に基づく p 値
[c] 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 14.2.3.1a, Table 14.2.3.1b

1.2.6.3.5. 次の抗リンパ腫化学療法までの期間

次の抗リンパ腫化学療法までの期間は「ランダム割付けからリンパ腫に対する次の化学療法開始までの期間」とした。

ITT 集団全体と日本人集団での次の抗リンパ腫化学療法までの期間を Table 39 に、原疾患別（FL 又は MZL）の ITT 集団全体での次の抗リンパ腫化学療法までの期間を Table 40 に示す。

ITT 集団全体で、次の抗リンパ腫化学療法を開始した患者は R² 併用群で 30 名（16.9%）、Rit 単独群で 57 名（31.7%）であった。次の抗リンパ腫化学療法までの期間の中央値はいずれの群でも未到達であった。ハザード比［95%信頼区間］は 0.50［0.32～0.78］であった（p = 0.0017）。

日本人集団では、次の抗リンパ腫化学療法を開始した患者は R² 併用群で 3 名（16.7%）、Rit 単独群で 4 名（22.2%）であった。次の抗リンパ腫化学療法までの期間の中央値はいずれの群でも未到達であった。

Table 39: 次の抗リンパ腫化学療法までの期間（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 (%)	30 (16.9)	57 (31.7)	3 (16.7)	4 (22.2)
評価打ち切り、n (%)	148 (83.1)	123 (68.3)	15 (83.3)	14 (77.8)
次の抗リンパ腫化学療法までの期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [28.5, NE]	NE [31.8, NE]
p 値 [b]	0.0017		0.9721	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.50 [0.32, 0.78]		1.03 [0.20, 5.28]	
6 ヵ月無イベント発生率［95%信頼区間］	97.1% [93.1%, 98.8%]	91.5% [86.3%, 94.8%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
1 年無イベント発生率［95%信頼区間］	93.3% [88.3%, 96.3%]	81.8% [75.3%, 86.8%]	100.0% [100.0%, 100.0%]	88.9% [62.4%, 97.1%]
2 年無イベント発生率［95%信頼区間］	84.1% [77.1%, 89.1%]	67.5% [59.7%, 74.1%]	87.5% [58.6%, 96.7%]	83.3% [56.8%, 94.3%]

ITT = intent-to-treat； NE = 推定不可
[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] 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 14.2.3.2, Table 14.2.3.2J

Table 40: 原疾患別の次の抗リンパ腫化学療法までの期間（ITT 集団）［NHL-007 試験］

	全体集団			
	FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 147)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 31)	Rit 単独群 (N = 32)
イベント発生、n (%)	24 (16.3)	48 (32.4)	6 (19.4)	9 (28.1)
評価打ち切り、n (%)	123 (83.7)	100 (67.6)	25 (80.6)	23 (71.9)
次の抗リンパ腫化学療法までの期間の中央値（ヵ月）［95%信頼区間］[a]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [25.8, NE]	NE [27.5, NE]
p 値 [b]	0.0007		0.7001	
ハザード比 [c]［95%信頼区間］	0.44 [0.27, 0.72]		0.82 (0.29, 2.30)	
6 ヵ月無イベント発生率［95%信頼区間］	97.9% [93.7%, 99.3%]	92.5% [86.8%, 95.8%]	92.6% [73.5%, 98.1%]	87.1% [69.2%, 95.0%]
1 年無イベント発生率［95%信頼区間］	94.2% [88.8%, 97.1%]	81.3% [74.0%, 86.8%]	88.6% [68.6%, 96.2%]	83.9% [65.5%, 92.9%]
2 年無イベント発生率［95%信頼区間］	84.9% [77.2%, 90.1%]	66.5% [57.8%, 73.8%]	80.1% [58.4%, 91.2%]	72.6% [52.4%, 85.4%]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 推定値
[b] log-rank 検定に基づく p 値
[c] 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 14.2.3.2a, Table 14.2.3.2b

1.2.6.3.6. 健康関連生活の質

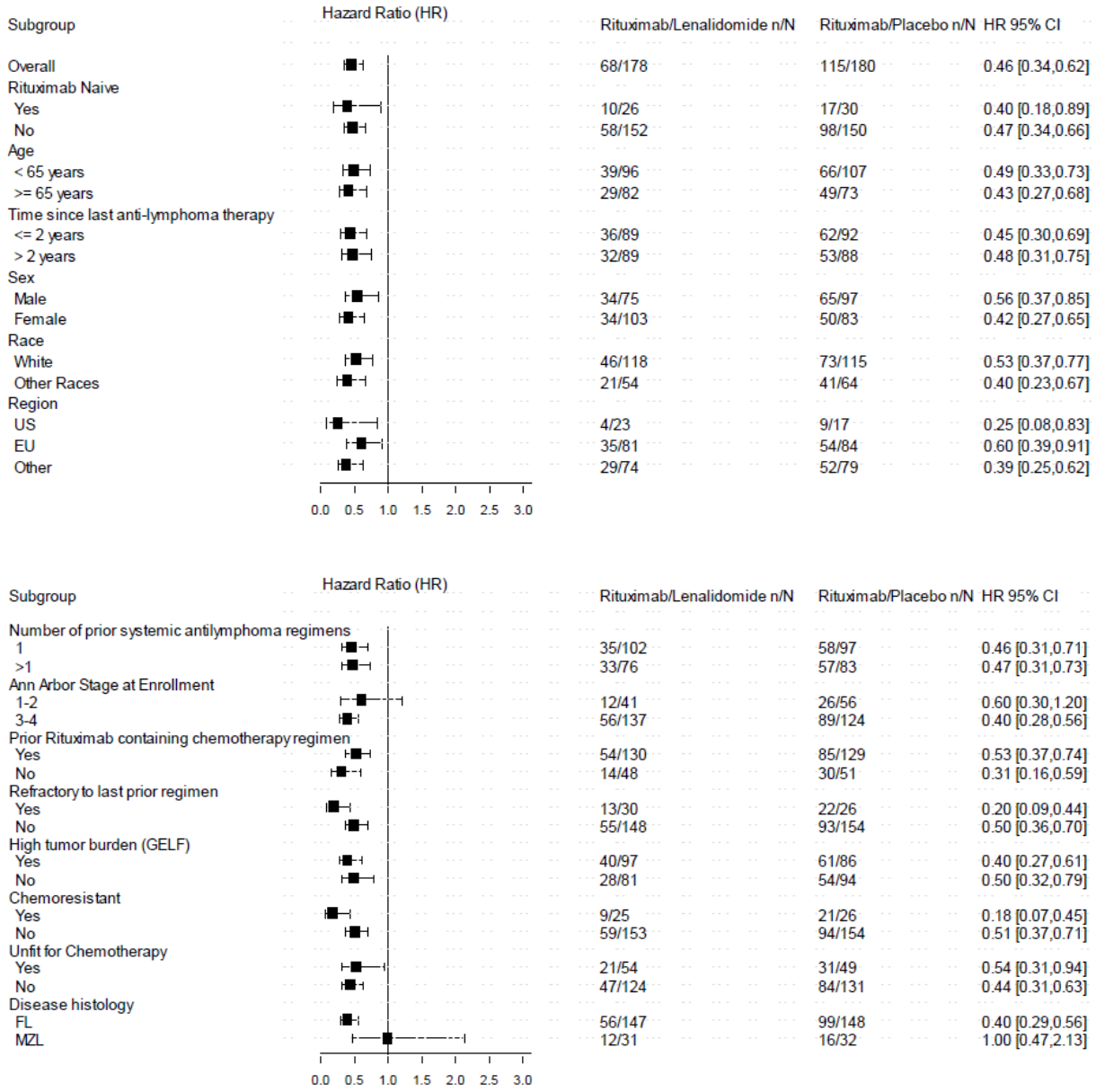
健康関連 QoL は、EORTC QLQ-C30（version 3）及び EQ-5D-3L を用いて評価した。その結果、global health status、QoL、及びその他の領域で R² 併用群と Rit 単独群との間に臨床的に意義のある差はみられなかった。一部の患者では R² 併用投与によって疲労、便秘、食欲減退、下痢などの症状を引き起こす可能性があるが、これらの症状は R² 併用投与を完了又は中止後に消失した。

1.2.6.4. 主要評価項目のサブグループ解析

ITT 集団での PFS に対し、ベースライン時の患者背景や疾患特性によるサブグループ解析を実施した。サブグループ別の PFS のハザード比の Forest Plot を Figure 3 に示す。

ほとんどのサブグループで、R² 併用群の PFS は Rit 単独群に比べて良好であることが示された。原疾患別のサブグループでは、MZL の評価患者数（R² 併用群 31 名、Rit 単独群 32 名）が少なく、その PFS のハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であった。

Figure 3: 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 Overall（層別因子で調整）を除き、層別因子で調整していない Cox 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

1.2.6.5. 有効性の結論

本試験では再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、2018 年 6 月 22 日にデータをカットオフして、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。

ITT 集団全体で、主要評価項目である IWGRC 2007 に基づく IRC 判定の PFS（最終解析）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 単独群に比べて有意に延長した（stratified log-rank 検定、$p < 0.0001$）。また、当該 PFS に対して患者背景因子や疾患特性因子などでサブグループ解析を実施した結果、ほとんどのサブグループで R^2 併用群の PFS は Rit 単独群に比べて良好であった。原疾患別の結果では、FL 患者では全体集団と同様の結果が得られた。一方、MZL 患者は評価患者数が少なく、PFS のハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.47～2.13］であったが、MZL 患者では予後に関するベースライン時の疾患特性に分布の群間差がみられ、これらの因子（Ann Arbor 病期、LDH 上昇、化学療法不適応）を調整して多変量解析を実施した結果、PFS のハザード比［95%信頼区間］は 0.509［0.202～1.284］であった。

副次評価項目である全奏効割合（PR 以上）は R^2 併用群 77.5%、Rit 単独群 53.3%で R^2 併用群で高く、CR 割合も R^2 併用群 33.7%、Rit 単独群 18.3%で R^2 併用群で高かった。また、OS（中間解析）の評価では、当該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、奏効持続期間、CR 持続期間、1 年以上の持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、EFS の評価項目でも 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。くわえて、QoL を評価した結果、いずれの群でも臨床的に重要な変化はなく、リツキシマブにレナリドミドを追加した場合でも QoL に悪影響を及ぼさないことが示された。

日本人集団でも、R^2 併用群での PFS は Rit 単独群と比べて良好であり、全体集団との結果の一貫性が確認された。また、その他の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。

1.2.7. 安全性の結果

安全性は、治験薬の投与を少なくとも 1 回投与された患者（R^2 併用群 176 名［日本人 18 名］、Rit 単独群 180 名［日本人 18 名］）を安全性解析対象集団として、2018 年 6 月 22 日カットオフデータを用いて評価した。

1.2.7.1. 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団全体と日本人集団での治験薬投与期間を Table 41 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体での治験薬投与期間を Table 42 に示す。

安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群（176 名）で 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、Rit 単独群（180 名）で 11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.63 ヵ月（0.1～7.9 ヵ月）、Rit 単独群で 4.60 ヵ月（0.9～8.7 ヵ月）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（範囲）は R^2 併用群（18 名）で 11.12 ヵ月（3.7～13.1 ヵ月）、Rit 単独群（18 名）で 11.20 ヵ月（5.6～11.8 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 4.67 ヵ月（3.7～5.7 ヵ月）、Rit 単独群で 4.67 ヵ月（4.6～5.3 ヵ月）であった。

Table 41: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団		日本人集団	
		R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)
レナリドミド／プラセボの投与期間（ヵ月）[a]	n	176	180	18	18
	平均値	9.78	9.34	9.89	10.55
	標準偏差	3.187	2.986	2.585	1.754
	中央値	11.19	11.04	11.12	11.20
	最小値、最大値	0.1, 15.0	0.9, 15.8	3.7, 13.1	5.6, 11.8
リツキシマブの投与期間（ヵ月）[b]	n	176	180	18	18
	平均値	4.49	4.50	4.73	4.71
	標準偏差	1.015	0.729	0.377	0.160
	中央値	4.63	4.60	4.67	4.67
	最小値、最大値	0.1, 7.9	0.9, 8.7	3.7, 5.7	4.6, 5.3

[a] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、レナリドミド／プラセボの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
[b] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、リツキシマブの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
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 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.1.1J, Table 14.3.1.2.1J

Table 42: 原疾患別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団			
		FL 患者		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
レナリドミド／プラセボの投与期間（ヵ月）[a]	n	146	148	30	32
	平均値	9.99	9.30	8.75	9.57
	標準偏差	2.824	2.944	4.482	3.215
	中央値	11.20	11.04	11.09	11.06
	最小値、最大値	0.9, 15.0	0.9, 13.1	0.1, 13.9	1.8, 15.8
リツキシマブの投与期間（ヵ月）[b]	n	146	148	30	32
	平均値	4.58	4.49	4.09	4.58
	標準偏差	0.799	0.663	1.679	0.990
	中央値	4.63	4.60	4.60	4.60
	最小値、最大値	0.9, 7.9	0.9, 5.7	0.1, 6.8	1.8, 8.7

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、レナリドミド／プラセボの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
[b] 投与期間（ヵ月）は［（治験薬の終了日 − 治験薬の投与開始日）+1］/ 30.4375 として算出した。治験薬の終了日とは、リツキシマブの最終投与サイクルの 28 日目又は死亡日のいずれか早い日と定義した。
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 14.3.1.1.1a, Table 14.3.1.2.1a, Table 14.3.1.1.1b, Table 14.3.1.2.1b

1.2.7.1.1. レナリドミド／プラセボの曝露状況

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 43 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボの曝露状況を Table 44

に示す。また、安全性解析対象集団全体と日本人集団での有害事象によるレナリドミド／プラセボの用量調節の状況を Table 45 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体での有害事象によるレナリドミド／プラセボの用量調節の状況を Table 46 に示す。

安全性解析対象集団全体で、レナリドミド／プラセボの開始用量（腎機能［CrCl］に基づき調節）が 20 mg の患者の割合は R^2 併用群（176 名）で 86.4%（152 名）、Rit 単独群（180 名）で 86.7%（156 名）であり、10 mg の患者の割合は R^2 併用群で 13.6%（24 名）、Rit 単独群で 13.3%（24 名）であった。相対用量強度（実際の用量強度／計画上の用量強度）の中央値（範囲）は R^2 併用群で 93.83%（28.6%～139.9%）、Rit 単独群で 98.53%（4.8%～195.0%）であった。また、有害事象によりレナリドミド／プラセボを休薬した患者の割合は R^2 併用群で 65.9%（116 名）、Rit 単独群で 29.4%（53 名）であった。

日本人集団で、レナリドミド／プラセボの開始用量が 20 mg の患者の割合は R^2 併用群（18 名）で 83.3%（15 名）、Rit 単独群（18 名）で 83.3%（15 名）であり、10 mg の患者の割合は R^2 併用群で 16.7%（3 名）、Rit 単独群で 16.7%（3 名）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は R^2 併用群で 91.43%（39.0%～136.4%）、Rit 単独群で 97.77%（73.8%～100.0%）であった。また、有害事象によりレナリドミド／プラセボを休薬した患者の割合は R^2 併用群で 66.7%（12 名）、Rit 単独群で 33.3%（6 名）であった。

Table 43: レナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団		日本人集団	
		R^2 併用群 (N = 176)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
開始用量、n (%)	20 mg	152 (86.4)	156 (86.7)	15 (83.3)	15 (83.3)
	10 mg	24 (13.6)	24 (13.3)	3 (16.7)	3 (16.7)
累積投与量 (mg)	n	176	180	18	18
	平均値	3525.28	3769.79	3470.28	4199.72
	標準偏差	1539.192	1436.781	1259.674	1103.354
	中央値	3807.50	4270.00	3790.00	4930.00
	最小値、最大値	40.0, 5040.0	20.0, 5080.0	1430.0, 5040.0	2420.0, 5040.0
1 日平均投与量 (mg/日)	n	176	180	18	18
	平均値	16.97	18.36	16.53	18.06
	標準偏差	4.213	3.478	4.306	3.835
	中央値	20.00	20.00	17.30	20.00
	最小値、最大値	4.2, 20.0	6.1, 20.0	5.9, 20.0	10.0, 20.0
用量強度 (mg/週)	n	176	180	18	18
	平均値	83.01	92.58	81.98	92.09
	標準偏差	23.976	20.188	22.494	19.583
	中央値	94.89	102.86	84.28	101.03
	最小値、最大値	20.6, 107.2	5.0, 105.8	29.0, 107.2	51.4, 105.0
相対用量強度 (%)	n	176	180	18	18
	平均値	84.57	95.14	86.18	95.90
	標準偏差	19.284	15.457	21.131	5.883
	中央値	93.83	98.53	91.43	97.77
	最小値、最大値	28.6, 139.9	4.8, 195.0	39.0, 136.4	73.8, 100.0

注：1 日平均投与量 = 累積投与量／実投与日数、用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.1J

Table 44: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団			
		FL 患者		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
開始用量、n (%)	20 mg	126 (86.3)	132 (89.2)	26 (86.7)	24 (75.0)
	10 mg	20 (13.7)	16 (10.8)	4 (13.3)	8 (25.0)
累積投与量 (mg)	n	146	148	30	32
	平均値	3626.73	3831.01	3031.58	3486.64
	標準偏差	1450.889	1416.073	1861.993	1520.001
	中央値	3940.00	4620.00	3062.50	3760.00
	最小値、最大値	300.0, 5040.0	20.0, 5080.0	40.0, 5040.0	497.5, 5040.0
1 日平均投与量 (mg/日)	n	146	148	30	32
	平均値	16.91	18.68	17.26	16.89
	標準偏差	4.094	3.081	4.817	4.705
	中央値	20.00	20.00	20.00	20.00
	最小値、最大値	5.3, 20.0	10.0, 20.0	4.2, 20.0	6.1, 20.0
用量強度 (mg/週)	n	146	148	30	32
	平均値	83.23	94.10	81.92	85.59
	標準偏差	23.150	18.393	28.066	26.226
	中央値	93.80	102.86	99.10	102.14
	最小値、最大値	22.5, 107.2	5.0, 105.8	20.6, 106.6	20.7, 105.0
相対用量強度 (%)	n	146	148	30	32
	平均値	84.99	95.50	82.52	93.48
	標準偏差	18.573	15.206	22.675	16.723
	中央値	92.05	98.53	95.16	98.53
	最小値、最大値	39.0, 139.9	4.8, 195.0	28.6, 101.6	19.7, 125.0

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
注：1 日平均投与量 = 累積投与量／実投与日数、用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.3.1.1.1a, Table 14.3.1.1.1b

Table 45: レナリドミド／プラセボの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団		日本人集団	
		R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)
レナリドミド／プラセボを減量した患者数（%）		64 (36.4)	13 (7.2)	8 (44.4)	2 (11.1)
初回減量までの期間（日）	n	64	13	8	2
	平均値	109.5	125.5	115.3	186.0
	標準偏差	70.80	101.06	94.73	152.74
	中央値	105.0	113.0	105.5	186.0
	最小値、最大値	12, 316	12, 294	12, 288	78, 294
有害事象により減量した患者数（%）		63 (35.8)	13 (7.2)	8 (44.4)	2 (11.1)
有害事象による初回減量までの期間（日）	n	63	13	8	2
	平均値	110.7	125.5	115.3	186.0
	標準偏差	70.63	101.06	94.73	152.74
	中央値	113.0	113.0	105.5	186.0
	最小値、最大値	12, 316	12, 294	12, 288	78, 294

		全体集団		日本人集団	
		R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)
レナリドミド／プラセボを休薬した患者数（%）		140 (79.5)	98 (54.4)	14 (77.8)	11 (61.1)
初回休薬までの期間（日）	n	140	98	14	11
	平均値	98.0	111.8	86.5	123.6
	標準偏差	79.24	82.50	77.31	94.37
	中央値	85.0	87.0	58.0	113.0
	最小値、最大値	1, 323	1, 330	6, 261	29, 304
有害事象により休薬した患者数（%）		116 (65.9)	53 (29.4)	12 (66.7)	6 (33.3)
有害事象による初回休薬までの期間（日）	n	116	53	12	6
	平均値	103.1	132.9	112.5	178.3
	標準偏差	81.18	92.80	80.55	96.78
	中央値	85.0	113.0	112.5	157.0
	最小値、最大値	1, 309	1, 365	6, 288	57, 304

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 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.1.2J

Table 46: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団			
		FL 患者集団		MZL 患者集団	
		R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
レナリドミド／プラセボを減量した患者数（%）		57 (39.0)	9 (6.1)	7 (23.3)	4 (12.5)
初回減量までの期間（日）	n	57	9	7	4
	平均値	114.7	115.9	66.9	147.0
	標準偏差	72.21	102.96	39.98	108.14
	中央値	114.0	78.0	59.0	135.5
	最小値、最大値	12, 316	12, 294	29, 145	29, 288
有害事象により減量した患者数（%）		56 (38.4)	9 (6.1)	7 (23.3)	4 (12.5)
有害事象による初回減量までの期間（日）	n	56	9	7	4
	平均値	116.2	115.9	66.9	147.0
	標準偏差	71.92	102.96	39.98	108.14
	中央値	114.0	78.0	59.0	135.5
	最小値、最大値	12, 316	12, 294	29, 145	29, 288
レナリドミド／プラセボを休薬した患者数（%）		115 (78.8)	75 (50.7)	25 (83.3)	23 (71.9)
初回休薬までの期間（日）	n	115	75	25	23
	平均値	103.9	118.3	71.1	90.6
	標準偏差	79.70	86.56	72.67	64.71
	中央値	85.0	88.0	48.0	86.0
	最小値、最大値	4, 323	1, 330	1, 256	8, 196
有害事象により休薬した患者数（%）		95 (65.1)	43 (29.1)	21 (70.0)	10 (31.3)
有害事象による初回休薬までの期間（日）	n	95	43	21	10
	平均値	108.5	139.2	78.8	105.8
	標準偏差	79.45	96.88	86.39	70.38
	中央値	91.0	113.0	49.0	93.0
	最小値、最大値	4, 309	1, 365	1, 281	8, 196

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 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 Table 14.3.1.1.2a, Table 14.3.1.1.2b

1.2.7.1.2. リツキシマブの曝露状況

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのリツキシマブの曝露状況を Table 47 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのリツキシマブの曝露状況を Table 48 に示す。また、安全性解析対象集団全体と日本人集団での有害事象によるリツキシマブの用量調節状況を Table 49 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体での有害事象によるリツキシマブの用量調節の状況を Table 50 に示す。

安全性解析対象集団全体で、リツキシマブの相対用量強度（実際の用量強度／計画上の用量強度）の中央値（範囲）は R^2 併用群（176 名）で 96.87%（2.5%～232.1%）、Rit 単独群（180 名）で 98.74%（5.5%～102.7%）であった。また、有害事象によりリツキシマブを休薬した患者の割合は R^2 併用群で 23.3%（41 名）、Rit 単独群で 17.2%（31 名）であった。

日本人集団で、リツキシマブの相対用量強度の中央値（範囲）は R^2 併用群（18 名）で 96.38%（79.0%～101.2%）、Rit 単独群（18 名）で 97.65%（86.4%～102.7%）であった。また、有害事象によりリツキシマブを休薬した患者の割合は R^2 併用群で 55.6%（10 名）、Rit 単独群で 50.0%（9 名）であった。

Table 47: リツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団		日本人集団	
		R^2 併用群 (N = 176)	**Rit 単独群 (N = 180)**	**R^2 併用群 (N = 18)**	**Rit 単独群 (N = 18)**
累積投与量 (mg/m²)	n	176	180	18	18
	平均値	2792.59	2884.14	2932.23	2987.75
	標準偏差	499.411	323.190	118.646	59.518
	中央値	2949.55	2981.37	2937.25	2991.81
	最小値、最大値	37.3, 3160.7	82.0, 3082.2	2592.8, 3076.9	2897.7, 3082.2
用量強度 (mg/m²/週)	n	176	180	18	18
	平均値	150.92	149.15	143.33	145.91
	標準偏差	62.249	19.985	9.287	5.920
	中央値	146.17	148.80	144.56	146.47
	最小値、最大値	9.3, 870.4	20.5, 237.0	118.4, 162.0	129.6, 154.1
相対用量強度 (%)	n	176	180	18	18
	平均値	93.76	96.74	95.04	97.27
	標準偏差	15.756	8.820	5.432	3.947
	中央値	96.87	98.74	96.38	97.65
	最小値、最大値	2.5, 232.1	5.5, 102.7	79.0, 101.2	86.4, 102.7

注：用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.1J

Table 48: 原疾患別のリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団			
		FL 患者		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
累積投与量 (mg/m²)	n	146	148	30	32
	平均値	2855.89	2888.39	2484.56	2864.50
	標準偏差	348.677	336.656	882.535	255.350
	中央値	2949.55	2983.05	2949.40	2973.73
	最小値、最大値	738.7, 3076.9	82.0, 3082.2	37.3, 3160.7	1896.1, 3060.8
用量強度 (mg/m²/週)	n	146	148	30	32
	平均値	147.06	149.34	169.71	148.24
	標準偏差	22.986	19.340	142.484	23.056
	中央値	146.13	148.93	146.50	148.28
	最小値、最大値	77.1, 291.1	20.5, 233.6	9.3, 870.4	80.3, 237.0
相対用量強度 (%)	n	146	148	30	32
	平均値	94.40	96.97	90.68	95.68
	標準偏差	8.294	8.759	33.798	9.165
	中央値	96.95	98.66	96.49	98.85
	最小値、最大値	47.6, 102.8	5.5, 102.7	2.5, 232.1	53.5, 101.5

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
注：用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.3.1.2.1a, Table 14.3.1.2.1b

Table 49: リツキシマブの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団		日本人集団	
		R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)
リツキシマブを休薬した患者数（%）		43 (24.4)	32 (17.8)	11 (61.1)	9 (50.0)
初回休薬までの期間（日）	n	43	32	11	9
	平均値	11.0	4.0	1.0	1.0
	標準偏差	24.63	10.50	0.00	0.00
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	1, 141	1, 56	1, 1	1, 1
有害事象によりリツキシマブを休薬した患者数（%）		41 (23.3)	31 (17.2)	10 (55.6)	9 (50.0)
有害事象による休薬までの期間（日）	n	41	31	10	9
	平均値	8.1	4.1	1.0	1.0
	標準偏差	14.26	10.66	0.00	0.00
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	1, 84	1, 56	1, 1	1, 1

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 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.2.2J

Table 50: 原疾患別のリツキシマブの用量調節（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

		全体集団			
		FL 患者		MZL 患者	
		R² 併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R² 併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
リツキシマブを休薬した患者数（%）		33 (22.6)	24 (16.2)	10 (33.3)	8 (25.0)
初回休薬までの期間（日）	n	33	24	10	8
	平均値	12.0	4.2	8.0	3.6
	標準偏差	27.78	11.84	8.56	5.21
	中央値	1.0	1.0	4.5	1.0
	最小値、最大値	1, 141	1, 56	1, 22	1, 15
有害事象によりリツキシマブを休薬した患者数（%）		31 (21.2)	23 (15.5)	10 (33.3)	8 (25.0)
有害事象による休薬までの期間（日）	n	31	23	10	8
	平均値	8.2	4.3	8.0	3.6
	標準偏差	15.79	12.09	8.56	5.21
	中央値	1.0	1.0	4.5	1.0
	最小値、最大値	1, 84	1, 56	1, 22	1, 15

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 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 Table 14.3.1.2.2a, Table 14.3.1.2.2b

1.2.7.2. 有害事象の概要

有害事象として治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに発現した事象を示した。

2018 年 6 月 22 日データカットオフ時点の安全性解析対象集団全体と日本人集団での有害事象の発現状況の概要を Table 51 に、原疾患別（FL 又は MZL）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 52 に示す。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R² 併用群（176 名）の 98.9%（174 名）、Rit 単独群（180 名）の 96.1%（173 名）に発現した。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 R² 併用群の 90.3%（159 名）、Rit 単独群の 65.6%（118 名）に、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象は R² 併用群の 75.0%（132 名）、Rit 単独群の 58.3%（105 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R² 併用群の 68.8%（121 名）、Rit 単独群の 32.2%（58 名）、グレード 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）は R² 併用群の 1.1%（2 名）、Rit 単独群の 1.1%（2 名）に発現し、重篤な有害事象は R² 併用群の 25.6%（45 名）、Rit 単独群の 13.9%（25 名）に認められた。レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は R² 併用群の 8.5%（15 名）、Rit 単独群の 5.0%（9 名）、リツキシマブの投与中止に至った有害事象は R² 併用群の 3.4%（6 名）、Rit 単独群の 1.1%（2 名）に発現した。また、データカットオフ時点で死亡は R² 併用群の 8.5%（15 名）、Rit 単独群の 14.4%（26 名）に発現した。

日本人集団では、有害事象は R² 併用群（18 名）の 100.0%（18 名）、Rit 単独群（18 名）の 94.4%（17 名）に発現した。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 R² 併用群の 94.4%（17 名）、Rit 単独群の 66.7%（12 名）に、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象は R² 併用群の 94.4%（17 名）、Rit 単独群の 66.7%（12 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R² 併用群の 66.7%（12 名）、Rit 単独群の 22.2%（4 名）に発現し、グレード 5 の有害事象は R² 併用群の 5.6%（1 名）に発現した。重篤な有害事象は R² 併用群で 22.2%（4 名）に発現し、Rit 単独群では認められなかった。レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象は R² 併用群の 16.7%（3 名）、Rit 単独群の 5.6%（1 名）に発現した。リツキシマブの投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

Table 51: 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 n (%)	全体集団		日本人集団	
	R² 併用群 (N = 176)	Rit 単独群 (N = 180)	R² 併用群 (N = 18)	Rit 単独群 (N = 18)
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)
重篤な有害事象	45 (25.6)	25 (13.9)	4 (22.2)	0
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)
グレード 5 の有害事象	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	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

Table 52: 原疾患別の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 n (%)	全体集団			
	FL患者		MZL患者	
	R²併用群 (N = 146)	Rit 単独群 (N = 148)	R²併用群 (N = 30)	Rit 単独群 (N = 32)
有害事象	144 (98.6)	141 (95.3)	30 (100.0)	32 (100.0)
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	135 (92.5)	94 (63.5)	24 (80.0)	24 (75.0)
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	112 (76.7)	83 (56.1)	20 (66.7)	22 (68.8)
重篤な有害事象	34 (23.3)	19 (12.8)	11 (36.7)	6 (18.8)
グレード3又は4の有害事象	98 (67.1)	48 (32.4)	23 (76.7)	10 (31.3)
グレード5の有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象	12 (8.2)	7 (4.7)	3 (10.0)	2 (6.3)
リツキシマブの投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象	40 (27.4)	4 (2.7)	6 (20.0)	2 (6.3)
レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象	93 (63.7)	38 (25.7)	19 (63.3)	9 (28.1)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	48 (32.9)	28 (18.9)	12 (40.0)	9 (28.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 14.3.2.1.1a, Table 14.3.2.1.1b

1.2.7.3. 有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのすべての有害事象の発現状況を Table 53 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのすべての有害事象の発現状況を Table 54 に示す。

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 98.9%（174/176 名）、Rit 単独群で 96.1%（173/180 名）であり、日本人集団の R2 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で、R2 併用群（176 名）での器官別大分類（SOC）別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（118 名、67.0%）、「胃腸障害」（115 名、65.3%）、「感染症および寄生虫症」（110 名、62.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（98 名、55.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（89 名、50.6%）であった。このうち、Rit 単独群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」であった。

安全性解析対象集団全体で、R2 併用群（176 名）での基本語（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。このうち、Rit 単独群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは、「好中球減少症」、「便秘」、「白血球減少症」であった。

日本人集団の R2 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。

Table 53: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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)**
血液およびリンパ系障害	**118 (67.0)**	**58 (32.2)**	**12 (66.7)**	**7 (38.9)**
好中球減少症	102 (58.0)	40 (22.2)	11 (61.1)	6 (33.3)
白血球減少症	36 (20.5)	17 (9.4)	5 (27.8)	2 (11.1)
貧血	28 (15.9)	8 (4.4)	2 (11.1)	0 (0.0)
血小板減少症	26 (14.8)	8 (4.4)	5 (27.8)	2 (11.1)
リンパ球減少症	8 (4.5)	14 (7.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
好酸球増加症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸障害	**115 (65.3)**	**88 (48.9)**	**15 (83.3)**	**5 (27.8)**
下痢	55 (31.3)	41 (22.8)	7 (38.9)	0 (0.0)
便秘	46 (26.1)	25 (13.9)	10 (55.6)	2 (11.1)
腹痛	22 (12.5)	16 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	20 (11.4)	23 (12.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
嘔吐	17 (9.7)	13 (7.2)	2 (11.1)	1 (5.6)
消化不良	16 (9.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
上腹部痛	12 (6.8)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	9 (5.1)	7 (3.9)	1 (5.6)	0 (0.0)
腹部不快感	6 (3.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	6 (3.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	4 (2.3)	5 (2.8)	1 (5.6)	2 (11.1)
痔核	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
齲歯	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
歯肉痛	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
嚥下痛	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	3 (1.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	1 (5.6)
歯肉出血	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内血腫	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
舌不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
下腹部痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃異形成	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口蓋障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の磨耗	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**110 (62.5)**	**88 (48.9)**	**14 (77.8)**	**11 (61.1)**
上気道感染	32 (18.2)	23 (12.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
インフルエンザ	17 (9.7)	8 (4.4)	3 (16.7)	1 (5.6)
上咽頭炎	13 (7.4)	18 (10.0)	7 (38.9)	5 (27.8)
肺炎	13 (7.4)	6 (3.3)	1 (5.6)	1 (5.6)
副鼻腔炎	13 (7.4)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	13 (7.4)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	8 (4.5)	6 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
結膜炎	7 (4.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
気道感染	6 (3.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
歯肉炎	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (16.7)	1 (5.6)
口腔ヘルペス	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
咽頭炎	4 (2.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
鼻炎	4 (2.3)	7 (3.9)	0 (0.0)	1 (5.6)
ウイルス感染	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (11.1)	0 (0.0)
耳感染	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	3 (1.7)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
下気道感染	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
歯膿瘍	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アメーバ症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チクングニヤウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性下気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤内炎症性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**98 (55.7)**	**89 (49.4)**	**6 (33.3)**	**6 (33.3)**
疲労	38 (21.6)	33 (18.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
発熱	37 (21.0)	27 (15.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
無力症	24 (13.6)	19 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	23 (13.1)	16 (8.9)	1 (5.6)	2 (11.1)
悪寒	14 (8.0)	8 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	13 (7.4)	10 (5.6)	3 (16.7)	2 (11.1)
インフルエンザ様疾患	9 (5.1)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	3 (1.7)	5 (2.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
全身健康状態低下	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びくびく感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
温度変化不耐症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜小水疱	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**89 (50.6)**	**43 (23.9)**	**15 (83.3)**	**5 (27.8)**
そう痒症	21 (11.9)	7 (3.9)	3 (16.7)	0 (0.0)
発疹	19 (10.8)	7 (3.9)	7 (38.9)	3 (16.7)
全身性そう痒症	14 (8.0)	3 (1.7)	3 (16.7)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	14 (8.0)	4 (2.2)	5 (27.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	9 (5.1)	6 (3.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
ざ瘡様皮膚炎	8 (4.5)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
多汗症	6 (3.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	5 (2.8)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
蕁麻疹	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
脱毛症	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
毛細血管炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
内方発育毛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粃糠疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線角化症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**73 (41.5)**	**58 (32.2)**	**7 (38.9)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	23 (13.1)	9 (5.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
関節痛	15 (8.5)	14 (7.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
背部痛	14 (8.0)	18 (10.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
筋肉痛	10 (5.7)	12 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	8 (4.5)	9 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
筋骨格痛	7 (4.0)	5 (2.8)	1 (5.6)	0 (0.0)
頚部痛	7 (4.0)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
骨痛	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩径部痛	3 (1.7)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨の外骨腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節可動域低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬筋痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足変形	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**73 (41.5)**	**65 (36.1)**	**2 (11.1)**	**4 (22.2)**
咳嗽	40 (22.7)	31 (17.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸困難	19 (10.8)	8 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	12 (6.8)	8 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	10 (5.7)	8 (4.4)	1 (5.6)	1 (5.6)
鼻漏	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	1 (5.6)
発声障害	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	2 (1.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
気管支拡張症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
喉頭の炎症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
喘鳴	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**60 (34.1)**	**50 (27.8)**	**13 (72.2)**	**7 (38.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (10.2)	15 (8.3)	5 (27.8)	0 (0.0)
白血球数減少	16 (9.1)	13 (7.2)	5 (27.8)	5 (27.8)
リンパ球数減少	12 (6.8)	12 (6.7)	5 (27.8)	4 (22.2)
体重減少	12 (6.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
血中ビリルビン増加	10 (5.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.1)	9 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (4.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	7 (4.0)	2 (1.1)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (22.2)	1 (5.6)
抱合ビリルビン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン G 減少	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	6 (3.3)	1 (5.6)	2 (11.1)
総蛋白減少	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中鉄減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
グロブリン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中葉酸減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**58 (33.0)**	**40 (22.2)**	**3 (16.7)**	**4 (22.2)**
食欲減退	23 (13.1)	11 (6.1)	2 (11.1)	2 (11.1)
低カリウム血症	14 (8.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	11 (6.3)	11 (6.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
高尿酸血症	10 (5.7)	8 (4.4)	0 (0.0)	1 (5.6)
低カルシウム血症	8 (4.5)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
低リン酸血症	4 (2.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低尿酸血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
カルシウム欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**58 (33.0)**	**39 (21.7)**	**5 (27.8)**	**6 (33.3)**
頭痛	26 (14.8)	17 (9.4)	0 (0.0)	1 (5.6)
浮動性めまい	15 (8.5)	9 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.5)	4 (2.2)	4 (22.2)	3 (16.7)
錯感覚	7 (4.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
振戦	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**42 (23.9)**	**40 (22.2)**	**13 (72.2)**	**9 (50.0)**
注入に伴う反応	26 (14.8)	24 (13.3)	13 (72.2)	8 (44.4)
転倒	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
挫傷	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤用量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
脊髄損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**28 (15.9)**	**14 (7.8)**	**4 (22.2)**	**2 (11.1)**
霧視	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
白内障	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変視症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞳孔不同	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜裂孔	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
眼瞼嚢胞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**26 (14.8)**	**9 (5.0)**	**3 (16.7)**	**1 (5.6)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の良性新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**24 (13.6)**	**20 (11.1)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
不眠症	14 (8.0)	11 (6.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
不安	7 (4.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己誘発性嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**21 (11.9)**	**17 (9.4)**	**5 (27.8)**	**0 (0.0)**
動悸	6 (3.4)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
心房細動	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
徐脈	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**21 (11.9)**	**22 (12.2)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
低血圧	9 (5.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	6 (3.4)	11 (6.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈硬化症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧前症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**12 (6.8)**	**8 (4.4)**	**3 (16.7)**	**1 (5.6)**
造影剤アレルギー	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
薬物過敏症	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
低γグロブリン血症	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**11 (6.3)**	**13 (7.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**10 (5.7)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
高ビリルビン血症	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**8 (4.5)**	**10 (5.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	3 (1.7)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**8 (4.5)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性甲状腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**5 (2.8)**	**7 (3.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
勃起不全	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房壊死	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.2.1.1, Table 14.3.2.2.1.1J

Table 54: 原疾患別のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
有害事象	**174 (98.9)**	**173 (96.1)**	**144 (98.6)**	**141 (95.3)**	**30 (100.0)**	**32 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**118 (67.0)**	**58 (32.2)**	**99 (67.8)**	**47 (31.8)**	**19 (63.3)**	**11 (34.4)**
好中球減少症	102 (58.0)	40 (22.2)	85 (58.2)	32 (21.6)	17 (56.7)	8 (25.0)
白血球減少症	36 (20.5)	17 (9.4)	28 (19.2)	15 (10.1)	8 (26.7)	2 (6.3)
貧血	28 (15.9)	8 (4.4)	22 (15.1)	6 (4.1)	6 (20.0)	2 (6.3)
血小板減少症	26 (14.8)	8 (4.4)	23 (15.8)	4 (2.7)	3 (10.0)	4 (12.5)
リンパ球減少症	8 (4.5)	14 (7.8)	7 (4.8)	13 (8.8)	1 (3.3)	1 (3.1)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
リンパ節痛	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
好酸球増加症	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
高γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
リンパ節症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**115 (65.3)**	**88 (48.9)**	**94 (64.4)**	**70 (47.3)**	**21 (70.0)**	**18 (56.3)**
下痢	55 (31.3)	41 (22.8)	45 (30.8)	33 (22.3)	10 (33.3)	8 (25.0)
便秘	46 (26.1)	25 (13.9)	32 (21.9)	18 (12.2)	14 (46.7)	7 (21.9)
腹痛	22 (12.5)	16 (8.9)	19 (13.0)	14 (9.5)	3 (10.0)	2 (6.3)
悪心	20 (11.4)	23 (12.8)	16 (11.0)	18 (12.2)	4 (13.3)	5 (15.6)
嘔吐	17 (9.7)	13 (7.2)	14 (9.6)	10 (6.8)	3 (10.0)	3 (9.4)
消化不良	16 (9.1)	5 (2.8)	15 (10.3)	3 (2.0)	1 (3.3)	2 (6.3)
上腹部痛	12 (6.8)	7 (3.9)	9 (6.2)	6 (4.1)	3 (10.0)	1 (3.1)
口内炎	9 (5.1)	7 (3.9)	8 (5.5)	7 (4.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹部不快感	6 (3.4)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (10.0)	0 (0.0)
口内乾燥	6 (3.4)	1 (0.6)	6 (4.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
胃炎	4 (2.3)	5 (2.8)	4 (2.7)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	4 (2.3)	3 (1.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
齲歯	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
歯肉痛	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
嚥下痛	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	3 (1.7)	4 (2.2)	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
歯肉出血	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹腔内血腫	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
口腔障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹壁血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹水	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
変色便	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
血便排泄	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
憩室	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
小腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃異形成	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
口蓋障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
舌乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
歯の磨耗	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**110 (62.5)**	**88 (48.9)**	**92 (63.0)**	**68 (45.9)**	**18 (60.0)**	**20 (62.5)**
上気道感染	32 (18.2)	23 (12.8)	24 (16.4)	19 (12.8)	8 (26.7)	4 (12.5)
インフルエンザ	17 (9.7)	8 (4.4)	14 (9.6)	7 (4.7)	3 (10.0)	1 (3.1)
上咽頭炎	13 (7.4)	18 (10.0)	11 (7.5)	15 (10.1)	2 (6.7)	3 (9.4)
肺炎	13 (7.4)	6 (3.3)	12 (8.2)	2 (1.4)	1 (3.3)	4 (12.5)
副鼻腔炎	13 (7.4)	5 (2.8)	12 (8.2)	5 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
尿路感染	13 (7.4)	7 (3.9)	11 (7.5)	6 (4.1)	2 (6.7)	1 (3.1)
気管支炎	8 (4.5)	6 (3.3)	7 (4.8)	6 (4.1)	1 (3.3)	0 (0.0)
結膜炎	7 (4.0)	2 (1.1)	6 (4.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (3.4)	4 (2.2)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	2 (6.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
気道感染	6 (3.4)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	4 (2.3)	3 (1.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (2.3)	4 (2.2)	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (6.3)
鼻炎	4 (2.3)	7 (3.9)	3 (2.1)	5 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.3)
ウイルス感染	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
膀胱炎	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
耳感染	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
消化管感染	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.3)
肺感染	3 (1.7)	7 (3.9)	3 (2.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	3 (9.4)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
口角口唇炎	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
中耳炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チクングニヤウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性下気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤内炎症性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
細菌性扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
創傷感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**98 (55.7)**	**89 (49.4)**	**77 (52.7)**	**69 (46.6)**	**21 (70.0)**	**20 (62.5)**
疲労	38 (21.6)	33 (18.3)	32 (21.9)	29 (19.6)	6 (20.0)	4 (12.5)
発熱	37 (21.0)	27 (15.0)	28 (19.2)	21 (14.2)	9 (30.0)	6 (18.8)
無力症	24 (13.6)	19 (10.6)	18 (12.3)	14 (9.5)	6 (20.0)	5 (15.6)
末梢性浮腫	23 (13.1)	16 (8.9)	19 (13.0)	14 (9.5)	4 (13.3)	2 (6.3)
悪寒	14 (8.0)	8 (4.4)	10 (6.8)	5 (3.4)	4 (13.3)	3 (9.4)
倦怠感	13 (7.4)	10 (5.6)	11 (7.5)	7 (4.7)	2 (6.7)	3 (9.4)
インフルエンザ様疾患	9 (5.1)	7 (3.9)	8 (5.5)	6 (4.1)	1 (3.3)	1 (3.1)
疼痛	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (6.7)	3 (9.4)
全身健康状態低下	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
顔面痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
冷感	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びくびく感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
高熱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
小結節	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.7)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
温度変化不耐症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
粘膜小水疱	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**89 (50.6)**	**43 (23.9)**	**73 (50.0)**	**33 (22.3)**	**16 (53.3)**	**10 (31.3)**
そう痒症	21 (11.9)	7 (3.9)	20 (13.7)	5 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.3)
発疹	19 (10.8)	7 (3.9)	17 (11.6)	5 (3.4)	2 (6.7)	2 (6.3)
全身性そう痒症	14 (8.0)	3 (1.7)	9 (6.2)	3 (2.0)	5 (16.7)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	14 (8.0)	4 (2.2)	13 (8.9)	4 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	9 (5.1)	6 (3.3)	7 (4.8)	6 (4.1)	2 (6.7)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	8 (4.5)	0 (0.0)	6 (4.1)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
多汗症	6 (3.4)	2 (1.1)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
紅斑	5 (2.8)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
寝汗	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
全身性皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
蕁麻疹	5 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	1 (3.1)
皮膚びらん	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
水疱	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
湿疹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内方発育毛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粃糠疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線角化症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
剥脱性発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**73 (41.5)**	**58 (32.2)**	**59 (40.4)**	**47 (31.8)**	**14 (46.7)**	**11 (34.4)**
筋痙縮	23 (13.1)	9 (5.0)	18 (12.3)	8 (5.4)	5 (16.7)	1 (3.1)
関節痛	15 (8.5)	14 (7.8)	11 (7.5)	11 (7.4)	4 (13.3)	3 (9.4)
背部痛	14 (8.0)	18 (10.0)	11 (7.5)	14 (9.5)	3 (10.0)	4 (12.5)
筋肉痛	10 (5.7)	12 (6.7)	8 (5.5)	8 (5.4)	2 (6.7)	4 (12.5)
四肢痛	8 (4.5)	9 (5.0)	5 (3.4)	8 (5.4)	3 (10.0)	1 (3.1)
筋骨格痛	7 (4.0)	5 (2.8)	7 (4.8)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	7 (4.0)	3 (1.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
骨痛	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	4 (2.3)	3 (1.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
脊椎痛	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
滑液包炎	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
肩径部痛	3 (1.7)	5 (2.8)	3 (2.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
関節炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
筋力低下	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
顎骨の外骨腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
関節可動域低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
咬筋痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
足変形	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
椎間板突出	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**73 (41.5)**	**65 (36.1)**	**59 (40.4)**	**52 (35.1)**	**14 (46.7)**	**13 (40.6)**
咳嗽	40 (22.7)	31 (17.2)	32 (21.9)	26 (17.6)	8 (26.7)	5 (15.6)
呼吸困難	19 (10.8)	8 (4.4)	13 (8.9)	5 (3.4)	6 (20.0)	3 (9.4)
湿性咳嗽	12 (6.8)	8 (4.4)	9 (6.2)	4 (2.7)	3 (10.0)	4 (12.5)
口腔咽頭痛	10 (5.7)	8 (4.4)	8 (5.5)	7 (4.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
鼻漏	6 (3.4)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻出血	5 (2.8)	5 (2.8)	5 (3.4)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
上気道咳症候群	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
鼻閉	2 (1.1)	5 (2.8)	1 (0.7)	5 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
胸水	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
胸膜痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
気管支拡張症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭の炎症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉塞	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
臨床検査	**60 (34.1)**	**50 (27.8)**	**52 (35.6)**	**42 (28.4)**	**8 (26.7)**	**8 (25.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (10.2)	15 (8.3)	16 (11.0)	13 (8.8)	2 (6.7)	2 (6.3)
白血球数減少	16 (9.1)	13 (7.2)	16 (11.0)	12 (8.1)	0 (0.0)	1 (3.1)
リンパ球数減少	12 (6.8)	12 (6.7)	11 (7.5)	10 (6.8)	1 (3.3)	2 (6.3)
体重減少	12 (6.8)	2 (1.1)	10 (6.8)	2 (1.4)	2 (6.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	10 (5.7)	0 (0.0)	9 (6.2)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.1)	9 (5.0)	9 (6.2)	8 (5.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (4.0)	1 (0.6)	7 (4.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	7 (4.0)	2 (1.1)	6 (4.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (3.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン G 減少	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	6 (3.3)	2 (1.4)	6 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中鉄減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中尿酸増加	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
グロブリン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
ビタミン D 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
白血球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中葉酸減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**58 (33.0)**	**40 (22.2)**	**46 (31.5)**	**34 (23.0)**	**12 (40.0)**	**6 (18.8)**
食欲減退	23 (13.1)	11 (6.1)	17 (11.6)	9 (6.1)	6 (20.0)	2 (6.3)
低カリウム血症	14 (8.0)	5 (2.8)	12 (8.2)	4 (2.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
高血糖	11 (6.3)	11 (6.1)	10 (6.8)	9 (6.1)	1 (3.3)	2 (6.3)
高尿酸血症	10 (5.7)	8 (4.4)	8 (5.5)	6 (4.1)	2 (6.7)	2 (6.3)
低カルシウム血症	8 (4.5)	5 (2.8)	7 (4.8)	4 (2.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
脱水	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	4 (2.3)	4 (2.2)	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
低蛋白血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低尿酸血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
カルシウム欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**58 (33.0)**	**39 (21.7)**	**48 (32.9)**	**34 (23.0)**	**10 (33.3)**	**5 (15.6)**
頭痛	26 (14.8)	17 (9.4)	21 (14.4)	14 (9.5)	5 (16.7)	3 (9.4)
浮動性めまい	15 (8.5)	9 (5.0)	12 (8.2)	8 (5.4)	3 (10.0)	1 (3.1)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.5)	4 (2.2)	7 (4.8)	4 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
錯感覚	7 (4.0)	4 (2.2)	7 (4.8)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	4 (2.3)	3 (1.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
味覚消失	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
失神寸前の状態	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**42 (23.9)**	**40 (22.2)**	**35 (24.0)**	**32 (21.6)**	**7 (23.3)**	**8 (25.0)**
注入に伴う反応	26 (14.8)	24 (13.3)	22 (15.1)	21 (14.2)	4 (13.3)	3 (9.4)
転倒	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
節足動物咬傷	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
節足動物刺傷	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
誤用量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
軟部組織損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
外傷性骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
骨挫傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**28 (15.9)**	**14 (7.8)**	**23 (15.8)**	**10 (6.8)**	**5 (16.7)**	**4 (12.5)**
霧視	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
眼瞼炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
眼刺激	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
視力低下	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
結膜出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変視症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
瞳孔不同	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
網膜裂孔	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼嚢胞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**26 (14.8)**	**9 (5.0)**	**25 (17.1)**	**9 (6.1)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	19 (13.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の良性新生物	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**24 (13.6)**	**20 (11.1)**	**20 (13.7)**	**14 (9.5)**	**4 (13.3)**	**6 (18.8)**
不眠症	14 (8.0)	11 (6.1)	11 (7.5)	9 (6.1)	3 (10.0)	2 (6.3)
不安	7 (4.0)	5 (2.8)	7 (4.8)	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
うつ病	4 (2.3)	3 (1.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	1 (3.1)
激越	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
初期不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
自己誘発性嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
心臓障害	**21 (11.9)**	**17 (9.4)**	**19 (13.0)**	**15 (10.1)**	**2 (6.7)**	**2 (6.3)**
動悸	6 (3.4)	4 (2.2)	6 (4.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	3 (1.7)	4 (2.2)	3 (2.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
徐脈	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**21 (11.9)**	**22 (12.2)**	**16 (11.0)**	**18 (12.2)**	**5 (16.7)**	**4 (12.5)**
低血圧	9 (5.1)	1 (0.6)	7 (4.8)	1 (0.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
高血圧	6 (3.4)	11 (6.1)	4 (2.7)	10 (6.8)	2 (6.7)	1 (3.1)
深部静脈血栓症	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
ほてり	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
静脈炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈硬化症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧前症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**12 (6.8)**	**8 (4.4)**	**8 (5.5)**	**7 (4.7)**	**4 (13.3)**	**1 (3.1)**
造影剤アレルギー	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
低γグロブリン血症	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**11 (6.3)**	**13 (7.2)**	**8 (5.5)**	**9 (6.1)**	**3 (10.0)**	**4 (12.5)**
急性腎障害	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腎結石症	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
排尿困難	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
水腎症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**10 (5.7)**	**1 (0.6)**	**8 (5.5)**	**1 (0.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
高ビリルビン血症	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**8 (4.5)**	**10 (5.6)**	**7 (4.8)**	**10 (6.8)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	3 (1.7)	5 (2.8)	3 (2.1)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
耳鳴	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R^2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R^2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**8 (4.5)**	**1 (0.6)**	**4 (2.7)**	**1 (0.7)**	**4 (13.3)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性甲状腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**5 (2.8)**	**7 (3.9)**	**3 (2.1)**	**7 (4.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
勃起不全	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腟分泌物	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
外陰腟の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房壊死	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.2.1.1, Table 14.3.2.2.1.1a, Table 14.3.2.2.1.1b

1.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

1.2.7.4.1. 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

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 55 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 56 に示す。

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 SOC 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 30%以上）は「血液およびリンパ系障害」（108 名、61.4%）、「胃腸障害」（71 名、40.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（59 名、33.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（58 名、33.0%）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 10%以上高かった。

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。

Table 55: レナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R^2 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
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)**
血液およびリンパ系障害	**108 (61.4)**	**43 (23.9)**	**12 (66.7)**	**6 (33.3)**
好中球減少症	98 (55.7)	35 (19.4)	11 (61.1)	6 (33.3)
白血球減少症	34 (19.3)	16 (8.9)	5 (27.8)	2 (11.1)
血小板減少症	24 (13.6)	7 (3.9)	4 (22.2)	2 (11.1)
貧血	22 (12.5)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	11 (6.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
リンパ節痛	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
好酸球増加症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高 γ グロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**71 (40.3)**	**34 (18.9)**	**11 (61.1)**	**2 (11.1)**
下痢	34 (19.3)	20 (11.1)	3 (16.7)	0 (0.0)
便秘	28 (15.9)	13 (7.2)	8 (44.4)	2 (11.1)
消化不良	10 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	10 (5.7)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	9 (5.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	7 (4.0)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
歯肉痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**59 (33.5)**	**12 (6.7)**	**14 (77.8)**	**2 (11.1)**
発疹	15 (8.5)	2 (1.1)	6 (33.3)	1 (5.6)
そう痒症	13 (7.4)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	11 (6.3)	4 (2.2)	4 (22.2)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	6 (3.4)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	6 (3.4)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**58 (33.0)**	**28 (15.6)**	**4 (22.2)**	**3 (16.7)**
疲労	26 (14.8)	11 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	15 (8.5)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	11 (6.3)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	7 (4.0)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
倦怠感	5 (2.8)	4 (2.2)	3 (16.7)	2 (11.1)
悪寒	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
末梢腫脹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**48 (27.3)**	**34 (18.9)**	**8 (44.4)**	**5 (27.8)**
上気道感染	9 (5.1)	9 (5.0)	2 (11.1)	1 (5.6)
肺炎	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
尿路感染	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
帯状疱疹	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺感染	3 (1.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
中耳炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**42 (23.9)**	**29 (16.1)**	**11 (61.1)**	**6 (33.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (8.5)	10 (5.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
白血球数減少	14 (8.0)	12 (6.7)	5 (27.8)	5 (27.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	7 (3.9)	1 (5.6)	1 (5.6)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
リンパ球数減少	8 (4.5)	6 (3.3)	4 (22.2)	4 (22.2)
血中ビリルビン増加	7 (4.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
体重減少	7 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (5.6)	2 (11.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**30 (17.0)**	**12 (6.7)**	**2 (11.1)**	**3 (16.7)**
食欲減退	13 (7.4)	3 (1.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
低カリウム血症	6 (3.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (2.3)	4 (2.2)	0 (0.0)	1 (5.6)
低カルシウム血症	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**30 (17.0)**	**17 (9.4)**	**4 (22.2)**	**4 (22.2)**
頭痛	8 (4.5)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.4)	3 (1.7)	3 (16.7)	2 (11.1)
浮動性めまい	5 (2.8)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
味覚異常	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)
味覚消失	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**27 (15.3)**	**17 (9.4)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	11 (6.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (2.8)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	4 (2.3)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**25 (14.2)**	**17 (9.4)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
咳嗽	9 (5.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (2.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**21 (11.9)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	3 (16.7)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**7 (4.0)**	**2 (1.1)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**7 (4.0)**	**0 (0.0)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
高ビリルビン血症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
眼そう痒症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
深部静脈血栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
内分泌障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**3 (1.7)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
不眠症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
生殖系および乳房障害	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
勃起不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
耳鳴	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.3.1J

Table 56: 原疾患別のレナリドミド／プラセボとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R² 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R² 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**135 (92.5)**	**94 (63.5)**	**24 (80.0)**	**24 (75.0)**
血液およびリンパ系障害	**108 (61.4)**	**43 (23.9)**	**91 (62.3)**	**35 (23.6)**	**17 (56.7)**	**8 (25.0)**
好中球減少症	98 (55.7)	35 (19.4)	82 (56.2)	29 (19.6)	16 (53.3)	6 (18.8)
白血球減少症	34 (19.3)	16 (8.9)	27 (18.5)	14 (9.5)	7 (23.3)	2 (6.3)
血小板減少症	24 (13.6)	7 (3.9)	21 (14.4)	4 (2.7)	3 (10.0)	3 (9.4)
貧血	22 (12.5)	3 (1.7)	16 (11.0)	3 (2.0)	6 (20.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	11 (6.1)	4 (2.7)	10 (6.8)	1 (3.3)	1 (3.1)
リンパ節痛	4 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
好酸球増加症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
高γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
胃腸障害	**71 (40.3)**	**34 (18.9)**	**62 (42.5)**	**26 (17.6)**	**9 (30.0)**	**8 (25.0)**
下痢	34 (19.3)	20 (11.1)	32 (21.9)	16 (10.8)	2 (6.7)	4 (12.5)
便秘	28 (15.9)	13 (7.2)	21 (14.4)	8 (5.4)	7 (23.3)	5 (15.6)
消化不良	10 (5.7)	0 (0.0)	10 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	10 (5.7)	7 (3.9)	9 (6.2)	7 (4.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹痛	9 (5.1)	4 (2.2)	9 (6.2)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	7 (4.0)	1 (0.6)	7 (4.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
上腹部痛	5 (2.8)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (6.7)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
腹部不快感	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**59 (33.5)**	**12 (6.7)**	**52 (35.6)**	**10 (6.8)**	**7 (23.3)**	**2 (6.3)**
発疹	15 (8.5)	2 (1.1)	14 (9.6)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
そう痒症	13 (7.4)	1 (0.6)	12 (8.2)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	11 (6.3)	4 (2.2)	11 (7.5)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	6 (3.4)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	6 (3.4)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
寝汗	5 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
多汗症	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	4 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**58 (33.0)**	**28 (15.6)**	**49 (33.6)**	**25 (16.9)**	**9 (30.0)**	**3 (9.4)**
疲労	26 (14.8)	11 (6.1)	22 (15.1)	9 (6.1)	4 (13.3)	2 (6.3)
無力症	15 (8.5)	6 (3.3)	13 (8.9)	5 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.1)
発熱	11 (6.3)	5 (2.8)	7 (4.8)	5 (3.4)	4 (13.3)	0 (0.0)
末梢性浮腫	7 (4.0)	2 (1.1)	7 (4.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
悪寒	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**48 (27.3)**	**34 (18.9)**	**40 (27.4)**	**27 (18.2)**	**8 (26.7)**	**7 (21.9)**
上気道感染	9 (5.1)	9 (5.0)	7 (4.8)	8 (5.4)	2 (6.7)	1 (3.1)
肺炎	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (3.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
尿路感染	5 (2.8)	2 (1.1)	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
インフルエンザ	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	3 (1.7)	4 (2.2)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (9.4)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**42 (23.9)**	**29 (16.1)**	**38 (26.0)**	**25 (16.9)**	**4 (13.3)**	**4 (12.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (8.5)	10 (5.6)	14 (9.6)	8 (5.4)	1 (3.3)	2 (6.3)
白血球数減少	14 (8.0)	12 (6.7)	14 (9.6)	12 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	7 (3.9)	8 (5.5)	6 (4.1)	0 (0.0)	1 (3.1)
リンパ球数減少	8 (4.5)	6 (3.3)	7 (4.8)	5 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.1)
血中ビリルビン増加	7 (4.0)	0 (0.0)	7 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	7 (4.0)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中尿酸増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**30 (17.0)**	**12 (6.7)**	**26 (17.8)**	**11 (7.4)**	**4 (13.3)**	**1 (3.1)**
食欲減退	13 (7.4)	3 (1.7)	10 (6.8)	3 (2.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	6 (3.4)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (2.3)	4 (2.2)	4 (2.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
低カルシウム血症	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**30 (17.0)**	**17 (9.4)**	**28 (19.2)**	**15 (10.1)**	**2 (6.7)**	**2 (6.3)**
頭痛	8 (4.5)	4 (2.2)	8 (5.5)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.4)	3 (1.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (2.8)	3 (1.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
錯感覚	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
味覚消失	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	**27 (15.3)**	**17 (9.4)**	**24 (16.4)**	**13 (8.8)**	**3 (10.0)**	**4 (12.5)**
筋痙縮	11 (6.3)	4 (2.2)	9 (6.2)	4 (2.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (2.8)	6 (3.3)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (3.3)	3 (9.4)
関節痛	4 (2.3)	6 (3.3)	3 (2.1)	4 (2.7)	1 (3.3)	2 (6.3)
骨痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**25 (14.2)**	**17 (9.4)**	**22 (15.1)**	**14 (9.5)**	**3 (10.0)**	**3 (9.4)**
咳嗽	9 (5.1)	5 (2.8)	8 (5.5)	5 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (2.3)	4 (2.2)	4 (2.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
湿性咳嗽	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
喉頭の炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**21 (11.9)**	**1 (0.6)**	**21 (14.4)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	19 (10.8)	1 (0.6)	19 (13.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**7 (4.0)**	**2 (1.1)**	**7 (4.8)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**7 (4.0)**	**0 (0.0)**	**6 (4.1)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
高ビリルビン血症	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
眼障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**6 (4.1)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
眼そう痒症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**3 (2.1)**	**2 (1.4)**	**2 (6.7)**	**2 (6.3)**
深部静脈血栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**4 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**3 (1.7)**	**2 (1.1)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
不眠症	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
勃起不全	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
耳鳴	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎および尿路障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
急性腎障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示

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 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.3.1a, Table 14.3.2.3.1b

1.2.7.4.2. リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 57 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 58 に示す。

リツキシマブ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 75.0%（132/176 名）、Rit 単独群で 58.3%（105/180 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 SOC 別のリツキシマブとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は「血液およびリンパ系障害」（68 名、38.6%）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 別のリツキシマブ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」（56 名、31.8%）、「注入に伴う反応」（25 名、14.2%）、「下痢」（18 名、10.2%）であった。

日本人集団の R^2 併用群（18 名）での PT 別のリツキシマブ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「注入に伴う反応」（13 名、72.2%）、「好中球減少症」（8 名、44.4%）であった。

Table 57: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R^2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R^2 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**68 (38.6)**	**24 (13.3)**	**9 (50.0)**	**5 (27.8)**
好中球減少症	56 (31.8)	16 (8.9)	8 (44.4)	5 (27.8)
白血球減少症	16 (9.1)	10 (5.6)	4 (22.2)	2 (11.1)
血小板減少症	14 (8.0)	3 (1.7)	2 (11.1)	1 (5.6)
貧血	8 (4.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球減少症	3 (1.7)	6 (3.3)	1 (5.6)	1 (5.6)
好酸球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**46 (26.1)**	**28 (15.6)**	**4 (22.2)**	**1 (5.6)**
疲労	15 (8.5)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	12 (6.8)	5 (2.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
無力症	10 (5.7)	8 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	7 (4.0)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	6 (3.4)	2 (1.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
末梢性浮腫	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
皮膚および皮下組織障害	**42 (23.9)**	**10 (5.6)**	**7 (38.9)**	**3 (16.7)**
発疹	9 (5.1)	3 (1.7)	4 (22.2)	3 (16.7)
そう痒症	8 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
多汗症	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**41 (23.3)**	**23 (12.8)**	**8 (44.4)**	**1 (5.6)**
下痢	18 (10.2)	8 (4.4)	3 (16.7)	0 (0.0)
便秘	13 (7.4)	3 (1.7)	4 (22.2)	1 (5.6)
悪心	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	3 (1.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**32 (18.2)**	**21 (11.7)**	**6 (33.3)**	**3 (16.7)**
上気道感染	7 (4.0)	6 (3.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
肺炎	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
蜂巣炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**27 (15.3)**	**23 (12.8)**	**9 (50.0)**	**5 (27.8)**
白血球数減少	11 (6.3)	9 (5.0)	4 (22.2)	4 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.7)	6 (3.3)	3 (16.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	7 (4.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球数減少	7 (4.0)	8 (4.4)	4 (22.2)	4 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (22.2)	1 (5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	2 (11.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**25 (14.2)**	**23 (12.8)**	**13 (72.2)**	**8 (44.4)**
注入に伴う反応	25 (14.2)	23 (12.8)	13 (72.2)	8 (44.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (11.9)**	**16 (8.9)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**
咳嗽	5 (2.8)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (2.3)	4 (2.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
肺塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**16 (9.1)**	**10 (5.6)**	**1 (5.6)**	**2 (11.1)**
頭痛	7 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (8.5)**	**11 (6.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	7 (4.0)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋肉痛	4 (2.3)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**14 (8.0)**	**7 (3.9)**	**2 (11.1)**	**2 (11.1)**
低カリウム血症	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
高尿酸血症	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
低カルシウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**11 (6.3)**	**0 (0.0)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	10 (5.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
霧視	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**4 (2.3)**	**2 (1.1)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**3 (1.7)**	**4 (2.2)**	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
不眠症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
勃起不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.3.2, Table 14.3.2.3.2J

Table 58: 原疾患別のリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**112 (76.7)**	**83 (56.1)**	**20 (66.7)**	**22 (68.8)**
血液およびリンパ系障害	**68 (38.6)**	**24 (13.3)**	**61 (41.8)**	**22 (14.9)**	**7 (23.3)**	**2 (6.3)**
好中球減少症	56 (31.8)	16 (8.9)	52 (35.6)	15 (10.1)	4 (13.3)	1 (3.1)
白血球減少症	16 (9.1)	10 (5.6)	15 (10.3)	9 (6.1)	1 (3.3)	1 (3.1)
血小板減少症	14 (8.0)	3 (1.7)	11 (7.5)	2 (1.4)	3 (10.0)	1 (3.1)
貧血	8 (4.5)	2 (1.1)	7 (4.8)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ節痛	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症	3 (1.7)	6 (3.3)	2 (1.4)	6 (4.1)	1 (3.3)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**46 (26.1)**	**28 (15.6)**	**37 (25.3)**	**23 (15.5)**	**9 (30.0)**	**5 (15.6)**
疲労	15 (8.5)	7 (3.9)	14 (9.6)	6 (4.1)	1 (3.3)	1 (3.1)
発熱	12 (6.8)	5 (2.8)	9 (6.2)	4 (2.7)	3 (10.0)	1 (3.1)
無力症	10 (5.7)	8 (4.4)	7 (4.8)	6 (4.1)	3 (10.0)	2 (6.3)
悪寒	7 (4.0)	6 (3.3)	5 (3.4)	4 (2.7)	2 (6.7)	2 (6.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
倦怠感	6 (3.4)	2 (1.1)	6 (4.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**42 (23.9)**	**10 (5.6)**	**35 (24.0)**	**8 (5.4)**	**7 (23.3)**	**2 (6.3)**
発疹	9 (5.1)	3 (1.7)	8 (5.5)	2 (1.4)	1 (3.3)	1 (3.1)
そう痒症	8 (4.5)	0 (0.0)	7 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
多汗症	4 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
そう痒性皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**41 (23.3)**	**23 (12.8)**	**36 (24.7)**	**18 (12.2)**	**5 (16.7)**	**5 (15.6)**
下痢	18 (10.2)	8 (4.4)	16 (11.0)	7 (4.7)	2 (6.7)	1 (3.1)
便秘	13 (7.4)	3 (1.7)	10 (6.8)	3 (2.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
悪心	4 (2.3)	3 (1.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
腹痛	3 (1.7)	4 (2.2)	3 (2.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
嘔吐	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
消化不良	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
食道痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**32 (18.2)**	**21 (11.7)**	**27 (18.5)**	**16 (10.8)**	**5 (16.7)**	**5 (15.6)**
上気道感染	7 (4.0)	6 (3.3)	5 (3.4)	5 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.1)
肺炎	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
インフルエンザ	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
肺感染	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**27 (15.3)**	**23 (12.8)**	**26 (17.8)**	**21 (14.2)**	**1 (3.3)**	**2 (6.3)**
白血球数減少	11 (6.3)	9 (5.0)	11 (7.5)	9 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.7)	6 (3.3)	10 (6.8)	5 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中ビリルビン増加	7 (4.0)	0 (0.0)	7 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	7 (4.0)	8 (4.4)	6 (4.1)	7 (4.7)	1 (3.3)	1 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	3 (1.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン M 減少	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (3.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
体重減少	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
総胆汁酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**25 (14.2)**	**23 (12.8)**	**21 (14.4)**	**20 (13.5)**	**4 (13.3)**	**3 (9.4)**
注入に伴う反応	25 (14.2)	23 (12.8)	21 (14.4)	20 (13.5)	4 (13.3)	3 (9.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (11.9)**	**16 (8.9)**	**19 (13.0)**	**13 (8.8)**	**2 (6.7)**	**3 (9.4)**
咳嗽	5 (2.8)	4 (2.2)	5 (3.4)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
口腔咽頭痛	4 (2.3)	4 (2.2)	4 (2.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害	**16 (9.1)**	**10 (5.6)**	**14 (9.6)**	**9 (6.1)**	**2 (6.7)**	**1 (3.1)**
頭痛	7 (4.0)	0 (0.0)	7 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (8.5)**	**11 (6.1)**	**14 (9.6)**	**8 (5.4)**	**1 (3.3)**	**3 (9.4)**
筋痙縮	7 (4.0)	2 (1.1)	7 (4.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	4 (2.3)	4 (2.2)	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (6.3)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (6.3)
骨痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**14 (8.0)**	**7 (3.9)**	**12 (8.2)**	**6 (4.1)**	**2 (6.7)**	**1 (3.1)**
低カリウム血症	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
食欲減退	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
低カルシウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**11 (6.3)**	**0 (0.0)**	**11 (7.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	10 (5.7)	0 (0.0)	10 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**6 (4.1)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
霧視	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**4 (2.3)**	**2 (1.1)**	**4 (2.7)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
徐脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**3 (2.1)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
薬物性肝障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
免疫系障害	**3 (1.7)**	**4 (2.2)**	**1 (0.7)**	**4 (2.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
不眠症	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
勃起不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腎静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.3.2, Table 14.3.2.3.2a, Table 14.3.2.3.2b

1.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況を Table 59 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況を Table 60 に示す。

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 R2 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 R2 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 R2 併用群（176 名）で SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（91 名、51.7%）、「感染症および寄生虫症」（26 名、14.8%）であった。

安全性解析対象集団全体の R2 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 R2 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。

Table 59: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**91 (51.7)**	**25 (13.9)**	**9 (50.0)**	**3 (16.7)**
好中球減少症	88 (50.0)	23 (12.8)	9 (50.0)	3 (16.7)
白血球減少症	12 (6.8)	3 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
貧血	8 (4.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
血小板減少症	4 (2.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**26 (14.8)**	**12 (6.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
肺炎	6 (3.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**13 (7.4)**	**4 (2.2)**	**4 (22.2)**	**3 (16.7)**
リンパ球数減少	6 (3.4)	2 (1.1)	3 (16.7)	2 (11.1)
白血球数減少	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (5.6)	2 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**12 (6.8)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
低カリウム血症	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (6.8)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**9 (5.1)**	**2 (1.1)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**8 (4.5)**	**4 (2.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
悪心	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (4.5)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (3.4)**	**5 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
無力症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (5.6)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**4 (2.3)**	**3 (1.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (2.3)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
四肢痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
激越	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.6.1, Table 14.3.2.6.1J

Table 60: 原疾患別のグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象	**121 (68.8)**	**58 (32.2)**	**98 (67.1)**	**48 (32.4)**	**23 (76.7)**	**10 (31.3)**
血液およびリンパ系障害	**91 (51.7)**	**25 (13.9)**	**77 (52.7)**	**20 (13.5)**	**14 (46.7)**	**5 (15.6)**
好中球減少症	88 (50.0)	23 (12.8)	74 (50.7)	18 (12.2)	14 (46.7)	5 (15.6)
白血球減少症	12 (6.8)	3 (1.7)	9 (6.2)	3 (2.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
貧血	8 (4.5)	1 (0.6)	6 (4.1)	1 (0.7)	2 (6.7)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (6.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	**26 (14.8)**	**12 (6.7)**	**22 (15.1)**	**7 (4.7)**	**4 (13.3)**	**5 (15.6)**
肺炎	6 (3.4)	4 (2.2)	5 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (12.5)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
気管支炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
上気道感染	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
虫垂炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
臨床検査	**13 (7.4)**	**4 (2.2)**	**11 (7.5)**	**4 (2.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
リンパ球数減少	6 (3.4)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
白血球数減少	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**12 (6.8)**	**3 (1.7)**	**11 (7.5)**	**3 (2.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
低カリウム血症	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脱水	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (6.8)**	**3 (1.7)**	**9 (6.2)**	**3 (2.0)**	**3 (10.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胸	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**9 (5.1)**	**2 (1.1)**	**7 (4.8)**	**2 (1.4)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**8 (4.5)**	**4 (2.2)**	**7 (4.8)**	**4 (2.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
下痢	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (4.5)**	**2 (1.1)**	**3 (2.1)**	**2 (1.4)**	**5 (16.7)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (3.4)**	**5 (2.8)**	**6 (4.1)**	**4 (2.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
無力症	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**3 (2.1)**	**4 (2.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
失神	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
血管障害	**5 (2.8)**	**4 (2.2)**	**4 (2.7)**	**3 (2.0)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
高血圧	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (3.3)	1 (3.1)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**4 (2.3)**	**3 (1.7)**	**4 (2.7)**	**3 (2.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (2.3)**	**1 (0.6)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
四肢痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**3 (1.7)**	**2 (1.4)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.7)**	**3 (2.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
激越	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.6.1, Table 14.3.2.6.1a. Table 14.3.2.6.1b

1.2.7.6. 死亡

データカットオフ時点の安全性解析対象集団全体と日本人集団での死亡状況を Table 61 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体での死亡状況を Table 62 に示す。また、安全性解析対象集団全体と日本人集団でのすべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 63 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのすべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 64 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 1.5 項に示す。

安全性解析対象集団全体で、すべての死亡は R2 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 R2 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 R2 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 R2 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。

また、グレード 5 の有害事象としては、安全性解析対象集団全体の R2 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、R2 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。

Table 61: すべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

死因	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 (%)**
すべての死亡	**15 (8.5)**	**26 (14.4)**	**1 (5.6)**	**0**
その他	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	18 (10.0)	0	0
有害事象	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	0
治験薬投与期中の死亡 [a]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0**
有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (5.6)	0
その他	1 (0.6)	0	0	0
リンパ腫、又はその合併症	0	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	0	0	0
不明	0	0	0	0
追跡調査期中の死亡 [b]	**13 (7.4)**	**24 (13.3)**	**0**	**0**
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	17 (9.4)	0	0
その他	5 (2.8)	4 (2.2)	0	0
有害事象 [c]	2 (1.1)	0	0	0
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	0

[a] 治験薬の最終投与後 28 日目までの死亡
[b] 治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡
[c] 治験薬の最終投与後 29 日目以降に発現した有害事象
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 14.3.2.9, Table 14.3.2.9J

Table 62: 原疾患別のすべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

死因	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R² 併用群 (N = 146) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 148) n (%)**	**R² 併用群 (N = 30) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 32) n (%)**
すべての死亡	**15 (8.5)**	**26 (14.4)**	**11 (7.5)**	**24 (16.2)**	**4 (13.3)**	**2 (6.3)**
その他	6 (3.4)	4 (2.2)	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (6.7)	0
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	18 (10.0)	4 (2.7)	18 (12.2)	1 (3.3)	0
有害事象	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0	0	1 (3.1)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (3.3)	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (3.1)
治験薬投与期中の死亡 [a]	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	1 (3.1)
その他	1 (0.6)	0	0	0	1 (3.3)	0
リンパ腫、又はその合併症	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	0	0	0	0
追跡調査期中の死亡 [b]	**13 (7.4)**	**24 (13.3)**	**10 (6.8)**	**23 (15.5)**	**3 (10.0)**	**1 (3.1)**
リンパ腫、又はその合併症	5 (2.8)	17 (9.4)	4 (2.7)	17 (11.5)	1 (3.3)	0

死因	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
その他	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (3.3)	0
有害事象 [c]	2 (1.1)	0	2 (1.4)	0	0	0
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (3.3)	0
その他の原発性腫瘍、又はその合併症	0	2 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (3.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a]治験薬の最終投与後 28 日目までの死亡
[b]治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡
[c]治験薬の最終投与後 29 日目以降に発現した有害事象
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 14.3.2.9, Table 14.3.2.9a, Table 14.3.2.9b

Table 63: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
グレード 5 の有害事象	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
心臓障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.7, Table 14.3.2.7J

Table 64: 原疾患別のすべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N =1 76) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
グレード 5 の有害事象	**2 (1.1)**	**2 (1.1)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
心臓障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.7, Table 14.3.2.7a, Table 14.3.2.7b

1.2.7.7. 重篤な有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 65 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 66 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 1.5 項に示す。

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 SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「感染症および寄生虫症」（17 名、9.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10 名、5.7%）、「血液およびリンパ系障害」（9 名、5.1%）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。

Table 65: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
重篤な有害事象	**45 (25.6)**	**25 (13.9)**	**4 (22.2)**	**0 (0.0)**
感染症および寄生虫症	**17 (9.7)**	**10 (5.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
肺炎	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (5.7)**	**5 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
呼吸不全	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**9 (5.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**7 (4.0)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**6 (3.4)**	**3 (1.7)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (2.8)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発熱	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**3 (1.7)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (1.7)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
皮膚有棘細胞癌	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)**
腫瘍フレア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血管障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (0.6)**	**5 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
脱水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.1J

Table 66: 原疾患別のすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R² 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R² 併用群 (N = 146) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 148) n (%)**	**R² 併用群 (N = 30) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 32) n (%)**
重篤な有害事象	**45 (25.6)**	**25 (13.9)**	**34 (23.3)**	**19 (12.8)**	**11 (36.7)**	**6 (18.8)**
感染症および寄生虫症	**17 (9.7)**	**10 (5.6)**	**14 (9.6)**	**5 (3.4)**	**3 (10.0)**	**5 (15.6)**
肺炎	5 (2.8)	5 (2.8)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	4 (12.5)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
敗血症	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
虫垂炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経梅毒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
上気道感染	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (5.7)**	**5 (2.8)**	**8 (5.5)**	**3 (2.0)**	**2 (6.7)**	**2 (6.3)**
肺塞栓症	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
胸水	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)
血液およびリンパ系障害	**9 (5.1)**	**0 (0.0)**	**7 (4.8)**	**0 (0.0)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
発熱性好中球減少症	5 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
好中球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
貧血	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**7 (4.0)**	**1 (0.6)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**4 (13.3)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
下肢骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**6 (3.4)**	**3 (1.7)**	**5 (3.4)**	**3 (2.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
上室性頻脈	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (2.8)**	**3 (1.7)**	**3 (2.1)**	**3 (2.0)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
発熱	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**3 (1.7)**	**2 (1.1)**	**2 (1.4)**	**2 (1.4)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (1.7)**	**3 (1.7)**	**3 (2.1)**	**3 (2.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
皮膚有棘細胞癌	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍フレア	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (0.6)**	**5 (2.8)**	**1 (0.7)**	**5 (3.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
脱水	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
子宮付属器捻転	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.1a, Table 14.3.2.5.1b

1.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

1.2.7.8.1. レナリドミド／プラセボの投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 67 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 68 に示す。

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、「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。

Table 67: レナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.3.1, Table 14.3.2.4.3.1J

Table 68: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**12 (8.2)**	**7 (4.7)**	**3 (10.0)**	**2 (6.3)**
血液およびリンパ系障害	**6 (3.4)**	**2 (1.1)**	**5 (3.4)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
好中球減少症	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
白血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**2 (1.1)**	**1 (0.6)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
心肺不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
神経系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.3.1, Table 14.3.2.4.3.1a, Table 14.3.2.4.3.1b

1.2.7.8.2. リツキシマブの投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団全体及び原疾患別（FL 又は MZL）でのリツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 69 に示す。なお、日本人集団ではいずれの群でも、リツキシマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

リツキシマブ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 3.4%（6/176 名）、Rit 単独群で 1.1%（2/180 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R2 併用群（176 名）で PT 別のリツキシマブの投与中止に至った有害事象は全体的に少なく、すべて各 1 名（0.6%）での発現であった。

Table 69: リツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**4 (2.7)**	**1 (0.7)**	**2 (6.7)**	**1 (3.1)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腸の軸捻転	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.3.2, Table 14.3.2.4.3.2a, Table 14.3.2.4.3.2b

1.2.7.9. レナリドミド／プラセボの減量に至った有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 70 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 71 に示す。

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 R² 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 R² 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 R² 併用群（176 名）で SOC 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 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（35 名、19.9%）であり、その他の事象の発現割合はいずれも 5%未満であった。

安全性解析対象集団全体の R² 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 R² 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。

Table 70: レナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**35 (19.9)**	**6 (3.3)**	**5 (27.8)**	**1 (5.6)**
好中球減少症	32 (18.2)	4 (2.2)	5 (27.8)	1 (5.6)
血小板減少症	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (3.4)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
体重減少	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
誤用量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.1J

Table 71: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**40 (27.4)**	**4 (2.7)**	**6 (20.0)**	**2 (6.3)**
血液およびリンパ系障害	**35 (19.9)**	**6 (3.3)**	**29 (19.9)**	**4 (2.7)**	**6 (20.0)**	**2 (6.3)**
好中球減少症	32 (18.2)	4 (2.2)	27 (18.5)	3 (2.0)	5 (16.7)	1 (3.1)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
血小板減少症	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.1)
白血球減少症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (3.4)**	**0 (0.0)**	**6 (4.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
体重減少	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**3 (2.1)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
誤用量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.1a, Table 14.3.2.4.1b

1.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

1.2.7.10.1. レナリドミド／プラセボの休薬に至った有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのレナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 72 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのレナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 73 に示す。

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 R2 併用群（176 名）で SOC 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 10%以上）は「血液およびリンパ系障害」（71 名、40.3%）、「感染症および寄生虫症」（29 名、16.5%）であった。

安全性解析対象集団全体の R2 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 R2 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。

Table 72: レナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
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)**
血液およびリンパ系障害	**71 (40.3)**	**18 (10.0)**	**8 (44.4)**	**3 (16.7)**
好中球減少症	69 (39.2)	18 (10.0)	8 (44.4)	3 (16.7)
白血球減少症	11 (6.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	8 (4.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**29 (16.5)**	**17 (9.4)**	**3 (16.7)**	**2 (11.1)**
上気道感染	6 (3.4)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	5 (2.8)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
尿路感染	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**15 (8.5)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15 (8.5)**	**6 (3.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**13 (7.4)**	**1 (0.6)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
白血球数減少	6 (3.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (6.8)**	**7 (3.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発熱	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**10 (5.7)**	**3 (1.7)**	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**
発疹	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 18) n (%)	Rit 単独群 (N = 18) n (%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (2.8)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**5 (2.8)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
食欲減退	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈硬化症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**3 (1.7)**	**4 (2.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.2.1, Table 14.3.2.4.2.1J

Table 73: 原疾患別のレナリドミド／プラセボの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R2 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R2 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R2 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
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)**	**93 (63.7)**	**38 (25.7)**	**19 (63.3)**	**9 (28.1)**
血液およびリンパ系障害	**71 (40.3)**	**18 (10.0)**	**60 (41.1)**	**13 (8.8)**	**11 (36.7)**	**5 (15.6)**
好中球減少症	69 (39.2)	18 (10.0)	58 (39.7)	13 (8.8)	11 (36.7)	5 (15.6)
白血球減少症	11 (6.3)	3 (1.7)	8 (5.5)	3 (2.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
血小板減少症	8 (4.5)	1 (0.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.1)
貧血	6 (3.4)	0 (0.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**29 (16.5)**	**17 (9.4)**	**25 (17.1)**	**11 (7.4)**	**4 (13.3)**	**6 (18.8)**
上気道感染	6 (3.4)	5 (2.8)	4 (2.7)	5 (3.4)	2 (6.7)	0 (0.0)
肺炎	5 (2.8)	3 (1.7)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
インフルエンザ	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
尿路感染	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
上咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**15 (8.5)**	**1 (0.6)**	**12 (8.2)**	**1 (0.7)**	**3 (10.0)**	**0 (0.0)**
下痢	6 (3.4)	0 (0.0)	6 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
悪心	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15 (8.5)**	**6 (3.3)**	**13 (8.9)**	**4 (2.7)**	**2 (6.7)**	**2 (6.3)**
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
肺塞栓症	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
臨床検査	**13 (7.4)**	**1 (0.6)**	**12 (8.2)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
白血球数減少	6 (3.4)	0 (0.0)	6 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (6.8)**	**7 (3.9)**	**9 (6.2)**	**6 (4.1)**	**3 (10.0)**	**1 (3.1)**
発熱	4 (2.3)	3 (1.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
倦怠感	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
疲労	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
末梢性浮腫	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
無力症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**10 (5.7)**	**3 (1.7)**	**9 (6.2)**	**2 (1.4)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
発疹	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (2.8)**	**1 (0.6)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**2 (6.7)**	**0 (0.0)**
偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**5 (2.8)**	**1 (0.6)**	**4 (2.7)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
食欲減退	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**4 (2.3)**	**0 (0.0)**	**4 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈硬化症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
神経系障害	**3 (1.7)**	**4 (2.2)**	**3 (2.1)**	**3 (2.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R²併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R²併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**3 (1.7)**	**2 (1.4)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.1)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.2.1, Table 14.3.2.4.2.1a, Table 14.3.2.4.2.1b

1.2.7.10.2. リツキシマブの休薬に至った有害事象

安全性解析対象集団全体と日本人集団でのリツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 74 に、原疾患別（FL 又は MZL）の安全性解析対象集団全体でのリツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 75 に示す。

リツキシマブ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 R² 併用群で 34.1%（60/176 名）、Rit 単独群で 20.6%（37/180 名）であり、日本人集団の R² 併用群で 61.1%（11/18 名）、Rit 単独群で 50.0%（9/18 名）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で SOC 別のリツキシマブの休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「傷害、中毒および処置合併症」（23 名、13.1%）、「血液およびリンパ系障害」（18 名、10.2%）であった。

安全性解析対象集団全体の R² 併用群（176 名）で PT 別のリツキシマブの休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は「注入に伴う反応」（23 名、13.1%）、「好中球減少症」（14 名、8.0%）であった。

日本人集団の R² 併用群（18 名）で PT 別のリツキシマブの休薬に至った主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「注入に伴う反応」（11 名、61.1%）であった。

Table 74: リツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団		日本人集団	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	**Rit 単独群 (N = 180) n (%)**	**R[2] 併用群 (N = 18) n (%)**	**Rit 単独群 (N = 18) n (%)**
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)**
傷害、中毒および処置合併症	**23 (13.1)**	**19 (10.6)**	**11 (61.1)**	**8 (44.4)**
注入に伴う反応	23 (13.1)	18 (10.0)	11 (61.1)	8 (44.4)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**18 (10.2)**	**2 (1.1)**	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**
好中球減少症	14 (8.0)	2 (1.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
貧血	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**13 (7.4)**	**2 (1.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
敗血症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**11 (6.3)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**2 (11.1)**
斑状丘疹状皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (11.1)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (5.1)**	**7 (3.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
悪寒	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (3.4)**	**1 (0.6)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	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 (%)**
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (2.8)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (2.3)**	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示
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 14.3.2.4.2.2, Table 14.3.2.4.2.2J

Table 75: 原疾患別のリツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	**60 (34.1)**	**37 (20.6)**	**48 (32.9)**	**28 (18.9)**	**12 (40.0)**	**9 (28.1)**
傷害、中毒および処置合併症	**23 (13.1)**	**19 (10.6)**	**19 (13.0)**	**16 (10.8)**	**4 (13.3)**	**3 (9.4)**
注入に伴う反応	23 (13.1)	18 (10.0)	19 (13.0)	15 (10.1)	4 (13.3)	3 (9.4)
外傷性骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**18 (10.2)**	**2 (1.1)**	**15 (10.3)**	**2 (1.4)**	**3 (10.0)**	**0 (0.0)**
好中球減少症	14 (8.0)	2 (1.1)	12 (8.2)	2 (1.4)	2 (6.7)	0 (0.0)
貧血	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
白血球減少症	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**13 (7.4)**	**2 (1.1)**	**10 (6.8)**	**1 (0.7)**	**3 (10.0)**	**1 (3.1)**
敗血症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**11 (6.3)**	**3 (1.7)**	**6 (4.1)**	**3 (2.0)**	**5 (16.7)**	**0 (0.0)**
斑状丘疹状皮疹	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
発疹	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (5.1)**	**7 (3.9)**	**5 (3.4)**	**6 (4.1)**	**4 (13.3)**	**1 (3.1)**
悪寒	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
発熱	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (6.7)	1 (3.1)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**6 (3.4)**	**1 (0.6)**	**6 (4.1)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	全体集団					
	全体		FL 患者		MZL 患者	
	R[2] 併用群 (N = 176) n (%)	Rit 単独群 (N = 180) n (%)	R[2] 併用群 (N = 146) n (%)	Rit 単独群 (N = 148) n (%)	R[2] 併用群 (N = 30) n (%)	Rit 単独群 (N = 32) n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (2.8)**	**3 (1.7)**	**4 (2.7)**	**2 (1.4)**	**1 (3.3)**	**1 (3.1)**
肺塞栓症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (2.3)**	**2 (1.1)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**2 (6.7)**	**1 (3.1)**
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血清反応陰性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.3)**	**0 (0.0)**
細胞死	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.3)**
下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (3.1)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示

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 14.3.2.4.2.2, Table 14.3.2.4.2.2a, Table 14.3.2.4.2.2b

1.2.7.11. 二次発がん

安全性解析対象集団全体でのデータカットオフ時点の二次発がん（浸潤性及び非浸潤性）の発現状況を Table 76 に、100 人年当たりの二次発がんの発現率を Table 77 に示す。

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 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 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。また、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 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 R^2 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 R^2 併用群の 1 名に固形癌（消化管のカルチノイド腫瘍）が発現した。Rit 単独群では認められなかった（5.3.5.1.1 項 CC-5013-NHL-007 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1J）。

Table 76: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

二次発がんのカテゴリー	R^2 併用群 (N=176) n (%)	Rit 単独群 (N=180) n (%)	全体 (N=356) n (%)
血液がん	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
急性骨髄性白血病	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0
B 細胞性悪性腫瘍	0	0	0
固形癌	2 (1.1)	6 (3.3)	8 (2.2)
浸潤性二次発がん	**3 (1.7)**	**8 (4.4)**	**11 (3.1)**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**3 (1.7)**	**3 (1.7)**	**6 (1.7)**
二次発がん全体	**6 (3.4)**	**10 (5.6)**	**16 (4.5)**

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 14.3.2.10.1

Table 77: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

二次発がんのカテゴリー	100 人年当たりの発現率 [a]［95%信頼区間］		
	R^2 併用群 (N=176)	Rit 単独群 (N=180)	全体 (N=356)
血液がん	0.25 [0.03, 1.75]	0.48 [0.12, 1.93]	0.37 [0.12, 1.14]
固形癌	0.50 [0.12, 1.98]	1.47 [0.66, 3.27]	0.98 [0.49, 1.97]
浸潤性二次発がん	**0.74 [0.24, 2.30]**	**1.97 [0.98, 3.93]**	**1.36 [0.75, 2.45]**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**0.75 [0.24, 2.33]**	**0.73 [0.23, 2.25]**	**0.74 [0.33, 1.64]**
二次発がん全体	**1.50 [0.68, 3.35]**	**2.47 [1.33, 4.59]**	**1.99 [1.22, 3.25]**

[a] 人年は治験薬の投与開始日から二次発がんの発現日（二次発がんを発現した患者）又は最終観察日／死亡日（二次発がんを発現していない患者）までの期間と定義
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 14.3.2.10.4

1.2.7.12. 有害事象のサブグループ解析

有害事象の発現割合に対し、年齢、地域、Ann Arbor 病期、性別、CrCl 分布、リンパ腫の治療歴数、人種別にサブグループ解析を行った。安全性解析対象集団全体及び FL 患者でのサブグループ解析の結果をそれぞれ Table 78、Table 79 に示す。なお、MZL 患者は人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。

安全性解析対象集団全体の R^2 併用群で、有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象のサブグループ間での発現割合はおおむね同様であった。評価患者数が 50 名以上のサブグループのうち、R^2 併用群のサブグループ間で発現割合に 10%以上の差が認められたのは、グレード 3 又は 4 の有害事象での年齢分布の＜65 歳（62.5%［60/96 名］）対≥65 歳（76.3%［61/80 名］）、リンパ腫の治療歴数の 1（61.8%［63/102 名］）対＞1（78.4%［58/74 名］）、重篤な有害事象での年齢分布の＜65 歳（18.8%［18/96 名］）対≥65 歳（33.8%［27/80 名］）、性別の男性（32.4%［24/74 名］）対女性（20.6%［21/102 名］）、人種の白人（29.3%［34/116 名］）対白人以外（18.5%［10/54 名］）であった。

Table 78: 有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

項目			R^2併用群 (N = 176) n (%)	Rit単独群 (N = 180) n (%)
年齢	＜65	有害事象	95/96 (99.0)	103/107 (96.3)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	60/96 (62.5)	35/107 (32.7)
		重篤な有害事象	18/96 (18.8)	12/107 (11.2)
	≥65	有害事象	79/80 (98.8)	70/73 (95.9)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	61/80 (76.3)	23/73 (31.5)
		重篤な有害事象	27/80 (33.8)	13/73 (17.8)
地域	米国	有害事象	22/22 (100.0)	17/17 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	18/22 (81.8)	6/17 (35.3)
		重篤な有害事象	11/22 (50.0)	6/17 (35.3)
	欧州	有害事象	78/80 (97.5)	80/84 (95.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	51/80 (63.8)	25/84 (29.8)
		重篤な有害事象	17/80 (21.3)	14/84 (16.7)
	アジア太平洋地域・ブラジル	有害事象	74/74 (100.0)	76/79 (96.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	52/74 (70.3)	27/79 (34.2)
		重篤な有害事象	17/74 (23.0)	5/79 (6.3)
Ann Arbor 病期	I～II	有害事象	40/40 (100.0)	55/56 (98.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	28/40 (70.0)	10/56 (17.9)
		重篤な有害事象	11/40 (27.5)	6/56 (10.7)
	III～IV	有害事象	134/136 (98.5)	118/124 (95.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	93/136 (68.4)	48/124 (38.7)
		重篤な有害事象	34/136 (25.0)	19/124 (15.3)
性別	男性	有害事象	73/74 (98.6)	93/97 (95.9)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	49/74 (66.2)	34/97 (35.1)
		重篤な有害事象	24/74 (32.4)	13/97 (13.4)
	女性	有害事象	101/102 (99.0)	80/83 (96.4)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	72/102 (70.6)	24/83 (28.9)
		重篤な有害事象	21/102 (20.6)	12/83 (14.5)

項目			R²併用群 (N = 176) n (%)	Rit単独群 (N = 180) n (%)
CrCl	≥ 30～ < 60 mL/min	有害事象	23/24 (95.8)	24/24 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	17/24 (70.8)	7/24 (29.2)
		重篤な有害事象	7/24 (29.2)	4/24 (16.7)
	≥ 60 mL/min	有害事象	151/152 (99.3)	149/156 (95.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	104/152 (68.4)	51/156 (32.7)
		重篤な有害事象	38/152 (25.0)	21/156 (13.5)
リンパ腫の治療歴数	1	有害事象	100/102 (98.0)	94/97 (96.9)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	63/102 (61.8)	27/97 (27.8)
		重篤な有害事象	24/102 (23.5)	12/97 (12.4)
	> 1	有害事象	74/74 (100.0)	79/83 (95.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	58/74 (78.4)	31/83 (37.3)
		重篤な有害事象	21/74 (28.4)	13/83 (15.7)
人種	白人	有害事象	114/116 (98.3)	111/115 (96.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	78/116 (67.2)	36/115 (31.3)
		重篤な有害事象	34/116 (29.3)	20/115 (17.4)
	白人以外	有害事象	54/54 (100.0)	61/64 (95.3)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	39/54 (72.2)	22/64 (34.4)
		重篤な有害事象	10/54 (18.5)	5/64 (7.8)

CrCl = クレアチニンクリアランス
n/N (%)：有害事象発現患者数／評価患者数（発現割合）
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 14.3.2.2.2.1～Table 14.3.2.2.2.7, Table 14.3.2.5.4.1～Table 14.3.2.5.4.7, Table 14.3.2.6.4.1～Table 14.3.2.6.4.7

Table 79: FL 患者での有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

項目			FL患者	
			R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit単独群 (N = 148) n (%)
年齢	< 65	有害事象	85/86 (98.8)	90/94 (95.7)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	55/86 (64.0)	32/94 (34.0)
		重篤な有害事象	16/86 (18.6)	10/94 (10.6)
	≥ 65	有害事象	59/60 (98.3)	51/54 (94.4)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	43/60 (71.7)	16/54 (29.6)
		重篤な有害事象	18/60 (30.0)	9/54 (16.7)
地域	米国	有害事象	18/18 (100.0)	15/15 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	14/18 (77.8)	5/15 (33.3)
		重篤な有害事象	9/18 (50.0)	5/15 (33.3)
	欧州	有害事象	55/57 (96.5)	64/68 (94.1)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	34/57 (59.6)	20/68 (29.4)
		重篤な有害事象	10/57 (17.5)	11/68 (16.2)
	アジア太平洋地域・ブラジル	有害事象	71/71 (100.0)	62/65 (95.4)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	50/71 (70.4)	23/65 (35.4)
		重篤な有害事象	15/71 (21.1)	3/65 (4.6)

項目			FL患者	
			R²併用群 (N = 146) n (%)	Rit単独群 (N = 148) n (%)
Ann Arbor 病期	I～II	有害事象	34/34 (100.0)	41/42 (97.6)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	23/34 (67.6)	8/42 (19.0)
		重篤な有害事象	9/34 (26.5)	5/42 (11.9)
	III～IV	有害事象	110/112 (98.2)	100/106 (94.3)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	75/112 (67.0)	40/106 (37.7)
		重篤な有害事象	25/112 (22.3)	14/106 (13.2)
性別	男性	有害事象	60/61 (98.4)	76/80 (95.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	39/61 (63.9)	29/80 (36.3)
		重篤な有害事象	16/61 (26.2)	11/80 (13.8)
	女性	有害事象	84/85 (98.8)	65/68 (95.6)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	59/85 (69.4)	19/68 (27.9)
		重篤な有害事象	18/85 (21.2)	8/68 (11.8)
CrCl	≥ 30～ < 60 mL/min	有害事象	19/20 (95.0)	16/16 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	13/20 (65.0)	4/16 (25.0)
		重篤な有害事象	5/20 (25.0)	2/16 (12.5)
	≥ 60 mL/min	有害事象	125/126 (99.2)	125/132 (94.7)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	85/126 (67.5)	44/132 (33.3)
		重篤な有害事象	29/126 (23.0)	17/132 (12.9)
リンパ腫の治療歴数	1	有害事象	76/78 (97.4)	76/79 (96.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	44/78 (56.4)	22/79 (27.8)
		重篤な有害事象	16/78 (20.5)	10/79 (12.7)
	> 1	有害事象	68/68 (100.0)	65/69 (94.2)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	54/68 (79.4)	26/69 (37.7)
		重篤な有害事象	18/68 (26.5)	9/69 (13.0)
人種	白人	有害事象	88/90 (97.8)	88/92 (95.7)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	58/90 (64.4)	29/92 (31.5)
		重篤な有害事象	24/90 (26.7)	16/92 (17.4)
	白人以外	有害事象	52/52 (100.0)	52/55 (94.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	38/52 (73.1)	19/55 (34.5)
		重篤な有害事象	10/52 (19.2)	3/55 (5.5)

CrCl = クレアチニンクリアランス；FL = 濾胞性リンパ腫
n/N (%)：有害事象発現患者数／評価患者数（発現割合）
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 14.3.2.2.2.1a～Table 14.3.2.2.2.7a, Table 14.3.2.5.4.1a～Table 14.3.2.5.4.7a, Table 14.3.2.6.4.1a～Table 14.3.2.6.4.7a

1.2.7.13. 臨床検査

1.2.7.13.1. 血液学的検査

治験薬投与開始前後で血液学的検査値を有する患者を対象に、血液学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を Table 80 に示す。

血液学的検査項目のうち、R² 併用群でベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者が比較的多くみられた項目は、好中球数、白血球数、リンパ球数であった。

Table 80: 血液学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン	治験薬投与開始後の最悪値				
			n	正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
R[2]併用群	ヘモグロビン濃度	正常	140	94 (67.1)	41 (29.3)	5 (3.6)	0	0
		グレード 1	19	3 (15.8)	9 (47.4)	7 (36.8)	0	0
		グレード 2	12	0	2 (16.7)	6 (50.0)	4 (33.3)	0
		グレード 3	1	0	0	1 (100.0)	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	172	97 (56.4)	52 (30.2)	19 (11.0)	4 (2.3)	0
	白血球数	正常	140	33 (23.6)	30 (21.4)	53 (37.9)	23 (16.4)	1 (0.7)
		グレード 1	15	0	0	12 (80.0)	3 (20.0)	0
		グレード 2	6	0	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
		グレード 3	2	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	163	33 (20.2)	30 (18.4)	68 (41.7)	29 (17.8)	3 (1.8)
	リンパ球数	正常	128	76 (59.4)	3 (2.3)	39 (30.5)	10 (7.8)	0
		グレード 1	8	1 (12.5)	0	6 (75.0)	1 (12.5)	0
		グレード 2	34	6 (17.6)	0	14 (41.2)	14 (41.2)	0
		グレード 3	3	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	173	83 (48.0)	3 (1.7)	61 (35.3)	26 (15.0)	0
	好中球数	正常	151	19 (12.6)	29 (19.2)	38 (25.2)	43 (28.5)	22 (14.6)
		グレード 1	9	0	0	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	3	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	163	19 (11.7)	29 (17.8)	41 (25.2)	47 (28.8)	27 (16.6)
	血小板数	正常	134	81 (60.4)	46 (34.3)	6 (4.5)	1 (0.7)	0
		グレード 1	30	0	22 (73.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	0
		グレード 2	4	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
		グレード 3	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	170	81 (47.6)	70 (41.2)	15 (8.8)	4 (2.4)	0
Rit 単独群	ヘモグロビン濃度	正常	147	121 (82.3)	26 (17.7)	0	0	0
		グレード 1	24	3 (12.5)	17 (70.8)	4 (16.7)	0	0
		グレード 2	7	0	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	178	124 (69.7)	46 (25.8)	8 (4.5)	0	0
	白血球数	正常	140	70 (50.0)	43 (30.7)	22 (15.7)	5 (3.6)	0
		グレード 1	20	2 (10.0)	5 (25.0)	11 (55.0)	2 (10.0)	0
		グレード 2	6	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0
		グレード 3	2	0	0	0	2 (100.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	168	72 (42.9)	50 (29.8)	36 (21.4)	10 (6.0)	0

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン n	治験薬投与開始後の最悪値				
				正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
Rit 単独群	リンパ球数	正常	134	83 (61.9)	8 (6.0)	33 (24.6)	9 (6.7)	1 (0.7)
		グレード 1	2	0	0	2 (100.0)	0	0
		グレード 2	34	6 (17.6)	1 (2.9)	15 (44.1)	12 (35.3)	0
		グレード 3	5	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	175	89 (50.9)	9 (5.1)	51 (29.1)	25 (14.3)	1 (0.6)
	好中球数	正常	148	86 (58.1)	31 (20.9)	17 (11.5)	11 (7.4)	3 (2.0)
		グレード 1	14	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (35.7)	4 (28.6)	1 (7.1)
		グレード 2	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
		グレード 3	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	166	88 (53.0)	33 (19.9)	24 (14.5)	17 (10.2)	4 (2.4)
	血小板数	正常	150	134 (89.3)	15 (10.0)	1 (0.7)	0	0
		グレード 1	23	1 (4.3)	19 (82.6)	2 (8.7)	1 (4.3)	0
		グレード 2	4	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0
		グレード 3	1	0	0	0	0	1 (100.0)
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	178	135 (75.8)	35 (19.7)	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)

[a] 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 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 14.3.4.1

1.2.7.13.2. 血液生化学的検査

治験薬投与開始前後で血液生化学的検査値を有する患者を対象に、血液生化学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を Table 81 に示す。

血液生化学的検査項目で、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者はいずれの検査項目でも少なかった。

Table 81: 血液生化学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-007 試験］

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン n	治験薬投与開始後の最悪値				
				正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
R^2 併用群	ALT	正常	154	77 (50.0)	72 (46.8)	5 (3.2)	0	0
		グレード 1	18	1 (5.6)	13 (72.2)	4 (22.2)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	1	0	0	0	1 (100.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	173	78 (45.1)	85 (49.1)	9 (5.2)	1 (0.6)	0
	AST	正常	164	108 (65.9)	54 (32.9)	2 (1.2)	0	0
		グレード 1	7	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	1	0	0	1 (100.0)	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	172	109 (63.4)	59 (34.3)	4 (2.3)	0	0

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン n	治験薬投与開始後の最悪値				
				正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
R[2] 併用群	総ビリルビン	正常	165	137 (83.0)	26 (15.8)	2 (1.2)	0	0
		グレード 1	5	1 (20.0)	0	4 (80.0)	0	0
		グレード 2	1	0	0	1 (100.0)	0	0
		グレード 3	1	0	0	0	1 (100.0)	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	172	138 (80.2)	26 (15.1)	7 (4.1)	1 (0.6)	0
	血清クレアチニン	正常	167	145 (86.8)	12 (7.2)	8 (4.8)	2 (1.2)	0
		グレード 1	7	0	6 (85.7)	1 (14.3)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	174	145 (83.3)	18 (10.3)	9 (5.2)	2 (1.1)	0
Rit 単独群	ALT	正常	169	124 (73.4)	44 (26.0)	0	1 (0.6)	0
		グレード 1	8	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	177	127 (71.8)	48 (27.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
	AST	正常	169	139 (82.2)	29 (17.2)	1 (0.6)	0	0
		グレード 1	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	178	142 (79.8)	35 (19.7)	1 (0.6)	0	0
	総ビリルビン	正常	170	153 (90.0)	14 (8.2)	3 (1.8)	0	0
		グレード 1	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	174	155 (89.1)	15 (8.6)	4 (2.3)	0	0
	血清クレアチニン	正常	173	149 (86.1)	16 (9.2)	7 (4.0)	1 (0.6)	0
		グレード 1	6	0	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	179	149 (83.2)	21 (11.7)	8 (4.5)	1 (0.6)	0

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
[a] 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 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 14.3.4.2.1

1.2.7.14. バイタルサイン

血圧、心拍数、体温に対して、R[2] 併用群と Rit 単独群のいずれの群でもベースラインからの顕著な変化はみられなかった。

1.2.7.15. 安全性の結論

再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、2018 年 6 月 22 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法の安全性を評価した。本試験では R^2 併用群の 176 名、Rit 単独群の 180 名に治験薬が投与され、レナリドミド／プラセボの投与期間の中央値（範囲）は、それぞれ 11.19 ヵ月（0.1～15.0 ヵ月）、11.04 ヵ月（0.9～15.8 ヵ月）であった。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群のほぼすべての患者に発現した（174/176 名、98.9%）。R^2 併用群での主な有害事象（PT）は「好中球減少症」（58.0%）、「下痢」（31.3%）、「便秘」（26.1%）、「咳嗽」（22.7%）、「疲労」（21.6%）、「発熱」（21.0%）、「白血球減少症」（20.5%）であった。

また、R^2 併用群での主なグレード 3 又は 4 の有害事象として「好中球減少症」（50.0%）、「白血球減少症」（6.8%）といった事象が発現し、主な重篤な有害事象として「肺炎」、「発熱性好中球減少症」（各 2.8%）、「肺塞栓症」（2.3%）が認められたが、治験薬の投与中止に至ったケースは少なかった。治験薬投与期間中の死亡は R^2 併用群で 2 名（1.1%）、Rit 単独群で 2 名（1.1%）に認められた。

一方、日本人集団の R^2 併用群では、有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象も少なく、日本人に特有の安全性上の問題は認められなかった。

以上、日本人を含む再発又は難治性の iNHL 患者に対して、R^2 併用療法で発現した有害事象はレナリドミド及びリツキシマブの個々の薬剤で発現する事象と同様であり、これらの有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であった。したがって、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

1.3. 全体の結論

本試験では、日本人を含む再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、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。

その結果、R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて、主要評価項目である PFS を有意に延長し、極めて良好な有効性を示した。また、OS（中間解析）でも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 併用療法での OS が Rit 単独療法よりも短くなる傾向はみられなかった。さらに、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、EFS といった評価項目でも、R^2 併用療法の有効性は Rit 単独療法と比べて良好であった。

安全性では、R^2 併用療法で発現した有害事象はレナリドミド及びリツキシマブの個々の薬剤で発現する事象と同様であり、これらの有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であったことから、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

以上、有効性、安全性を総合的に判断したとき、レナリドミドとリツキシマブとを併用する R^2 併用療法は、再発又は難治性の iNHL 患者にとって有用な治療法であると考えられた。

1.4. 付録

1.4.1. 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定規準

治療効果	定義	リンパ節腫瘤 [a]	脾臓、肝臓	骨髄
CR	全病変の消失	CT 又は MRI で正常サイズにまで縮小	触知できない、結節は消失	再生検で浸潤消失；不確定の場合、免疫組織化学染色で陰性
PR	測定可能病変の縮小；新病変なし	大きい順に最大 6 個までの測定可能な SPD が 50%以上縮小；他のリンパ節のサイズに増大なし	小結節（1 つの場合は最大横径）の SPD が 50%以上縮小；肝臓又は脾臓のサイズに増大なし	治療前に陽性の場合は問わない；細胞型は特定する
SD	CR/PR 又は PD の定義に満たない	CT 又は MRI 上で新病変なし CT 又は MRI で治療前の病変のサイズに変化なし		
再発又は PD	新病変又は以前の病変が最も縮小したところから 50%以上増大	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新病変の出現； 以前の小結節の SPD が最も縮小したところから 50%以上増大； 以前短径で 10 mm を超えるリンパ節のいずれか 1 つの最大径が 50%以上増大	以前の病変の SPD が最も縮小したところから 50%を超える増大	新病変又は再発

CR = 完全寛解；CT = コンピュータ断層撮影法；MRI = 磁気共鳴映像法；PD = 病勢進行；PR = 部分寛解；SD = 病勢安定；SPD = 標的病変の二方向積和

[a] 測定可能な結節外病変は結節性疾患と評価する

Source: Cheson, 2007

1.5. 個別患者の詳細

CC-5013-NHL-007 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

1.5.1. 有害事象（グレード 5）により死亡した患者の詳細

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: PRT	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: APPENDICECTOMY, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, INGUINAL HERNIA REPAIR, OSTEOARTHRITIS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 49						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, ALPRAZOLAM, AMINOPHYLLINE, AMIODARONE, AZITHROMYCIN, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, BUTYLSCOPOLAMINE, CAPTOPRIL, CEFTRIAXONE, ESOMEPRAZOLE, FUROSEMIDE, HIERROQUICK, IPRATROPIUM BROMIDE, LACTULOSE, LORAZEPAM, MEROPENEM, METOCLOPRAMIDE, MORPHINE, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, SIMVASTATIN, TEICOPLANIN, VORICONAZOLE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ATRIAL FIBRILLATION, CONSTIPATION, ESSENTIAL HYPERTENSION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 54	S/S	6/6	YES	Grade 3
肺炎	PNEUMONIA	Day 68	S/S	94/94	YES	Grade 4
肺炎	PNEUMONIA	Day 70	S/S	94/94	YES	Grade 5
経過詳細：患者は、治験薬投与開始から54日目に発熱及び咳嗽を発現し、来院した。翌日55日目に「肺炎」（グレード3）と診断され、入院した。血液検査の結果、白血球増加及びC-反応性蛋白（CRP）上昇が確認された。患者はceftriaxone、azithromycin、ipratropium bromide、paracetamol、metoclopramide、esomeprazole、acetylcysteine、captopril、lorazepam、alprazolamによる治療を受け、治験薬に対する措置は施されなかった。56日目にはX線検査で両側結節性硬化を認め、コンピュータ断層撮影法（CT）では原発巣のリンパ腫病変及び感染に起因すると考えられる新たな浸潤が確認された。57日目に気管支鏡検査、微生物培養検査を行い、その結果は陰性であった。患者の状態は呼吸困難、気管支痙攣及び持続性の発熱を伴って悪化し、pip/tazo、meropenem、teicoplanin、voriconazole、furosemide、amiodarone、butylscopolamine、beclometasone dipropionate、morphine、aminophyllineによる治療を受けた。70日目に患者は「肺炎」により死亡した。剖検は行われなかった。						
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のプラセボ）と致死的な「肺炎」は時間的関係から因果関係は関連する可能性があるが、基礎疾患及び rituximab と関連する可能性もあった。致死的な感染症は免疫不全の患者では予想されるものである。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]					
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: JPN	Sex: M	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: ARTHRALGIA					
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 191					
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, BACTRIM, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, FEBUXOSTAT, KETOPROFEN, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS, LEVOFLOXACIN, PARACETAMOL, POVIDONE-IODINE, PREDNISOLONE, SODIUM PICOSULFATE, STELAMIN, VALISONE-G, XYLOCAINE-EPINEPHRINE					
Non-Serious Adverse Event [4]: CONSTIPATION, DERMATITIS ACNEIFORM, INFECTED DERMAL CYST, INFUSION RELATED REACTION, NASOPHARYNGITIS, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, SKIN EROSION					

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
不整脈	ARRHYTHMIA	Day 192	S/NS	94/94	NO	Grade 5

経過詳細：患者は、治験薬投与開始から 192 日目に「不整脈」（グレード 5）が発現し、同日に死亡した。192 日目の朝、患者が心停止していることを家族が発見し、別の病院に搬送されたが、死亡が確認された。剖検は実施されなかった。CT スキャンが実施されたが、目立った外傷や死亡につながる外的要因は認められず、死因は致死性の「不整脈」と結論付けられた。レナリドミドの最終投与は死亡の前日（191 日目）であり、rituximab の最終投与は 115 日目であった。
なお、当該患者では関連する既往歴、臨床検査値及びリスク因子はなかった。治験薬が投与開始される前のスクリーニング時の検査では、心エコーで左室拡張末期径増大が観察されたが、左室駆出率は正常であり、心電図検査でもQ波異常が疑われたが、正常範囲内で、治験責任医師は当該患者の心機能は正常と判断していた。また、投与171日目の有効性の判定では完全寛解が得られていた。

治験依頼者の見解：この患者は治験参加の約 6 ヵ月後に死亡した。家族が心停止した患者を発見し、病院に搬送されたが、死亡が確認され蘇生しなかった。現地の警察による確認で明らかな外傷及び外的要因は認められず、他の臨床・診断データの提供もなく、死因は致死性の「不整脈」と結論付けられた。治験責任医師は治験薬（盲検下のレナリドミド）と致死的事象との因果関係は関連する可能性があると判断した。治験依頼者は時間的関係から関連性は否定できないと判断した。患者には本事象の交絡因子となる既往歴及びリスク因子はなかった。また、死亡時期に病勢進行の兆候はなく、死亡の 3 週間前の効果判定時には完全寛解を示していた。併用薬には血栓予防薬及び抗感染症薬が含まれており、感染症を合併していた可能性があった。rituximab と関連する可能性もあった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: BUNDLE BRANCH BLOCK LEFT, CARDIAC FAILURE, CARDIOMYOPATHY, CONTRAST MEDIA ALLERGY, HYPERURICAEMIA, VENTRICULAR EXTRASYSTOLES						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 200						
Concomitant Medication [3]: ACARBOSE, ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMIODARONE HYDROCHLORIDE, ATORVASTATIN CALCIUM, AUGMENTIN /00756801/, BACTRIM, BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, BISOPROLOL FUMARATE, CETIRIZINE HYDROCHLORIDE, CHLORPHENAMINE MALEATE, DIHYDROCODEINE BITARTRATE, ENOXAPARIN SODIUM, FUROSEMIDE, GRANISETRON HYDROCHLORIDE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, INSULIN GLULISINE, ISOSORBIDE DINITRATE, METHYLPREDNISOLONE, METOLAZONE, NEFAZAN COMPUESTO, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, RASBURICASE, SPIRONOLACTONE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANGINA PECTORIS, COUGH, TACHYCARDIA, TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
一過性脳虚血発作	TIA	Day 132	NS/NS	4/4	YES	Grade 3
全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	Day 214	NS/NS	94/94	NO	Grade 5
治験依頼者の見解：基礎疾患及び心血管疾患のリスク（併用薬から判断して狭心症や心筋症など）の交絡因子があるため、「一過性脳虚血発作」と治験薬との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: AORTIC VALVE REPLACEMENT, AORTIC VALVE STENOSIS, HYPERTENSION, PLEURAL EFFUSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 2						
Concomitant Medication [3]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, BACTRIM, CHLORPHENAMINE MALEATE, FUROSEMIDE, GRANISETRON HYDROCHLORIDE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, NYSTATIN, OMEPRAZOLE, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, SPIRONOLACTONE, WARFARIN SODIUM						
Non-Serious Adverse Event [4]: No Non-Serious Adverse Event recorded.						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
心肺不全	CARDIO RESPIRATORY FAILURE	Day 3	NS/NS	6/94	NO	Grade 5
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のレナリドミド）と「心肺不全」との因果関係は、基礎疾患である再発／難治性の低悪性度リンパ腫及び心肺合併症（動脈性高血圧及び胸水）の交絡因子があるため、関連なしと考えられる。入院拒否のため致死的な転帰をたどった可能性がある。患者は自宅で死亡したため剖検は実施されなかった。						

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events；F = female；ITA = Italy；JPN = Japan；Len = lenalidomide；M = male；MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities；NCI = National Cancer Institute；PRT = Portugal；PT = preferred term；Rit = rituximab；Tx = treatment；WHO = World Health Organization.

[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 21.0.

[2] Relative to the first dose date.

[3] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.

[4] Only Treatment-Emergent Adverse Events is displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 21.0. NCI CTCAE version 4.03 is used for grading.

[5] NS = Not suspected；S = Suspected.

[6] 1 = Dose not changed；2 = Dose reduced；4 = Drug interrupted；6 = Drug withdrawn；94 = Not applicable.

1.5.2. その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: MENOPAUSE, PNEUMONIA						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CEFOXITIN, COLECALCIFEROL, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, HYDROCORTISONE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LEVOTHYROXINE SODIUM, MORPHINE, ONDANSETRON HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, VITAMINS NOS						
Non-Serious Adverse Event [4]: DIARRHOEA, EPISTAXIS, HYPOTHYROIDISM, MUSCLE SPASMS, NEUTROPENIA, RASH ERYTHEMATOUS						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
虫垂炎	APPENDICITIS	Day 278	NS/NS	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験責任医師の判断と同じく、治験薬と「虫垂炎」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: APNOEIC ATTACK, BIPOLAR DISORDER, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, FUNGAL INFECTION, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, HYPERTENSION, LEUKOCYTOSIS, NIGHT SWEATS, OBESITY, PYREXIA, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 132						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, DIPHENHYDRAMINE, HYDROCORTISONE, IRBESARTAN, MACROGOL 3350, NYSTATIN, OLANZAPINE, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PROCHLORPERAZINE MALEATE, RISTFOR						
Non-Serious Adverse Event [4]: CONSTIPATION, COUGH, DIARRHOEA, EPIGASTRIC DISCOMFORT, NASAL CONGESTION, PRODUCTIVE COUGH, PYREXIA, VULVAL DISORDER						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
浸潤性乳管癌	INVASIVE DUCTAL CARCINOMA (LEFT BREAST)	Day 100	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者はベースライン時にステージ 4 の再発／難治性の低悪性度 B 細胞性リンパ腫（3 年前に診断された）であり、治験薬投与開始から 3 ヵ月後に左胸の「浸潤性乳管癌」と診断された。過去の化学療法には rituximab、cyclophosphamide、vincristine、prednisone が含まれており、その治療効果は部分寛解であった。家族歴は父方の叔母が乳癌及び子宮内膜癌であった。患者はタバコ 1 日 1 パックの喫煙歴 20 年であり、アルコール摂取はまれであった。また、13 歳で初潮、52 歳で閉経を示し、2 回の妊娠歴があるが、初産の年齢、母乳育児歴は不明であった。さらに、避妊薬もしくはホルモン補充療法は受けていなかった。患者はポジトロン放出断層撮影法／コンピュータ断層撮影法（PET/CT）検査で異常が確認され、生検によって左胸の「浸潤性乳管癌」と診断された。エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性であり、Her2 は陰性であった。患者はセンチネルリンパ節生検を受け、乳腺腫瘤摘出術後、放射線療法及び anastrozole 治療を受けた。腋窩リンパ節の病理検査から、転移乳癌ではなく基礎疾患の B 細胞性リンパ腫の関与が示唆された。治験薬に対する措置は施されず、本事象は回復した。治験責任医師は治験薬と左胸の「浸潤性乳管癌」との因果関係は関連なしと考えた。治験依頼者は治験責任医師の判断に同意した。治験薬に対する曝露が限定的であり、基礎疾患である再発／難治性の B 細胞性リンパ腫、rituximab、閉経の年齢及び乳癌の家族歴といった因子が本事象に関連する可能性があった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: ABNORMAL LOSS OF WEIGHT, ANAEMIA, ANXIETY, ATRIAL FIBRILLATION, COUGH, DYSPNOEA, MENOPAUSE, MITRAL VALVE INCOMPETENCE, OBESITY, PULMONARY HYPERTENSION, PULMONARY MASS, SCOLIOSIS, SINUS BRADYCARDIA, STASIS DERMATITIS, VARICOSE VEIN						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 141						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, AMIBIDE-DM, AMMONIUM LACTATE, AUGMENTIN /00756801/, AZITHROMYCIN, DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, LISINOPRIL, MAGNESIUM SULFATE, METOPROLOL SUCCINATE, OSELTAMIVIR PHOSPHATE, PARACETAMOL, PHYTOMENADIONE, PIP/TAZO, POTASSIUM CHLORIDE, POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC W/SODIUM, TUSSIN DM, VANCOMYCIN						
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD BILIRUBIN INCREASED, COUGH, INFLUENZA, KYPHOSIS, NASAL CONGESTION, OEDEMA PERIPHERAL, OROPHARYNGEAL PAIN, PRODUCTIVE COUGH, PUPILS UNEQUAL, PYREXIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 53	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
肺炎	PNEUMONIA	Day 151	NS/S	94/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬投与開始から 53 日目に発現した「肺炎」に対し、治験責任医師の判断と同じく、治験薬との因果関係は関連なしと考えられる。免疫不全を伴う基礎疾患及び同時期に罹患したインフルエンザと関連する可能性があった。患者は oseltamivir phosphate 及び広域スペクトル抗生物質による治療を受け回復した。治験薬は変更せず継続投与された。また、151 日目に発現した「肺炎」に対しても、治験責任医師の判断と同じく、治験薬との因果関係は関連なしと考えられる。基礎疾患による易感染性、心不全と肺炎の既往歴及び rituximab と関連する可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ATRIAL FIBRILLATION, CEREBROVASCULAR ACCIDENT, CHOLECYSTECTOMY, DEVICE RELATED THROMBOSIS, GASTRITIS, GLAUCOMA, HAEMORRHOID OPERATION, HYPOTHYROIDISM, MENOPAUSE, SCIATICA				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 337				
Concomitant Medication [3]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMIODARONE, APIXABAN, ASCORBIC ACID, ATROPINE, AUGMENTIN /00756801/, BACTRIM, BIOTIN, CALCIUM W/COLECALCIFEROL, CAMPHOR W/MENTHOL/ROSMARINUS OFFICINALIS, CEFTRIAXONE SODIUM, COLECALCIFEROL, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DIGOXIN, DILTIAZEM, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, DOCUSATE SODIUM, DORZOLAMIDE W/TIMOLOL, FAMOTIDINE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, HYOSCINE, I.V. SOLUTIONS, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS, LEVOFLOXACIN, LEVOTHYROXINE, LIDOCAINE, MAGNESIUM, METOCLOPRAMIDE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, METOPROLOL, NITROFURANTOIN, OMEGA 3 6 9 /06597401/, ONDANSETRON, PALONOSETRON HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POTASSIUM CHLORIDE, PROCHLORPERAZINE, SACCHAROMYCES BOULARDII, SELENIUM, SODIUM CHLORIDE, VANCOMYCIN, VITAMIN B COMPLEX, VITAMIN C AND E				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISCOMFORT, ABDOMINAL PAIN UPPER, BALANCE DISORDER, CHILLS, CONFUSIONAL STATE, COUGH, DECREASED APPETITE, DERMATITIS ACNEIFORM, DIARRHOEA, DIZZINESS, DRY SKIN, DYSPEPSIA, DYSPNOEA, FAECES DISCOLOURED, FATIGUE, GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER, GROIN PAIN, HYPERNATRAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOTENSION, INSOMNIA, JOINT RANGE OF MOTION DECREASED, LEUKOPENIA, MEMORY IMPAIRMENT, MUSCULAR WEAKNESS, MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN, MUSCULOSKELETAL PAIN, MYALGIA, NAUSEA, NECK PAIN, OEDEMA PERIPHERAL, ORAL DISORDER, PALPITATIONS, PLEURAL EFFUSION, PLEURITIC PAIN, PNEUMONIA, PNEUMOTHORAX, POLLAKIURIA, PYREXIA, RASH PUSTULAR, RHINITIS ALLERGIC, RHINORRHOEA, SCAB, SEPSIS, SNEEZING, TREMOR, UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME, URINARY TRACT INFECTION, VISUAL ACUITY REDUCED				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION WITH RVR (WORSENING)	Day 186	NS/NS	4/1	YES	Grade 3
肺炎	HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA	Day 189	NS/S	1/1	YES	Grade 3
敗血症	SEPSIS	Day 233	NS/NS	94/94	YES	Grade 4
発熱	FEVER	Day 349	NS/NS	94/94	YES	Grade 2

治験依頼者の見解：「心房細動」及び「肺炎」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられる。患者の心房細動の既往歴及び基礎疾患である免疫不全による易感染性の増加を伴うリンパ腫が原因である可能性があった。また、病因不明の「敗血症」と治験薬との因果関係は、基礎疾患である難治性の低悪性度リンパ腫の交絡があるため関連なしと考えられる。免疫不全に加え、心肺疾患の合併症などの既往歴もリスク因子と考えられる。また、小さな右気胸及び「敗血症」の原因となる右胸水を伴う右基底浸潤も認められた。患者は「敗血症」発現時に中程度の好中球減少が認められた。また、CT スキャンにより胸郭内及び腹部リンパ節集塊が確認され、リンパ腫が残存していた。患者は抗生物質による治療を受け回復した。また、「発熱」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられる。患者は治験薬投与中止後約 10 日で「発熱」を発現しており、基礎疾患及び合併症が原因である可能性が考えられる。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]					
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 4[redacted]	
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN LOWER, ADHESIOLYSIS, ANXIETY, APPENDICECTOMY, COLECTOMY, COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME, DEPRESSION, DRY EYE, GASTROINTESTINAL ULCER, HERNIA REPAIR, HYSTERECTOMY, INSOMNIA, JOINT INJURY, MAMMOPLASTY, MIGRAINE, RECTAL PROLAPSE, SEROMA, TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME					
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 15					
Concomitant Medication [3]: ADENOSINE, ALLOPURINOL, ALTEPLASE, AMOXICILLIN, AUGMENTIN /00756801/, BISACODYL, BUPROPION, BUPROPION HYDROCHLORIDE, CEFAZOLIN SODIUM, CICLOSPORIN, CLONAZEPAM, COLECALCIFEROL, DILTIAZEM, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, ENOXAPARIN SODIUM, ERTAPENEM SODIUM, FAMOTIDINE, FUROSEMIDE, GABAPENTIN, HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE, IBUPROFEN, KETOROLAC TROMETHAMINE, LORATADINE, LORAZEPAM, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE, NOREPINEPHRINE BITARTRATE, ONDANSETRON, OXYCODONE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, PROCHLORPERAZINE, PROPOFOL, SODIUM CHLORIDE, SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION, UBIDECARENONE, UNACID /00917901/, VANCOMYCIN, VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE, VICODIN, ZALEPLON					
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, AGITATION, CONSTIPATION, DEEP VEIN THROMBOSIS, FATIGUE, HYPERGLYCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, ILEUS, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MIDDLE EAR INFLAMMATION, NAUSEA, PAIN					

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
腸の軸捻転	GASTROINTESTINAL DISORDERS-OTHER. CECAL VOVULUS	Day 15	NS/NS	6/6	YES	Grade 4
呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	Day 22	NS/NS	94/1	YES	Grade 4
敗血症	SEPSIS	Day 22	NS/NS	94/4	YES	Grade 4
上室性頻脈	TACHYCARDIA-SUPRAVENTRICULAR	Day 22	NS/NS	94/94	YES	Grade 4

治験依頼者の見解：この患者は治験薬投与開始から 15 日目に「腸の軸捻転」を発現し、腹部 X 線と CT スキャンによって確定診断され、開腹右半結腸切除術が実施された。しかし、術後に突然、腹部膨満、嗜眠、頻脈、低血圧及び経鼻胃吸引に血液の混入が確認されたことから、新たに開腹手術を受け、回腸結腸吻合での漏出が見つかり処置された。術後、シュードモナス腹膜炎に起因する「敗血症」を発現し、また、「呼吸不全」及び代謝性アシドーシスを発現した。3 日後、末端回腸の吻合部の壊死に対して少量のドレナージと共に外科手術が行われ、脾湾曲部のテイクダウン、陰圧補助閉鎖療法及び左結腸切除術が施行された。治験薬と「腸の軸捻転」、「呼吸不全」、「上室性頻脈」及び「敗血症」との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられた。基礎疾患、放射線治療歴、虫垂切除術、子宮摘出術、結腸手術及び数回の術後癒合不良の病歴が原因である可能性があった。治験責任医師は「敗血症」は吻合術後の漏出により発現した腹膜炎に起因すると考え、また、「呼吸不全」及び「上室性頻脈」は「敗血症」の二次的な事象であった。治験薬の投与は「腸の軸捻転」により中止され、集中治療によりこれらの事象は回復した。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ASTHMA, BLINDNESS UNILATERAL, BLOOD IMMUNOGLOBULIN A DECREASED, BLOOD IMMUNOGLOBULIN G DECREASED, BRONCHIECTASIS, CATARACT OPERATION, DRY EYE, HYPERLIPIDAEMIA, HYPOACUSIS, INSOMNIA, PLATELET COUNT DECREASED, RETINOPEXY, TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 357				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL, AUGMENTIN /00756801/, CENTRUM /02217401/, CHERACOL /00693301/, COMBIVENT, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, DOZOL, ENOXAPARIN SODIUM, FLUCONAZOLE, FLUTICASONE PROPIONATE, GUAIFENESIN, HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE, IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL, KETOROLAC TROMETHAMINE, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS, LATANOPROST, LEVOFLOXACIN, MOMETASONE FUROATE, NAPROXEN, NYSTATIN, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POLYVINYL ALCOHOL, PRAVASTATIN SODIUM, PREDNISONE, SALBUTAMOL, STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS, TEARS PLUS, TUSSIN DM, VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ASTHENIA, BACK PAIN, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD BILIRUBIN INCREASED, BLOOD CHLORIDE INCREASED, BRONCHIECTASIS, CHILLS, COUGH, DECREASED APPETITE, DIZZINESS, DRY MOUTH, DYSPNOEA, FATIGUE, HYPERBILIRUBINAEMIA, HYPERGLYCAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, LYMPHOPENIA, MUSCLE SPASMS, NAUSEA, NEUROPATHY PERIPHERAL, NEUTROPENIA, ORAL CANDIDIASIS, ORAL PAIN, PNEUMONIA, PRODUCTIVE COUGH, PYREXIA, STOMATITIS, TUMOUR FLARE, VISION BLURRED, VITREOUS FLOATERS, VOMITING, WEIGHT DECREASED, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 266	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
呼吸不全	HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE	Day 268	NS/NS	1/94	YES	Grade 4
胆嚢炎	(GASTROINTESTINAL DISORDER - OTHER SPECIFY)' 'CHOLECYSTITIS	Day 270	NS/NS	1/94	YES	Grade 3
肺炎	LUNG INFECTION(PNEUMONIA)	Day 319	NS/NS	4/94	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：「肺炎」（治験薬投与開始から 266 日目）、「呼吸不全」と治験薬との因果関係に対し、治験責任医師は関連なしと判断した。「呼吸不全」は「肺炎」に起因し、基礎疾患であるリンパ腫、病歴及び高齢が原因となった可能性があった。胸部 CT スキャンにより初期の感染／肺炎及び主に上部肺野に気管支拡張症の存在が示唆されたが、血液培養は陰性であった。広域スペクトル抗生物質、気管支拡張薬及び鎮咳薬による治療後、回復した。

また、入院中、患者は腹部痛、嘔吐を発現し「胆嚢炎」と診断された。CT スキャンにより胆嚢結石による炎症所見が認められ、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。基礎疾患である胆石症の交絡因子があるため治験薬と「胆嚢炎」との因果関係は関連なしと考えられる。本事象に対して治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab に対する措置は施されなかった。

また、「肺炎」（治験薬投与開始から 319 日目）と治験薬との因果関係に対し、治験責任医師は気管支拡張症の交絡因子があるため関連なしと判断した。基礎疾患であるリンパ腫、患者の病歴、高齢及び直近の旅行が原因の可能性があった。患者は咳嗽及び呼吸困難のため救命救急室で治療を受けた。胸部造影 CT により浸潤及び嚢状野を伴う混合肺炎、液貯留、反応性リンパ節腫脹もしくは縦隔リンパ腫が認められ、マイコバクテリアもしくは真菌性肺炎様感染の可能性が考えられたが、血液培養では増殖はみられなかった。気管支鏡によって多量の分泌物を伴う両側の炎症による粘膜脆弱が観察され、「肺炎」所見と一致していた。培養（単純ヘルペス、レジオネラ、マイコバクテリウム）は陰性であった。左下葉気管支肺胞洗浄液の細胞診の結果、アスペルギルスと一致した。患者は広域スペクトル抗生物質、抗真菌薬及び酸素吸入治療を受けた。治験薬は本事象のため休薬され、19 日後に回復した。治験薬の投与は回復後再開された。rituximab に対する措置は施されなかった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: ARTHROSCOPY, CATHETERISATION CARDIAC, CORONARY ARTERY DISEASE, COUGH, FATIGUE, HYPERGLYCAEMIA, HYPERLIPIDAEMIA, INGUINAL HERNIA REPAIR, MYOCARDIAL INFARCTION, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PLATELET COUNT DECREASED, ROTATOR CUFF REPAIR						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 339						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, ATORVASTATIN CALCIUM, FAMOTIDINE, GLYCERYL TRINITRATE, LOSARTAN POTASSIUM, METOPROLOL SUCCINATE, METOPROLOL TARTRATE, MORPHINE, OMEGA-3 FATTY ACIDS, PARACETAMOL, SIMVASTATIN, SODIUM CHLORIDE, THERAPEUTIC MULTIVITAMIN /01825101/, TICAGRELOR, UBIDECARENONE						
Non-Serious Adverse Event [4]: BACK PAIN, DIARRHOEA, HYPERTENSION, HYPOCALCAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, PAIN IN EXTREMITY, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	Day 116	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：「心筋梗塞」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断及び多くの冠動脈疾患歴を踏まえ、関連なしと考えられる。患者は朝に重度の胸骨後部及び両側の腕の痛みを発現し、この症状は治験開始前に患者が訴えた不快感（詳細不明）と同じであった。一連の心電図検査では明らかな異常はなく、トロポニン値は 0.1 で、クレアチンキナーゼ及びクレアチンキナーゼ心筋型が上昇していた。心電図からは境界型徐脈が認められた。患者は多様な心疾患歴があり、過去に 3 つのステントが留置されていた。今回 2 つの薬剤溶出ステントを留置し、安定した状態で退院した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 5[redacted]
Medical History [1]: ANXIETY DISORDER DUE TO A GENERAL MEDICAL CONDITION, ARTHRALGIA, ARTHROPOD BITE, BACK PAIN, CHRONIC SINUSITIS, DEPRESSION, DYSPNOEA, HYPERSENSITIVITY, HYPERTENSION, HYSTERECTOMY, IMMUNODEFICIENCY COMMON VARIABLE, PLANTAR FASCIITIS, RENAL ATROPHY, URINARY BLADDER SUSPENSION, UTERINE DILATION AND CURETTAGE, UTERINE LEIOMYOMA, UTERINE POLYP, VITAMIN D DEFICIENCY				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 333				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, AUGMENTIN /00756801/, BENZONATATE, BISACODYL, CETIRIZINE HYDROCHLORIDE, COLECALCIFEROL, DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, DOXYCYCLINE, FLUTICASONE PROPIONATE, HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE, IBUPROFEN, IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL, MECLOZINE, METOPROLOL SUCCINATE, MONTELUKAST SODIUM, NALOXONE HYDROCHLORIDE, ONDANSETRON HYDROCHLORIDE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PETHIDINE, PIP/TAZO, POTASSIUM CHLORIDE, PREDNISONE, PROCHLORPERAZINE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, SALBUTAMOL, SODIUM CHLORIDE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN LOWER, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD IMMUNOGLOBULIN G DECREASED, CHILLS, COUGH, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, EAR PAIN, HEADACHE, HYPERGLYCAEMIA, HYPERTENSION, HYPOCALCAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INFUSION RELATED REACTION, LARYNGEAL INFLAMMATION, LYMPHOPENIA, MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN, NASAL CONGESTION, NAUSEA, RASH, RASH MACULO-PAPULAR, SINUS BRADYCARDIA, SINUSITIS				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
子宮付属器捻転	OVARIAN TORSION	Day 24	NS/NS	1/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：治験薬と「子宮付属器捻転」との因果関係は、過去の子宮摘出術の交絡因子があるため関連なしと考えられる。患者は腹腔鏡下の虫垂切除術及び卵管卵巣摘出術を受け回復した。治験薬に対する措置は施されなかった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Not Collected or Reported	Country: USA	Sex: M	Age: 6[redacted]

Medical History [1]: BLOOD CHOLESTEROL INCREASED, CALCINOSIS, CATARACT, CELLULITIS, CHOLECYSTECTOMY, COLON ADENOMA, CONJUNCTIVITIS, DIABETES MELLITUS, DRY EYE, HERNIA REPAIR, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, INTRAOCULAR PRESSURE TEST, LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER, MICROCYTIC ANAEMIA, PEPTIC ULCER, PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN INCREASED

Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 376

Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, AMLODIPINE BESILATE, ARTIFICIAL TEARS /90046201/, AZITHROMYCIN, BRIMONIDINE TARTRATE, CEFALEXIN, DOCUSATE SODIUM, FILGRASTIM, IBUPROFEN, INSULIN ASPART, LORATADINE, METFORMIN, NEUTRA-PHOS-K /00599901/, PARACETAMOL, PIP/TAZO, SENNA ALEXANDRINA, SIMVASTATIN, VALSARTAN, VANCOMYCIN, VITAMIN K NOS

Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, ARTHRALGIA, BACK PAIN, BLOOD CREATININE INCREASED, BURSITIS, CONSTIPATION, COUGH, DECREASED APPETITE, DIZZINESS, DYSPNOEA, FATIGUE, GOUT, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOTENSION, LEUKOPENIA, MALAISE, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, URINARY INCONTINENCE, WEIGHT DECREASED

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
貧血	ANEMIA	Day 94	S/NS	4/1	YES	Grade 3
白血球減少症	LEUKOPENIA	Day 94	S/NS	4/1	NO	Grade 4
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 94	S/NS	4/1	YES	Grade 3
四肢痛	BILATERAL LEG PAIN	Day 94	NS/NS	1/1	NO	Grade 3
汎血球減少症	PANCYTOPENIA	Day 94	S/NS	1/4	YES	Grade 3
転倒	FALL	Day 382	NS/NS	94/94	YES	Grade 3
貧血	ANEMIA	Day 383	S/NS	94/94	YES	Grade 3
神経梅毒	NEUROSYPHILIS	Day 404	NS/NS	94/94	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：治験薬投与開始から 94 日目に発現した「好中球減少症」、「貧血」、「汎血球減少症」及び「白血球減少症」と治験薬（盲検下のレナリドミド）との因果関係に対し、治験責任医師は関連ありと判断し、rituximab との因果関係は関連なしと判断した。治験依頼者は治験責任医師の判断に同意する。基礎疾患の再発／難治性低悪性度リンパ腫が原因の可能性もあった。

また、1 年間の治験薬投与の最終サイクル後である 382 日目に「転倒」が発現し（階段で転倒）、その検査入院で 383 日目に「貧血」が認められた。また、腹部／骨盤の CT スキャンにより遠位端及び末端回腸に近接するリンパ節の広範囲な増大及び腹腔リンパ節の増大が観測され、疾患進行期であることが示唆された。治験責任医師は治験薬と「貧血」との因果関係は関連ありと判断したが、基礎疾患及び rituximab が原因の可能性もあった。また、治験責任医師は治験薬と「転倒」との因果関係は関連なく、基礎疾患であるリンパ腫及び「貧血」が原因である可能性があると判断した。合併症治療のための併用薬も「転倒」の交絡因子の可能性がある。

また、治験薬の最終投与後 22 日目、rituximab の最終投与後 8 ヵ月目の追跡期間中に、疲労、一般状態の低下及び精神状態の変化がみられ、核磁気共鳴映像法（MRI）検査では癌転移は陰性だったが脳室拡大及び脳容積減少が認められ、急速血漿レアギン試験（RPR）、梅毒トレポネーマ蛍光抗体吸収試験（FTA）で陽性であったため、患者は「神経梅毒」と診断された。penicillin の静脈投与治療が 14 日間行われたが患者の錯乱状態は継続し回復はみられなかった。特記事項として、以前の病歴もしくは徴候から本事象を識別できなかったため、治験責任医師は潜在的感染であると考えた。治験責任医師の判断に基づき治験薬と「神経梅毒」との因果関係は関連なしと判断した。神経症状は潜伏期が長期間で、その状態は後期段階であった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 8[redacted]		
Medical History [1]: APPENDICECTOMY, BARRETT'S OESOPHAGUS, DIABETES MELLITUS, DRUG HYPERSENSITIVITY, ERECTILE DYSFUNCTION, HYDROCELE, HYDROCELE OPERATION, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, KNEE ARTHROPLASTY, LYMPHOEDEMA, OBESITY, OSTEOARTHRITIS, PEYRONIE'S DISEASE, PRURITUS GENERALISED, SLEEP APNOEA SYNDROME, TONSILLECTOMY, VASECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 236						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, ASCORBIC ACID, DOCUSATE SODIUM, FUROSEMIDE, GENERAL NUTRIENTS, GLIBENCLAMIDE, HYDROXYZINE, IBUPROFEN, INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE, LORATADINE, MACROGOL 3350, METFORMIN, METOPROLOL TARTRATE, MONTELUKAST, MULTIVITAMINS WITH MINERALS /90003801/, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PREDNISONE, PROCHLORPERAZINE, SPIRONOLACTONE, TERAZOSIN, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, TYLENOL PM, EXTRA STRENGTH, VARDENAFIL, VITEYES						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, EOSINOPHILIA, FATIGUE, HYPERGLYCAEMIA, HYPOCALCAEMIA, PLEURITIC PAIN, PRURITUS GENERALISED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
全身性そう痒症	PURITIUS(GENERALIZED)	Day 225	NS/NS	6/94	YES	Grade 3
リンパ浮腫	PROGRESSIVE BILATERAL LOWER EXTREMITY LYMPHEDEMA	Day 239	NS/NS	6/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験責任医師の判断に基づき、また基礎疾患である進行性リンパ腫の交絡因子があるため、治験薬と「リンパ浮腫」及び「全身性そう痒症」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ANTINUCLEAR ANTIBODY POSITIVE, ANXIETY, ARTHRALGIA, BLOOD CHOLESTEROL INCREASED, CATARACT NUCLEAR, CHILLS, COLON ADENOMA, CONTUSION, DEPRESSION, DIARRHOEA, DRUG HYPERSENSITIVITY, FATIGUE, FOOD ALLERGY, GAIT DISTURBANCE, HIP ARTHROPLASTY, HYPOTENSION, HYSTERECTOMY, INGROWING NAIL, INSOMNIA, JOINT DISLOCATION, MACULAR FIBROSIS, PAIN IN EXTREMITY, ROTATOR CUFF REPAIR, SMEAR CERVIX ABNORMAL, VITAMIN D DEFICIENCY				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 337				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALPRAZOLAM, AMINOBENZOIC ACID W/BETAINE HYDROCHLORIDE/CHO, ATORVASTATIN, BENZONATATE, CALAMINE, CEPASTAT CHERRY, CETIRIZINE, COLECALCIFEROL, CURCUMA LONGA RHIZOME, CYANOCOBALAMIN, ENOXAPARIN, ESTRADIOL, FISH OIL, FLUCONAZOLE, FLUOCINONIDE, FLUOXETINE, MAGNESIUM, MUPIROCIN, NAPROXEN, OSELTAMIVIR, OXYCODONE, OXYGEN, PARACETAMOL, POTASSIUM CHLORIDE, SELENIUM SULFIDE, SODIUM CHLORIDE, TRAZODONE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ANXIETY, ARTHRALGIA, BONE PAIN, CONFUSIONAL STATE, COUGH, DECREASED APPETITE, DEPRESSION, DIZZINESS, DYSPNOEA, FALL, FATIGUE, GAIT DISTURBANCE, HEADACHE, HYPERTENSION, HYPOKALAEMIA, HYPOTENSION, INFLUENZA LIKE ILLNESS, MALAISE, MEMORY IMPAIRMENT, MUSCULAR WEAKNESS, MUSCULOSKELETAL PAIN, MYALGIA, NAUSEA, NECK PAIN, NON-CARDIAC CHEST PAIN, OEDEMA, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN, PAIN OF SKIN, PERIORBITAL HAEMATOMA, PREHYPERTENSION, PRODUCTIVE COUGH, RASH PRURITIC, RASH PUSTULAR, SEBORRHOEIC KERATOSIS, TACHYCARDIA, TACHYPNOEA, TINEA VERSICOLOUR, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URINARY INCONTINENCE, WHEEZING				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
失神	SYNCOPE	Day 92	NS/NS	1/1	NO	Grade 3
無力症	GENERALIZED WEAKNESS	Day 94	NS/NS	4/1	NO	Grade 3
脱水	DEHYDRATION	Day 94	NS/NS	4/1	YES	Grade 3
疲労	FATIGUE WORSENING	Day 94	NS/NS	4/4	NO	Grade 3
敗血症	SEPSIS	Day 94	NS/NS	4/1	YES	Grade 4
上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	Day 94	NS/NS	4/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：治験責任医師の判断に基づき、治験薬と「上気道感染」、「敗血症」、「失神」、「無力症」、「脱水」及び「疲労」との因果関係は、パラインフルエンザウイルス感染の交絡因子があるため関連なしと考えられる。基礎疾患である再発／難治性の低悪性度リンパ腫、免疫不全に起因する易感染性の増加及び高齢といった交絡因子が関与している可能性がある。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]					
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: ARTHRITIS, BRADYCARDIA, BREAST CONSERVING SURGERY, BREAST MASS, DERMATITIS ATOPIC, DYSPNOEA EXERTIONAL, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, EX-TOBACCO USER, FATIGUE, FEMALE STERILISATION, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, HYSTERECTOMY, JOINT SWELLING, MENINGIOMA, NOCTURIA, PARAESTHESIA, PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE, PERIPHERAL ARTERY ANGIOPLASTY, PROSTHESIS IMPLANTATION, SPINAL LAMINECTOMY, SPINAL OSTEOARTHRITIS, TONSILLECTOMY, VAGINAL CYST, VARICOSE VEIN, VITAMIN D DEFICIENCY					
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 246					
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, CARVEDILOL, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, FAMOTIDINE, FESOTERODINE FUMARATE, FLAVOXATE, GABAPENTIN, HYDROPHILIC, LEVOTHYROXINE SODIUM, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, PARACETAMOL, PREDNISONE, VALSARTAN					
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED, CONSTIPATION, DERMATITIS ATOPIC, DIARRHOEA, DIZZINESS, HYPERTENSION, MUSCLE SPASMS, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, PRODUCTIVE COUGH, SINUS BRADYCARDIA, URINARY INCONTINENCE					

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
呼吸困難	WORSENING SHORTNESS OF BREATH	Day 270	NS/NS	94/94	YES	Grade 2

治験依頼者の見解：治験責任医師の判断と同じく、治験薬と「呼吸困難」との因果関係は関連なしと考えられ、徐脈に起因し、徐脈はリンパ腫治療に使用された ibrutinib に起因すると考えられた。その他のリスク因子は高齢、高血圧の病歴と valsartan 治療及び基礎疾患の甲状腺機能低下症がある。心電図検査より洞性徐脈が示されたが、トロポニンは正常値であった。トレッドミルの結果から、運動時の検査値は正常であり、虚血はみられなかった。この時点では心臓ペースメーカーの適応ではなく、ibrutinib は 2 日間休薬され、患者の状態はベースラインに戻った。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: ACTINIC KERATOSIS, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, BIOPSY LIP, BIOPSY LYMPH GLAND, COLITIS ULCERATIVE, CRYOTHERAPY, DEBRIDEMENT, ELECTRODESICCATION, HERNIA REPAIR, HYPERKALAEMIA, HYPERTENSION, NEPHROLITHIASIS, PROSTATIC CALCIFICATION, SEASONAL ALLERGY, SKIN CYST EXCISION, SKIN NEOPLASM EXCISION, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 336						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, CETIRIZINE, DIPHENHYDRAMINE, FILGRASTIM, LISINOPRIL, PARACETAMOL, TAMSULOSIN, XYLOCAINE-EPINEPHRINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, DRY SKIN, HEADACHE, LEUKOPENIA, MYALGIA, NEUTROPENIA, WRIST FRACTURE						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
皮膚有棘細胞癌	SQUAMOUS CELL CARCINOMA (FOREARM)	Day 96	S/S	1/1	YES	Grade 2
治験依頼者の見解：この患者は治験薬投与開始 3 ヵ月後に「皮膚有棘細胞癌」と診断された。「皮膚有棘細胞癌」は薄片生検により確認され、厚さは 2.8 mm であった。rituximab との関連性も疑われた。前化学治療としては nipent、cyclophosphamide、rituximab が 6 サイクル施行され、本事象発現の 9 年前に完了し、治療効果として奏効を示していたが、緩やかな病勢進行が認められたため本治験に登録された。患者にはメラノーマ及び非メラノーマ性皮膚癌（基底細胞癌を含む）の病歴及び基底細胞癌と有棘細胞癌の家族歴があった。また、患者は 13 歳から 45 歳までタバコ 1 日 1 パックの喫煙歴があったが、環境曝露、長期間及び過度の日光への曝露もしくは赤道近く、標高の高い場所での居住歴はなかった。フィッツパトリック分類では 3 型（白色）で、太陽光に対する過敏性を起こす薬剤を使用しておらず、免疫系の低下も報告されていなかった。本事象は回復した。治験責任医師の判断に基づき、治験薬と「皮膚有棘細胞癌」との因果関係は関連ありと考えられる。しかしながら、基礎疾患、前化学治療及び患者の皮膚癌の病歴が原因の可能性も考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]					
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: AORTIC ANEURYSM, BACK PAIN, BENIGN NEOPLASM OF THYROID GLAND, CAROTID ARTERY OCCLUSION, CAROTID ENDARTERECTOMY, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, MENOPAUSE, OVARIAN CYST, PULMONARY MASS, THYROID OPERATION, TOBACCO USER					
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 72					
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AMOXICILLIN, APIXABAN, CALCIUM, DIPHENHYDRAMINE, DOCUSATE SODIUM, EMLA /00675501/, HYDROMORPHONE, LISINOPRIL, MACROGOL 3350, MAGNESIUM, MAGNESIUM OXIDE, METRONIDAZOLE, NICOTINIC ACID, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, OXYCODONE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, POTASSIUM CHLORIDE, SODIUM CHLORIDE, SOTALOL, SUCRALFATE, TAZOBACTAM, TRAMADOL					
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, ACUTE KIDNEY INJURY, ANAEMIA, ANXIETY, ATRIAL FIBRILLATION, DECREASED APPETITE, DEHYDRATION, DEPRESSION, DIARRHOEA, DYSPNOEA, FATIGUE, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, HYPOTENSION, MALAISE, MICTURITION URGENCY, MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN, NAUSEA, PYREXIA, WEIGHT DECREASED					

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
尿路感染	UTI	Day 11	S/S	1/4	YES	Grade 3
肋骨骨折	RIB FRACTURE	Day 41	NS/NS	4/1	YES	Grade 2
憩室炎	DIVERTICULITIS	Day 48	S/S	4/1	YES	Grade 3
憩室炎	DIVERTICULITIS	Day 67	NS/NS	1/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：「尿路感染」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連する可能性がある。しかしながら、基礎疾患、尿路感染の病歴及び rituximab が原因の可能性もあった。
「肋骨骨折」と治験薬との因果関係は、患者から交通事故に巻き込まれたとの報告があったため（患者は運転しておらず）、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられる。
「憩室炎」（治験薬投与開始から 48 日目）と治験薬との因果関係は関連なしと考えられ、基礎疾患が原因の可能性があった。本事象は回復した。
「憩室炎」（治験薬投与開始から 67 日目）と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられる。腹部／骨盤部の CT スキャンから S 状結腸憩室炎が確認された。患者は回復した。治験薬に対する措置は施されなかった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: CHOLELITHIASIS, DEAFNESS, DRUG HYPERSENSITIVITY, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, OBESITY, SLEEP APNOEA SYNDROME						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 33						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, CO-DIOVAN, DIGOXIN, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, ENOXAPARIN, METOPROLOL, VANCOMYCIN, WARFARIN						
Non-Serious Adverse Event [4]: CHILLS, PRURITUS						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
蜂巣炎	LEFT POSTERIOR THIGH CELLULITIS	Day 24	S/S	4/1	YES	Grade 3
肺塞栓症	THROMBOEMBOLIC EVENT - PULMONARY EMBOLISM	Day 33	S/S	6/6	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）投与サイクル 1 完了後に左大腿後部の「蜂巣炎」及び「肺塞栓症」を発現した。サイクル 2 開始前に検査のため来院し、左大腿後部に病変が認められた。病変局部は温かく、紅斑性で、腫れて柔らかいが硬化部位もあった。患者は検査及び治療のため入院し、治験薬は休薬され抗生物質による治療が開始された。白血球数及び好中球数は正常範囲内であった。 その後、患者は退院したが、その翌日に呼吸時の痛みを訴え、CT スキャンを実施した結果、「肺塞栓症」が確認された。ドップラー超音波検査で大腿静脈に小さな非閉塞性血栓が、また膝から大腿静脈までの左大伏在静脈に広く血栓が認められた。患者は入院し、enoxaparin、warfarin で治療された。治験責任医師は本事象のため治験薬の投与を中止した。 治験薬と「蜂巣炎」及び「肺塞栓症」との因果関係は関連する可能性がある。しかしながら、基礎疾患が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: USA	Sex: F	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: ANAEMIA, CATARACT OPERATION, CENTRAL VENOUS CATHETERISATION, COLONOSCOPY, DRUG HYPERSENSITIVITY, UMBILICAL HERNIA REPAIR						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 245						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, ALOE VERA EXTRACT, CEFAZOLIN, CHLORHEXIDINE GLUCONATE, DIPHENHYDRAMINE, FLEBOBAG RING LACT, FUROSEMIDE, LEVOFLOXACIN, LORATADINE, LORAZEPAM, MARCAIN-ADRENALIN /00044301/, MORPHINE, ONDANSETRON, OXYGEN, PARACETAMOL, VICODIN						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, FATIGUE, INFLUENZA LIKE ILLNESS, INFUSION RELATED REACTION, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MYALGIA, OEDEMA PERIPHERAL, UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME, VOMITING, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
悪性黒色腫	MELANOMA (LEFT UPPER BACK)	Day 218	NS/NS	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬投与開始 6 ヵ月後に二次性の「悪性黒色腫」を発現した。特記事項として、患者は 20 年以上前に背中の赤色楕円形状に最初に気づき、生検の結果「悪性黒色腫」と診断され、pT1a, Breslow depth が 0.45 mm、分裂指数は 0/mm^2、類上皮細胞優勢であり、「悪性黒色腫」は深部、周縁部に存在したが、患者は手術を受け、本事象は回復している。基礎疾患であるリンパ腫の診断時の病期は IV で、悪性黒色腫発現時のリンパ腫の病期は IB であったが、治験薬投与期間中にリンパ腫は病勢進行と判定された。前治療（化学療法）には cyclophosphamide、vincristine、prednisone が含まれ、家族の悪性腫瘍歴としては母、兄弟、母方のおじが部位不明の癌を有していた。リスク因子は明色皮膚、碧眼及び長期間の庭仕事であった。治験責任医師は治験薬と「悪性黒色腫」との因果関係は関連なしと判断した。日光への曝露、家族の悪性腫瘍の病歴、また、数十年前に同じ事象が認められていることを考慮し、治験依頼者は治験責任医師の判断に同意した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: USA	Sex: M	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: ANXIETY, AORTIC ANEURYSM, HYPERGLYCAEMIA, HYPERTENSION, PAIN, POLYARTHRITIS, TOBACCO USER						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 194						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AMLODIPINE, APIXABAN, ATORVASTATIN CALCIUM, BIOTIN W/CARBOHYDRATES NOS/FATS NOS/MINERALS, CALCIUM W/VITAMIN D NOS, CARACE PLUS /01613901/, CARISOPRODOL, CLOPIDOGREL BISULFATE, DIAZEPAM, GABAPENTIN, HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE, MEGESTROL ACETATE, MORPHINE SULFATE, ONDANSETRON, PIP/TAZO, SODIUM CHLORIDE, VANCOMYCIN, VITAMIN B COMPLEX, ZESTORETIC						
Non-Serious Adverse Event [4]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, APHASIA, ARTHRALGIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BACTERAEMIA, BLOOD CHOLESTEROL INCREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, DECREASED APPETITE, HEADACHE, HYPERGLYCAEMIA, HYPOCALCAEMIA, MUSCULAR WEAKNESS, NAUSEA, NEURALGIA, VISION BLURRED, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
狭心症	CHEST (CARDIAC) PAIN	Day 35	NS/NS	1/1	NO	Grade 3
脳血管発作	STROKE	Day 155	NS/NS	4/94	YES	Grade 2
治験依頼者の見解：「狭心症」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断に基づき関連なしと考えられた。基礎疾患が原因の可能性があった。他の交絡因子となる病歴、併用薬はなかった。心電図検査は正常で、胸部 X 線も陰性であった。また、発語困難、右半身の脱力及び運動失調を呈する左中脳動脈性の「脳血管発作」が、治験薬投与開始 4 ヵ月後に発現した。患者は高血圧治療のため amlodipine を服用し、血栓予防のため acetylsalicylic acid を服用していた。リスク因子としては中心静脈カテーテル留置及び喫煙があった。MRI 検査の結果、多発性の梗塞部位を伴う重度の「脳血管発作」であることが示された。血液培養の結果、enterococcus faecalis が検出され、留置ポートが感染源であると考えられた。胸部 X 線、腹部 CT スキャン、脳の核磁気共鳴アンギオグラフィ（MRA）及び頸部 MRI 検査は正常であったが、経食道心エコー検査では左心室機能正常、壁運動正常、軽度の僧帽弁逆流、軽度の大動脈弁閉鎖不全、三尖弁及び肺動脈弁正常、また、右→左シャントを伴う小卵円孔開存が認められ、下行大動脈の軽度のアテローム性動脈硬化症も存在した。患者は慎重に管理され、1 週間後に退院した。治験責任医師は「脳血管発作」と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。治験依頼者はすべての事象に対して治験薬との因果関係は関連なしと判断した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: M	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: BRONCHITIS, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 331						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, AMINOPHYLLINE, AMOXICILLIN, AUGMENTIN /00756801/, CAMALOX, CEFTRIAXONE, CIMETIDINE, DEXAMETHASONE, DIAZEPAM, DIPHENHYDRAMINE, GABAPENTIN, HYDROCORTISONE, IBUPROFEN, IPRATROPIUM BROMIDE, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, PARACETAMOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN UPPER, DERMATITIS, DYSPNOEA, INFLUENZA, OROPHARYNGEAL PAIN, PNEUMONIA, SINUSITIS, TONSILLITIS BACTERIAL						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 87	NS/S	1/1	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：再発／難治性の低悪性度リンパ腫による免疫不全が交絡因子であり、治験薬（盲検下のレナリドミド）と「肺炎」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: M	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: DIABETES MELLITUS, HYPOTHYROIDISM, SEBACEOUS GLAND DISORDER						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 343						
Concomitant Medication [3]: ALBENDAZOLE, ALLOPURINOL, BACTRIM, CEFUROXIME, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN SODIUM, FLUTICASONE PROPIONATE, HYDROCORTISONE, LEVOFLOXACIN, LEVOTHYROXINE SODIUM, LYMECYCLINE, METFORMIN, METRONIDAZOLE, ONDANSETRON, OTHER NASAL PREPARATIONS, PARACETAMOL, PREDNISONE, PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, SITAGLIPTIN PHOSPHATE, VITAMIN D NOS, WARFARIN						
Non-Serious Adverse Event [4]: AMOEBIASIS, CONSTIPATION, DERMATITIS ALLERGIC, EMBOLISM, GASTROENTERITIS, NEUTROPENIA, OTITIS MEDIA, PULMONARY EMBOLISM, SINUSITIS						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
深部静脈血栓症	VASCULAR THROMBOEMBOLISM (CALF INJURY)	Day 54	S/NS	4/1	YES	Grade 3
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	Day 54	S/NS	4/4	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「肺塞栓症」及び「深部静脈血栓症」との因果関係は関連する可能性がある。本事象はリンパ腫治療を 2 サイクル完了後に発現した。脚の「深部静脈血栓症」のきっかけとして右下肢の外傷が記録されており、これが原因の可能性もあった。「肺塞栓症」は「深部静脈血栓症」の精密検査時に発見されたが、無症候性と考えられた。患者は warfarin 治療を開始し、6 ヵ月間継続した。治験薬の投与は再開され、本事象は再発しなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: F	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: BONE PROSTHESIS INSERTION, CHOLECYSTECTOMY, COLITIS, DERMAL CYST, DYSLIPIDAEMIA, FEMALE STERILISATION, HEPATITIS B, HIATUS HERNIA, INSOMNIA, MUSCULOSKELETAL PAIN, NIGHT SWEATS, OSTEONECROSIS, PRURITUS, UTERINE LEIOMYOMA				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 450				
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, AUGMENTIN /00756801/, BUSCOPAN COMP., CALCIUM CARBONATE, CALCIUM GLUCONATE, CARMELLOSE SODIUM, CEFEPIME, CIPROFLOXACIN, CLARITHROMYCIN, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN, ENOXAPARIN SODIUM, FILGRASTIM, FLEBOBAG RING LACT, FUROSEMIDE, HEPARIN, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, IPRATROPIUM, IVERMECTIN, LEVOFLOXACIN, LOPERAMIDE, LORAZEPAM, MAGNESIUM SULFATE, METAMIZOLE SODIUM, METOCLOPRAMIDE, METRONIDAZOLE, NICOTINE, NOREPINEPHRINE, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, OSELTAMIVIR, OXYGEN, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POTASSIUM CHLORIDE, POTASSIUM CITRATE, RINGER-LACTATE, SACCHAROMYCES CEREVISIAE, SIMETICONE, SODIUM BICARBONATE, SODIUM CHLORIDE, TERBUTALINE SULFATE, VITAMIN E NOS				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, ANAEMIA, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BONE PAIN, CONTUSION, COUGH, DEHYDRATION, DIARRHOEA, DIZZINESS, EAR PAIN, EPISTAXIS, FATIGUE, HYPOKALAEMIA, LACRIMATION INCREASED, LEUKOPENIA, MUSCLE SPASMS, MYALGIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, NEUTROPENIC COLITIS, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN, PAIN IN EXTREMITY, PARAESTHESIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PRODUCTIVE COUGH, PRURITUS, RECTAL HAEMORRHAGE, RHINITIS, SYNCOPE, THROMBOCYTOPENIA, TINNITUS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 30	S/S	4/1	YES	Grade 3
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 219	S/NS	4/94	YES	Grade 4

治験依頼者の見解：「肺炎」と治験薬との因果関係は関連する可能性があるが、基礎疾患及び rituximab が原因の可能性もあった。cefepime の静脈内投与の他、ipratropium、norepinephrine 及び呼吸困難に対する酸素吸入による治療が行われ、本事象は回復した。また、患者は喫煙者であると考えられ、肺感染のリスク因子として慢性閉塞性肺疾患を合併している可能性があることから、喫煙対策に nicotine による治療も行った。
「発熱性好中球減少症」と治験薬との因果関係は関連する可能性があるが、基礎疾患の難治性の低悪性度リンパ腫及び rituximab が原因の可能性もあった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: Black or African American	Country: BRA	Sex: F	Age: 5[redacted]

Medical History [1]: APPENDICECTOMY, CEREBRAL HAEMATOMA, CRANIECTOMY, MENOPAUSE, NEUROPATHY PERIPHERAL, OEDEMA PERIPHERAL, TONSILLECTOMY

Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 358

Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, ALUMINIUM HYDROXIDE, AMITRIPTYLINE, AMOXICILLIN, AUGMENTIN /00756801/, BACTRIM, BISACODYL, CEFTRIAXONE, CLARITHROMYCIN, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN SODIUM, FENOTEROL HYDROBROMIDE, FUROSEMIDE, GABAPENTIN, GLUCOSE, GLYCEROL, HYDROCORTISONE, HYDROXYZINE, IPRATROPIUM, KETOPROFEN, LACTULOSE, LEVOFLOXACIN, MAGNESIUM W/NICOTINAMIDE, METAMIZOLE SODIUM, METHADONE, METOCLOPRAMIDE, MORPHINE, MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER, NYSTATIN, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, PANADEINE CO, PANTOPRAZOLE, PRUINA, SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC, SOFT SOAP, TRAMADOL

Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL INJURY, CONSTIPATION, COUGH, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSPNOEA, ECCHYMOSIS, FACE OEDEMA, HEADACHE, HERPES ZOSTER, HOT FLUSH, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PERIODONTITIS, POST HERPETIC NEURALGIA, PRODUCTIVE COUGH, PYREXIA, RHINITIS, SALIVARY GLAND ENLARGEMENT, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
帯状疱疹	HERPES ZOSTER	Day 78	S/NS	4/1	YES	Grade 3
肺炎	PNEUMONIA	Day 295	NS/NS	4/94	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のプラセボ）投与中に「帯状疱疹」を発現した。入手した情報から治験薬と「帯状疱疹」とは時間的関係から関連する可能性があると考えられるが、基礎疾患が原因の可能性もあった。「肺炎」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断に基づき、関連なしと考えられる。基礎疾患のリンパ腫の肺浸潤が原因の可能性があった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: M	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: BACK PAIN, COUGH, DYSPNOEA, NEUROPATHY PERIPHERAL, VISUAL IMPAIRMENT						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 414						
Concomitant Medication [3]: ALIZAPRIDE, ALLOPURINOL, AUGMENTIN /00756801/, BACTRIM, BROMOPRIDE, CEFAZOLIN, DEXAMETHASONE, DIMETICONE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN SODIUM, FENTANYL, LIDOCAINE, METAMIZOLE SODIUM, MIDAZOLAM, OMEPRAZOLE, OSELTAMIVIR, PARECOXIB SODIUM, PIP/TAZO, PROPOFOL, PRUINA, RANITIDINE, REMIFENTANIL, TRAMADOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISTENSION, CONSTIPATION, DIARRHOEA, EAR PAIN, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NECK PAIN, NEUTROPENIA, SIALOADENITIS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
唾液腺炎	SIALADENITIS	Day 48	S/NS	4/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「唾液腺炎」との因果関係は時間的関係から関連する可能性があるが、基礎疾患に伴う易感染性の増加が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: M	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: AMYGDALOTOMY, APPENDICECTOMY, APPENDICITIS, ASTHMA, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, DIABETES MELLITUS, INFUSION RELATED REACTION, OBESITY, SINUS OPERATION, SINUSITIS, TONSILLITIS				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 217				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, BETAMETHASONE, BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE, CALCIUM CARBONATE, CALCIUM GLUCONATE, CEFEPIME, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, DOXAZOSIN, ENOXAPARIN SODIUM, FENOTEROL HYDROBROMIDE, FENTANYL, FUROSEMIDE, GLUCOSE MONOHYDRATE W/POTASSIUM CHL/08546901/, HYDROCORTISONE, HYDROXYZINE, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, INSULIN, INSULIN ASPART, IPRATROPIUM, KETAMINE HYDROCHLORIDE, LEVOFLOXACIN, LIDOCAINE, LINEZOLID, LORATADINE, MAGNESIUM SULFATE, MEROPENEM, METAMIZOLE SODIUM, METFORMIN W/VILDAGLIPTIN, METHYLPREDNISOLONE, MIDAZOLAM, NIMESULIDE, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, OSELTAMIVIR, OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, PARECOXIB SODIUM, PIOGLITAZONE, POTASSIUM CHLORIDE, PREDNISONE, PROPOFOL, RANITIDINE, ROCURONIUM BROMIDE, SODIUM CHLORIDE, SUGAMMADEX, VANCOMYCIN, VERTIGO-VOMEX N, VITAMIN E NOS				
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, CONSTIPATION, COUGH, DERMATITIS ALLERGIC, DRUG HYPERSENSITIVITY, HEADACHE, HYPOCALCAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INFLUENZA, INTRA-ABDOMINAL HAEMATOMA, LEUKOPENIA, LYMPH NODE PAIN, MOUTH ULCERATION, MUSCLE SPASMS, MYALGIA, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PRURITUS, RHINITIS, SALIVARY GLAND PAIN, THROMBOCYTOPENIA				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
注入に伴う反応	RITUXIMAB INFUSIONAL REACTION BRONCOSPASM	Day 1	NS/S	4/4	YES	Grade 4
発熱	FEVER EPISODES	Day 5	S/S	1/4	YES	Grade 2
喘息クリーゼ	ASTHMA CRISIS	Day 26	S/S	1/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：治験薬と「注入に伴う反応」、「発熱」及び「喘息クリーゼ」の因果関係は関連なしと考えられる。「注入に伴う反応」の原因としては rituximab も考えられた。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: F	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: ADRENAL ADENOMA, AMERICAN TRYPANOSOMIASIS, APPENDICECTOMY, APPENDICITIS, CATARACT, CHOLECYSTECTOMY, CHOLELITHIASIS, DEEP VEIN THROMBOSIS, HELICOBACTER GASTRITIS, HERPES ZOSTER, HYPERTENSION, INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION, MELANOCYTIC NAEVUS, NEPHRECTOMY, OBESITY, OOPHORECTOMY, OVARIAN CYST, POST HERPETIC NEURALGIA, RENAL ADENOMA, RENAL IMPAIRMENT, RETINAL DETACHMENT, SKIN NEOPLASM EXCISION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 336						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, CAPTOPRIL, CITALOPRAM, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN, HYDROCHLOROTHIAZIDE, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PREDNISONE, RIVAROXABAN						
Non-Serious Adverse Event [4]: COUGH, DEPRESSION, DIARRHOEA, DIZZINESS, EPISTAXIS, FUNGAL SKIN INFECTION, HEADACHE, NECK PAIN, NEUTROPENIA, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR FLARE, VISUAL ACUITY REDUCED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺塞栓症	PULMONARY THROMBOEMBOLISM	Day 169	S/NS	4/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「肺塞栓症」との因果関係は時間的関係から関連する可能性が示唆されるが、基礎疾患及び多数の合併症が原因の可能性もあった。患者は「肺塞栓症」発現時に血栓予防で acetylsalicylic acid を服用していたが、CT スキャンにより、直径が正常上限（2.8 cm）を超える大きさの肺動脈血栓が認められた。胸水又は心嚢液貯留は認められなかった。enoxaparin、rivaroxaban により治療された。治験薬（盲検下のレナリドミド）は休薬された後、減量して投与が再開された。「肺塞栓症」は回復した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: Black or African American	Country: BRA	Sex: F	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: MENOPAUSE, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, STRABISMUS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, VISUAL ACUITY REDUCED						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 334						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, DIMENHYDRINATE, DIPHENHYDRAMINE, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, FLUDROXYCORTIDE, FOLIC ACID, GLICLAZIDE, HYDROCORTISONE, HYDROXYZINE, LORATADINE, METAMIZOLE SODIUM, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, RIVAROXABAN, SODIUM CHLORIDE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISTENSION, ABDOMINAL PAIN, ARTHRALGIA, COUGH, DECREASED APPETITE, INFUSION RELATED REACTION, OEDEMA PERIPHERAL, PHLEBITIS, PRURITUS GENERALISED, THROMBOSIS, TUMOUR LYSIS SYNDROME, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
末梢性浮腫	WORSENING OF RIGHT LOWER LIMB EDEMA	Day 329	NS/NS	1/94	YES	Grade 2
全身健康状態低下	WORSENING OF GENERAL CLINICAL CONDITION	Day 349	NS/NS	94/94	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：基礎疾患の病勢進行との交絡因子があるため、治験薬と「全身健康状態低下」及び「末梢性浮腫」との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく関連なしと考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BRA	Sex: F	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: DEPRESSIVE SYMPTOM, DIARRHOEA, HYPOTHYROIDISM, INSOMNIA, LAPAROTOMY, MENOPAUSE, OOPHORECTOMY, PLATELET COUNT DECREASED						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 227						
Concomitant Medication [3]: ALBUMIN HUMAN, ALBUMIN NOS, ALLOPURINOL, ATROPINE, BACTRIM, BROMOPRIDE, CALCIUM GLUCONATE, CHLORHEXIDINE, CISATRACURIUM, CISATRACURIUM BESILATE, CLARITHROMYCIN, CLONAZEPAM, DEXAMETHASONE, DEXMEDETOMIDINE, DEXPANTHENOL, DIMENHYDRINATE, DIPHENHYDRAMINE, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, ELECTROLYTES NOS, ENOXAPARIN SODIUM, ESCITALOPRAM, FENOTEROL HYDROBROMIDE, FENTANYL, FILGRASTIM, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, GLUCOSE, HALOPERIDOL, HEPARIN SODIUM, HYDROCHLOROTHIAZIDE, HYDROCORTISONE, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL, IPRATROPIUM BROMIDE, IVERMECTIN, LEVOFLOXACIN, LEVOTHYROXINE, LEVOTHYROXINE SODIUM, LIDOCAINE, LINEZOLID, LORAZEPAM, MAGNEN B6, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MEROPENEM TRIHYDRATE, METAMIZOLE SODIUM, METHADONE, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, MIDAZOLAM, MIRTAZAPINE, MORPHINE, NEOSTIGMINE, NITROPRUSSIDE SODIUM, NOREPINEPHRINE, ONDANSETRON, OSELTAMIVIR, OSELTAMIVIR PHOSPHATE, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, PEGFILGRASTIM, POTASSIUM CHLORIDE, POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC, PREDNISONE, PROPANTHELINE, PROPOFOL, PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE, QUETIAPINE, QUETIAPINE FUMARATE, RANITIDINE, SIMETICONE, SODIUM CHLORIDE, SUXAMETHONIUM CHLORIDE, TAZOBACTAM, VERTIGO-VOMEX N						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, ASCITES, CHILLS, HYPERNATRAEMIA, INFUSION RELATED REACTION, NEUTROPENIA, URINARY TRACT INFECTION, WEIGHT INCREASED						

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
全身健康状態低下	ACUTE WORSENING OF GENERAL CONDITION	Day 15	S/NS	1/1	YES	Grade 3
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 85	S/NS	4/1	YES	Grade 4
全身健康状態低下	GENERAL DISORDERS (HOMEOSTASIS DYSFUNCTION)	Day 85	NS/NS	1/1	NO	Grade 2
インフルエンザ性肺炎	PULMONARY INFECTION BY H1N1	Day 85	S/NS	4/1	YES	Grade 4
急性腎障害	ACUTE RENAL FAILURE	Day 93	S/NS	4/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：この患者は治験薬投与サイクル 1 中（治験薬投与開始から 15 日目）に「全身健康状態低下」で入院した。無力症、腹部膨満及び腎機能検査値の上昇がみられ、酸素吸入及び輸液を必要とした。治験薬に対する措置は施されなかった。治験薬と「全身健康状態低下」との因果関係は時間的関係から関連する可能性がある。しかしながら、腫瘍崩壊を起こしうる再発／難治性の低悪性度リンパ腫が原因の可能性もあった。
また、治験薬が 3 サイクル投与され、病勢安定の効果が得られ、次サイクルを開始する直前に、4 日間の呼吸困難、疲労の悪化、低酸素血症及び発熱がみられ、臨床検査の結果、重度の好中球減少であることが判明し、「発熱性好中球減少症」と診断された。血液培養検査を実施し、tazobactam、clarithromycin、bactrim、oseltamivir が開始された。感染症に由来する腹水も確認され、呼吸窮迫の改善のためドレナージが施行された。しかしながら、患者状態は悪化し敗血症性ショックが認められたことから、集中治療室に移り人工呼吸器と vasopressin による治療を受けた。
呼吸器パネルアッセイではインフルエンザ A／H1N1 が陽性であり、「インフルエンザ性肺炎」と診断された。
また、患者は「急性腎障害」を発現し、入院中の 2 週間に間欠的血液透析を受けた。患者の状態は徐々に改善し、抜管された。治験薬はこれらの事象のため休薬された。
「発熱性好中球減少症」、「インフルエンザ性肺炎」及び「急性腎障害」と治験薬との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連ありと考えられるが、免疫不全状態となる基礎疾患が原因の可能性もあり、同時に発現した感染症は「急性腎障害」の交絡因子とも考えられた。
集中治療室での治療を伴う約 1 ヵ月の入院の後、患者はリハビリ、標準的な呼吸器及び運動器理学療法を受け（その他の特別な治療の報告なし）、治験責任医師から「全身健康状態低下」（治験薬投与開始から 85 日目）として報告された臓器機能障害、筋肉量の低下及びニューロパチーから約 2.5 ヵ月で回復した。治験薬の投与はこれらの事象の回復前に再開された。治験責任医師は患者は重度で全身性の感染症により、挿管によるバイタルパラメータの制御及び長期の入院が必要となったと報告したが、本事象に対する治療が理学療法のみであること、また本事象の回復前に治験薬の投与が再開されたことから、患者の集中治療室での挿管治療及び透析を含む長期入院は基礎疾患であるリンパ腫による可能性がより高いと考えられる。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: Black or African American	Country: BRA	Sex: F	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: DIABETES MELLITUS, GROIN PAIN, HYPERTENSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 358						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, AMOXICILLIN, CEFEPIME, CIPROFLOXACIN, CLAVULANATE POTASSIUM, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, ENOXAPARIN, FILGRASTIM, FUROSEMIDE, LOSARTAN, METAMIZOLE SODIUM, METFORMIN, NIFEDIPINE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, PROPRANOLOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ASTHENIA, HORDEOLUM, LUNG INFECTION, NEUTROPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 71	S/S	2/1	YES	Grade 4
肺感染	LUNG INFECTION	Day 71	S/S	4/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab の投与開始から約 2 ヵ月後に「発熱性好中球減少症」及び「肺感染」を発現し、入院した。胸郭 X 線の所見として右肺門部に非連続性の陰影が認められ、また好中球数減少がみられた。広域スペクトル抗生物質の静脈内投与及びコロニー刺激因子による治療を行い、患者は回復した。治験薬は休薬されたが、rituximab への措置は施されなかった。治験責任医師は治験薬と「発熱性好中球減少症」及び「肺感染」との因果関係を関連ありと判断し、治験依頼者はその意見に同意した。しかしながら、rituximab、基礎疾患である難治性の低悪性度リンパ腫及び合併症（糖尿病）治療のための metformin が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: ESP	Sex: M	Age: 8[redacted]		
Medical History [1]: ANAEMIA, ATRIAL FIBRILLATION, DIABETES MELLITUS, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, NEUTROPENIA, THROMBOCYTOPENIA						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 161						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, ATENOLOL, AUGMENTIN /00756801/, BEMIPARIN SODIUM, CIPROFLOXACIN, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DOXAZOSIN MESILATE, EZETIMIBE, FUROSEMIDE, HYDROCORTISONE SODIUM PHOSPHATE, IPRATROPIUM BROMIDE, METFORMIN, METHYLPREDNISOLONE, NEBU IPRASAL, NYSTATIN, ONDANSETRON, OXYGEN, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POTASSIUM CHLORIDE, SPIRONOLACTONE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ASTHENIA, DYSPHAGIA, HYPOKALAEMIA, NEUTROPENIA, RENAL FAILURE, RESPIRATORY FAILURE, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	LEFT BASAL PNEUMONY	Day 8	NS/NS	4/4	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：基礎疾患（低悪性度リンパ腫）の交絡因子があるため、治験薬と「肺炎」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007 [redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: PRT	Sex: F	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE, CARDIAC PACEMAKER INSERTION, CUSHING'S SYNDROME, DEPRESSION, GOITRE, HYPERTENSION, HYPOPHYSECTOMY, HYPOTHYROIDISM, HYSTERECTOMY, LUMBOSACRAL PLEXOPATHY, MENINGIOMA, PHOTOPSIA, POSTOPERATIVE HYPOPITUITARISM, TYPE 2 DIABETES MELLITUS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 339						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, AMIKACIN, AUGMENTIN /00756801/, AZITHROMYCIN, CEFTRIAXONE, CIPROFLOXACIN, ENOXAPARIN, FILGRASTIM, LEVOTHYROXINE SODIUM, LOPERAMIDE, MEROPENEM, NOREPINEPHRINE, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [4]: DIARRHOEA, GASTROENTERITIS, NEUTROPENIA, PHARYNGITIS, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 195	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 347	NS/NS	94/94	YES	Grade 2
肺炎	PNEUMONIA	Day 347	NS/NS	94/94	YES	Grade 3
敗血症	SEPSIS	Day 347	NS/NS	94/94	YES	Grade 4
敗血症	SEPSIS	Day 363	NS/NS	94/94	YES	Grade 4
敗血症性ショック	SEPTIC SCHOCK	Day 364	NS/NS	94/94	YES	Grade 4

治験依頼者の見解：「肺炎」（治験薬投与開始から 195 日目）と治験薬（盲検下のプラセボ）との因果関係に対し、治験責任医師の判断と同じく、基礎疾患、下垂体機能不全及び糖尿病の合併症の交絡因子があるため、関連なしと考えた。患者は高齢で、免疫不全による易感染性の増加が原因の可能性もあった。
また、12 ヵ月間の治験薬及び 5 ヵ月間の rituximab の投与後に「敗血症」（治験薬投与開始から 347 日目）及び二次発がんである結腸の新生物を発現した。併用薬としては胃痛の予防に omeprazole、発熱に augmentin、発熱性好中球減少症に filgrastim が投与されていた。患者には反復感染及びその他の悪性腫瘍の病歴はなく、消化管の炎症歴及びタバコ／アルコール乱用歴もなかった。悪性腫瘍の家族歴、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）、リンチ症候群、結腸直腸癌の病歴及び環境曝露歴は不明であった。
患者には腹部痛、嘔吐、脱水及び低体温が認められ、急性腹症の徴候はなかったが、CT スキャンにより左肺下葉の硬化、「肺炎」（治験薬投与開始から 347 日目）及び「胸水」が認められた。血液及び胸水培養の結果は陰性であった。抗生物質と norepinephrine を含む治療が行われた。「敗血症」及び「肺炎」は 2 週間後に回復した。しかし、退院から 3 日後に患者は二度目の「敗血症」（治験薬投与開始から 363 日目）を発現し、その後「敗血症性ショック」となった。血液、胸水及び尿培養は陰性であった。抗生物質療法によって 3 日後に「敗血症性ショック」は回復した。腹部痛及び下痢のため、感染部位は腸と考えられた。また、腹部 CT スキャンの結果、横行結腸と胃の肥厚、肝角部の潰瘍を伴う周辺浸潤、腹水及び胸水がみられたが、腹膜に結節はほとんどなく、細胞診では腺癌の所見は認められなかった。二次発がん診断時、基礎疾患は部分寛解であった。腹膜への腺癌の転移のため、外科的治療は行われなかった。結腸閉塞のため、結腸人工肛門が設置された。患者の臨床状態は多臓器不全を伴って悪化し、二次発がんの診断から 6 週間後、患者は多臓器不全（腎不全及び呼吸器不全を伴う敗血症）及び二次発がんである結腸の新生物により死亡した。剖検は行われなかった。二回目の「敗血症」及び「胸水」は回復したと考えられた。治験責任医師は「敗血症性ショック」及び「胸水」は腸の二次発がんに起因すると判断した。二次発がんの原因は不明で、結腸癌の局在及び組織型に関する情報も不明であった。
治験責任医師は「敗血症」（治験薬投与開始から 347 日目）、「胸水」、「肺炎」（治験薬投与開始から 347 日目）、「敗血症」（治験薬投与開始から 363 日目）、「敗血症性ショック」及び二次発がんである結腸の新生物と治験薬との因果関係は関連なしと考えた。基礎疾患及び高齢は結腸の新生物のリスク因子である。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: ITA	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: MITRAL VALVE PROLAPSE, VENTRICULAR ARRHYTHMIA						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 339						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AMBROXOL HYDROCHLORIDE, BACTRIM, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, CEFTRIAXONE, CHLORPHENAMINE, ENOXAPARIN SODIUM, FILGRASTIM, FLUCONAZOLE, FUSAFUNGINE, HOMEOPATHIC PREPARATION, HYDROCORTISONE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, METOCLOPRAMIDE, NYSTATIN, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, DIARRHOEA, DYSPNOEA, ERYTHEMA, INFLUENZA, INFLUENZA LIKE ILLNESS, MALAISE, NAUSEA, NEUTROPENIA, NON-CARDIAC CHEST PAIN, OCULAR HYPERAEMIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
大腿骨骨折	FRACTUR LEFT FEMUR	Day 338	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：偶発的な転倒の交絡因子があるため、治験薬と「大腿骨骨折」との因果関係は関連なしと考えられる。高齢女性の閉経後の状態もリスク因子である。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: CONGESTIVE CARDIOMYOPATHY, DIABETES MELLITUS, ELECTROCARDIOGRAM REPOLARISATION ABNORMALITY, HEPATITIS A, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, HYPERTENSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 94						
Concomitant Medication [3]: ATROPINE, BACTRIM, CHLORPHENAMINE, DIAZEPAM, ENALAPRIL, ENOXAPARIN SODIUM, EZETIMIBE, FENTANYL, FILGRASTIM, INSULIN, LEVOFLOXACIN, METFORMIN, PANADEINE CO, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, PREDNISONE, VALACICLOVIR						
Non-Serious Adverse Event [4]: ASTHENIA, CANCER PAIN, DIABETES MELLITUS, FLANK PAIN, NEUTROPENIA, PLEURAL EFFUSION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
胸水	LEFT PLEURAL EFFUSION	Day 110	NS/NS	94/94	YES	Grade 2
治験依頼者の見解：基礎疾患である低悪性度リンパ腫の交絡因子があるため、治験薬（盲検下のプラセボ）と「胸水」との因果関係は関連なしと考えられる。左軟部肋間組織の生検により病勢進行が確認された。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 320						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CHLORPHENAMINE, LEVOFLOXACIN, PARACETAMOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ASTHENIA, BONE CONTUSION, CONSTIPATION, INFLUENZA LIKE ILLNESS, NAUSEA, PHARYNGITIS, RETINAL DETACHMENT, SKIN LESION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
外傷性骨折	BROKEN ELBOW ACCIDENTAL	Day 112	NS/NS	4/4	YES	Grade 4
網膜剥離	RETINAL DETACHMENT	Day 321	NS/NS	6/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は 4 サイクルの治験薬（盲検下のプラセボ）及び rituximab の投与後に転倒による「外傷性骨折」を発現して入院し、外科手術が施された。治験薬は休薬された。患者は回復した。偶発的な転倒のため、治験薬と「外傷性骨折」との因果関係は関連なしと考えられる。 また、治験薬と「網膜剥離」との因果関係に対しては、治験責任医師の判断に基づき、偶発的な傷害の交絡因子があるため関連なしと考えられる。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: ADJUSTMENT DISORDER WITH DEPRESSED MOOD, ANXIETY, CARDIAC PACEMAKER INSERTION, HYPERTENSION, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, SINUS NODE DYSFUNCTION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 393						
Concomitant Medication [3]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, BACTRIM, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, BISOPROLOL FUMARATE, CHLORPHENAMINE MALEATE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, FOLIC ACID, FONDAPARINUX, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, HERBAL PREPARATION, IMMUNOGLOBULINS, LEVODROPROPIZINE, LEVOFLOXACIN, LORAZEPAM, METFORMIN HYDROCHLORIDE, METHYLPREDNISOLONE, NIFEDIPINE, OMEPRAZOLE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, POTASSIUM CANRENOATE, PREDNISONE, RAMIPRIL, RANITIDINE, SALBUTAMOL SULFATE, SERTRALINE, TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ASTHENIA, ATRIAL FIBRILLATION, BACK PAIN, COUGH, HYDRONEPHROSIS, IMMUNOGLOBULINS DECREASED, NASOPHARYNGITIS, NEUTROPENIA, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	Day 368	NS/NS	1/94	YES	Grade 2
心房粗動	ATRIAL FLUTTER	Day 368	NS/NS	1/94	YES	Grade 2
治験依頼者の見解：治験薬と「心房細動」及び「心房粗動」との因果関係は、高齢及び心臓の病歴の交絡因子があるため関連なしと考えられる。患者は心房細動、洞不全症候群及び最も一般的な心房細動の要因である動脈性高血圧の既往を有していた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, CHOLECYSTECTOMY, DEPRESSION, GASTRITIS, HYPERTENSION, INSOMNIA, LUNG LOBECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 22						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, BACTRIM, CHLORPHENAMINE MALEATE, INVERT SUGAR, MACROGOL, METHYLPREDNISOLONE, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, RANITIDINE, SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, DEHYDRATION, DIARRHOEA, RASH						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
糞塊	COPROSTASIS	Day 40	NS/NS	4/94	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：治験薬と「糞塊」との因果関係は、高齢及び脱水状態の交絡因子があるため関連なしと考えられる。患者には macrogol が併用薬として投与されており、以前又はこの時期に便秘であったことが示唆される。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: White	Country: DEU	Sex: M	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: HYPERTENSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 21						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CANDESARTAN, DIMETINDENE MALEATE, IBUPROFEN, MAGNESIUM, METOPROLOL, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, SPIRONOLACTONE, TORASEMIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: MUSCLE SPASMS, PAIN, TUMOUR LYSIS SYNDROME						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
呼吸困難	DYSPNEA	Day 6	NS/NS	1/1	YES	Grade 2
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 6	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
呼吸困難	DYSPNEA	Day 15	NS/NS	1/1	YES	Grade 2
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 15	NS/NS	6/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「胸水」（治験薬投与開始から 6 日目）、「呼吸困難」（治験薬投与開始から 6 日目）、「胸水」（治験薬投与開始から 15 日目）及び「呼吸困難」（治験薬投与開始から 15 日目）との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連なしと考えられる。基礎疾患である再発／難治性の低悪性度リンパ腫が原因の可能性があった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: FRA	Sex: M	Age: 8[redacted]		
Medical History [1]: CATARACT OPERATION, DIVERTICULUM, DUODENAL ULCER HAEMORRHAGE, HELICOBACTER INFECTION, HIATUS HERNIA, LARGE INTESTINAL POLYPECTOMY, LIMB OPERATION, PHLEBECTOMY, SPINAL FRACTURE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 203						
Concomitant Medication [3]: ACETYLLEUCINE, BACTRIM, BETAHISTINE HYDROCHLORIDE, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DOMPERIDONE, EUCREAS, FILGRASTIM, METHYLPREDNISOLONE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, SODIUM ALGINATE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISCOMFORT, DYSPEPSIA, HYPERGLYCAEMIA, NASAL OBSTRUCTION, NEUTROPENIA, TRAUMATIC FRACTURE, VERTIGO, VERTIGO POSITIONAL, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
回転性めまい	ACUTE VERTIGINOUS SYNDROM	Day 29	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「回転性めまい」との因果関係は、高血糖の交絡因子があるため、関連なしと考えられる。患者は治験薬投与開始前に同様の事象を発現していた。治験薬に対する措置は施されなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide		Race: White	Country: FRA	Sex: M	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: ANAEMIA, BIPOLAR DISORDER, COLITIS ULCERATIVE, INTENTION TREMOR, INTESTINAL POLYP, MENINGIOMA						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 79						
Concomitant Medication [3]: AMOXICILLIN, CARBOCISTEINE, CETIRIZINE, CIPROFLOXACIN, CLAVULANIC ACID, CLOTIAZEPAM, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, FILGRASTIM, IBUPROFEN, METHYLPREDNISOLONE, NEFOPAM, OFLOXACIN, PANADEINE CO, PARACETAMOL, PIPERACILLIN, PREDNISOLONE, PRISTINAMYCIN, TAZOBACTAM, VALPROATE SEMISODIUM, VENLAFAXINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: DERMATITIS ACNEIFORM, DRUG HYPERSENSITIVITY, HYPERTHERMIA, LEUKOPENIA, MUSCLE SPASMS, NEUTROPENIA, PERIORBITAL OEDEMA, SERONEGATIVE ARTHRITIS, URINARY TRACT INFECTION, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
血清反応陰性関節炎	REMITING SERONEGATIVE SYMETRICAL SYNOVITIS WITH PITTING OEDEMA	Day 5	NS/NS	4/4	YES	Grade 2
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 46	S/NS	4/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：「血清反応陰性関節炎」と治験薬（盲検下のレナリドミド）との因果関係は、基礎疾患の交絡因子があるため関連なしと考えられる。本事象は血液腫瘍（骨髄異形成症候群、白血病、リンパ腫）及び固形腫瘍などと関連している可能性がある。高齢及び性別（男性）も交絡因子である。 また、「発熱性好中球減少症」と治験薬との因果関係は、時間的関係から関連する可能性が示唆された。しかしながら、ステージ IV リンパ腫の基礎疾患が原因の可能性もあった。治験薬は休薬され、広域スペクトル抗生物質による治療が開始された。回復後に治験薬は減量して投与が再開され、その後、事象は再発しなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]					
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BEL	Sex: M	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN, ARTHRALGIA, CONSTIPATION, HAEMORRHOID OPERATION, HEADACHE, MUSCLE SPASMS, TINNITUS					
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 98					
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALIZAPRIDE, ALIZAPRIDE HYDROCHLORIDE, ALLOPURINOL, BACTRIM, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DOMPERIDONE, ENOXAPARIN SODIUM, ETILEFRINE HYDROCHLORIDE, FENTANYL, FUROSEMIDE, HEPAGRISEVIT FORTE-N /01079901/, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, IBUPROFEN, KETOROLAC TROMETHAMINE, LEVOCETIRIZINE, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, MOVICOL, PARACETAMOL, PARAFFIN, PARAFFIN, LIQUID, PRAZEPAM, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, REPARIL-GEL N, SODIUM BICARBONATE, UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE					
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN UPPER, ANAEMIA, ANXIETY, ARTHRALGIA, BACK PAIN, CHILLS, DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, DYSPNOEA, FATIGUE, GASTRIC DISORDER, HYPOTENSION, INFUSION RELATED REACTION, MUSCULOSKELETAL PAIN, NAUSEA, NON-CARDIAC CHEST PAIN, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, PYREXIA, VOMITING					

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
腫瘍フレア	TUMOR FLARE SYNDROME	Day 5	S/NS	4/1	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab の投与開始後のサイクル 1 の 5 日目に「腫瘍フレア」を発現した。併用薬は腫瘍崩壊症候群予防の allopurinol、リンパ腫に対する methylprednisolone、アレルギー反応予防の levocetirizine、注入に伴う反応予防の methylprednisolone が投与されていた。発熱、悪心、嘔吐及び腹部痛がみられたが、発疹はなく、CT スキャンによりリンパ節サイズの増大が認められ、グレード 3 の「腫瘍フレア」と診断された。治験薬は休薬されたが rituximab に対する措置は施されなかった。本事象に対して ketorolac tromethamine、下肢の浮腫に対する furosemide、貧血に対する赤血球輸血による治療、悪心と便秘に対する対症療法が行われた。本事象は 9 日後に回復し、治験薬の投与は再開された。当該患者では以前の腫瘍フレア歴、検査結果（ベースライン時の白血球、絶対好中球、乳酸脱水素酵素［LDH］、ヘモグロビン、電解質、CT スキャン）、臨床詳細（肝臓／脾臓の圧痛）、リンパ節の場所と性状、治験薬投与開始時の病期及び再投与の情報は得られなかった。治験責任医師は「腫瘍フレア」と治験薬の因果関係は関連あり、rituximab とは関連なしと考えた。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: BEL	Sex: M	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: CHOLECYSTECTOMY, HIP ARTHROPLASTY, OSTEOARTHRITIS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, APIXABAN, AUGMENTIN /00756801/, CEFUROXIME, LEVOCETIRIZINE, METHYLPREDNISOLONE, METRONIDAZOLE, NADROPARIN CALCIUM, OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT, PARACETAMOL, PIRITRAMIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: APHTHOUS ULCER, DEEP VEIN THROMBOSIS, DIARRHOEA, OEDEMA PERIPHERAL, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
虫垂炎	APPENDICITIS	Day 127	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
肺塞栓症	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM	Day 205	S/NS	4/94	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：「虫垂炎」と治験薬（盲検下のプラセボ）との因果関係は関連なしと考えられる。治験薬と rituximab への措置は施されなかった。患者は本事象発現時に好中球数減少はみられず、再発性感染症の病歴、骨髄浸潤、移植歴もしくは放射線治療歴もなく、感染症予防も行っていなかった。また、「肺塞栓症」と治験薬との因果関係は関連がある可能性が考えられた。基礎疾患による可能性も考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007 [redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: BEL	Sex: M	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, ATRIAL FIBRILLATION, CHOLELITHIASIS, COUGH, DYSPNOEA, DYSPNOEA EXERTIONAL, HEPATIC CYST, HEPATITIS B, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, HYPERHIDROSIS, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, INGUINAL HERNIA REPAIR, INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION, LYMPHADENOPATHY, MYALGIA, OBESITY, PALPITATIONS, POLYNEUROPATHY, POST-TRAUMATIC NECK SYNDROME, PSORIASIS, RESPIRATORY DISORDER, SINUS TACHYCARDIA, SLEEP APNOEA SYNDROME, SYNCOPE, TOXOPLASMOSIS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, UPPER LIMB FRACTURE				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 114				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE, ATORVASTATIN CALCIUM, BACTRIM, BEFACT /01525301/, BISOPROLOL FUMARATE, BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE, CEFTRIAXONE, CLARITHROMYCIN, DIHYDROCODEINE BITARTRATE, DOMPERIDONE, DUOVENT, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, LORAZEPAM, MAGNESIUM, MANNITOL, METFORMIN HYDROCHLORIDE, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, MINERALS NOS W/VITAMINS NOS, MOMETASONE FUROATE, MOVICOL, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT, OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, PEGFILGRASTIM, PIP/TAZO, PRILOCAINE HYDROCHLORIDE, TICAGRELOR, VITAPANTOL				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, ANAEMIA, CONSTIPATION, COUGH, DECREASED APPETITE, DRY SKIN, DYSPEPSIA, EPISTAXIS, FATIGUE, HAEMATOMA, INFUSION RELATED REACTION, INSOMNIA, MYALGIA, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, PALPITATIONS, PYREXIA, STOMATITIS, VERTIGO				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 33	NS/NS	1/1	YES	Grade 2
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	Day 70	NS/NS	1/1	NO	Grade 3
失神	SYNCOPE	Day 70	NS/NS	1/1	NO	Grade 3

治験依頼者の見解：「肺炎」と治験薬（盲検下のプラセボ）との因果関係は、免疫不全による易感染性の増加を伴う基礎疾患の交絡因子があるため、関連なしと考えられる。
また、治験薬と「心房細動」及びそれに起因する「失神」との因果関係も関連なしと考えられた。

Patient ID: CGNCC5013NHL007 [redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: BEL	Sex: M	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN, ATRIAL FIBRILLATION, CARDIOMYOPATHY, DEHYDRATION, DYSPNOEA EXERTIONAL, ECZEMA, EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION, FATIGUE, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HERPES ZOSTER DISSEMINATED, INSOMNIA, LYMPHOEDEMA, SECONDARY ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY, SLEEP APNOEA SYNDROME, URINARY TRACT DISORDER				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 346				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALIZAPRIDE, ALLOPURINOL, AUGMENTIN /00756801/, BACTRIM, CEFTRIAXONE SODIUM, COLECALCIFEROL, ENOXAPARIN SODIUM, LISINOPRIL, MACROGOL 4000, METHYLPREDNISOLONE, NEBIVOLOL, OTHER OPHTHALMOLOGICALS, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, POTASSIUM PERMANGANATE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, UREA, WARFARIN SODIUM				
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL WALL HAEMATOMA, ALOPECIA, BURSITIS, CHILLS, CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE, CONSTIPATION, COUGH, DECREASED APPETITE, DRY SKIN, DYSPEPSIA, DYSPNOEA EXERTIONAL, ECCHYMOSIS, EPISTAXIS, ERECTILE DYSFUNCTION, ERYSIPELAS, EYE PRURITUS, FALL, FATIGUE, HAEMATOMA, HEADACHE, HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA, HYPOTENSION, INFLAMMATION, INFLUENZA, INTRAOCULAR HAEMATOMA, MALAISE, MYALGIA, NAUSEA, NECK PAIN, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PAINFUL RESPIRATION, PRODUCTIVE COUGH, PRURITUS, PYREXIA, RASH ERYTHEMATOUS, RASH MACULO-PAPULAR, SKIN PAPILLOMA, SKIN SWELLING, TOOTH LOSS, TOOTHACHE, VERTIGO, VISUAL IMPAIRMENT, VOMITING, WEIGHT DECREASED				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺塞栓症	PUMONARY EMBOLISM (BILATERAL)	Day 22	S/NS	1/4	YES	Grade 3
気道感染	RESPIRATORY INFECTION	Day 22	NS/NS	1/1	YES	Grade 2

治験依頼者の見解：治験薬と「気道感染」及び「肺塞栓症」との因果関係は、基礎疾患の交絡因子があるため、関連なしと考えられる。合併症である心房細動は「肺塞栓症」の交絡因子であった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: BEL	Sex: F	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: ABDOMINAL OPERATION, COLITIS, DRUG HYPERSENSITIVITY, GASTRIC ULCER, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HERPES ZOSTER, INSOMNIA, MYALGIA, OSTEOARTHRITIS, PRURITUS, SYNCOPE, TOBACCO USER, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION, VARICOSE VEIN OPERATION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 357						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, ASASANTIN, ATORVASTATIN CALCIUM, BENZOYL PEROXIDE, CLEMASTINE FUMARATE, CLINDAMYCIN, CLONAZEPAM, DERMALEX, DIMETINDENE MALEATE, DIPROSPAN /00582101/, DOMPERIDONE, ENOXAPARIN SODIUM, FLUTICASONE PROPIONATE, LORMETAZEPAM, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, PANTOPRAZOLE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, RAMIPRIL, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, SODIUM CHLORIDE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, VARENICLINE TARTRATE, VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISCOMFORT, ABDOMINAL PAIN UPPER, ACNE, ARTHROPOD BITE, AXILLARY PAIN, BACK PAIN, BREAST NECROSIS, BREAST PAIN, CARTILAGE INJURY, CATHETER SITE PAIN, CHILLS, CONSTIPATION, COUGH, DEPRESSED MOOD, DIARRHOEA, DRY SKIN, DYSPNOEA, EYE PAIN, FATIGUE, FOOT DEFORMITY, GASTRITIS, GASTROINTESTINAL DISORDER, GROIN PAIN, HEADACHE, HYPERAESTHESIA, INSOMNIA, LACRIMATION INCREASED, LIP OEDEMA, LIPOMA OF BREAST, MALAISE, MENISCUS INJURY, MUSCLE SPASMS, MUSCULOSKELETAL PAIN, NAUSEA, NEUTROPENIA, NIGHT SWEATS, PAIN IN EXTREMITY, PALPITATIONS, PARAESTHESIA ORAL, PERIPHERAL SWELLING, PROCEDURAL PAIN, PROCTALGIA, PRURITUS, PRURITUS GENERALISED, RASH PRURITIC, RASH PUSTULAR, RESTLESS LEGS SYNDROME, SINUSITIS, TINNITUS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VERTIGO						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
脳血管発作	CEREBRO VASCULAIR ACCIDENT	Day 138	S/NS	4/1	YES	Grade 3
胆石症	CHOLELITHIASIS	Day 168	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：「脳血管発作」と治験薬（盲検下のプラセボ）との因果関係は、時間的関係から関連する可能性が示唆されたが、基礎疾患と 30 年間の喫煙歴、脳血管造影 CT スキャンにより発見された高度の狭窄症及び高血圧に対する ramipril の併用が原因の可能性もあった。特記事項として、本事象発現時点で血栓塞栓症予防のため acetylsalicylic acid が投与されていた。血栓塞栓症予防のため enoxaparin sodium、acetylsalicylic acid、心血管イベント予防のため atorvastatin calcium を含む治療が行われた。また、「胆石症」と治験薬との因果関係は、本事象の特性を考慮して関連なしと考えられた。患者の肥満（Body Mass Index［BMI］39）は本事象の重要な交絡因子である。なお、患者は胆嚢摘出術を受け回復した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: ITA	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: HEADACHE, HYPERTENSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 364						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, BACTRIM, BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, CHLORPHENAMINE MALEATE, EPINEPHRINE, ETORICOXIB, FERROGLYCINE SULFATE COMPLEX, FILGRASTIM, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, ITRACONAZOLE, LEVODROPROPIZINE, LEVOFLOXACIN, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, MINERALS NOS W/VITAMINS NOS, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PREDNISONE, RAMIPRIL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, ARTHRALGIA, ASTHENIA, BACTERIAL INFECTION, CHILLS, CONSTIPATION, COUGH, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, INFUSION RELATED REACTION, LEUKOPENIA, LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL, NAUSEA, NEUTROPENIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VIRAL INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
アナフィラキシーショック	ANAPHYLACTIC SHOCK	Day 22	NS/S	1/6	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「アナフィラキシーショック」との因果関係は、rituximab の交絡因子があるため関連なしと考えられる。特記事項として、患者は rituximab 投与後に「アナフィラキシーショック」を発現し同日に回復した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: TUR	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 333						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, CETIRIZINE HYDROCHLORIDE, COMBIVENT, DEFLAZACORT, FILGRASTIM, GRANISETRON HYDROCHLORIDE, LEVOFLOXACIN, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, PARACETAMOL, PEDIACARE COUGH-COLD, PHENIRAMINE MALEATE, RANITIDINE HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD BILIRUBIN INCREASED, COUGH, DERMATITIS ALLERGIC, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, PNEUMONIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
皮膚有棘細胞癌	ACANTHOLYTIC TYPE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA (BRIDGE OF NOSE)	Day 271	NS/NS	1/94	NO	
治験依頼者の見解：この患者は、9ヵ月間の治験薬（盲検下のレナリドミド）及びrituximabの投与後に「皮膚有棘細胞癌」を発現した。前治療は6サイクルのR-CHOP（rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone）及び2サイクルのrituximabであった。患者の鼻の腫瘤が急速に大きくなり、確定診断のため生検が行われた結果、組織学的に表皮に棘融解部位を伴う乳頭腫過形成が認められ、表皮は不全角化によって密な角質層で覆われていた。治験薬は休薬されたが、rituximabに対する措置は施されなかった。報告時点では本事象は継続していた。本事象発現から2ヵ月後に治験薬の投与は完了し、4ヵ月後に基礎疾患の病勢進行が認められた。患者には関連する病歴、悪性腫瘍歴（個人／家族）、環境曝露歴、赤道近く又は高い標高での生活歴、日光への過敏性を引き起こす薬剤、抗生物質、ホルモン又は抗うつ薬の使用歴、ヒ素、コールタール、クレオソートへの曝露歴、タバコ又はアルコールの乱用歴及び皮膚疾患歴はなかった。治験責任医師は「皮膚有棘細胞癌」と治験薬及びrituximabとの因果関係は関連なしと判断した。患者の既知のリスク因子としては、職業曝露（園芸時の日光曝露）、白色皮膚であること、その他に高齢及び進行した再発／難治性のリンパ腫の基礎疾患が原因の可能性があった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: TUR	Sex: M	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 175						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, AUGMENTIN /00756801/, FILGRASTIM, LEVOFLOXACIN, METHYLPREDNISOLONE, PARACETAMOL, PHENIRAMINE MALEATE, RANITIDINE HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, NIGHT SWEATS, PYREXIA, TUMOUR FLARE, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 68	S/NS	4/1	NO	Grade 4
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 113	S/NS	2/4	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のレナリドミド）と「好中球減少症」（治験薬投与開始から 68 日目）及び「好中球減少症」（治験薬投与開始から 113 日目）との因果関係は関連する可能性が示唆される。基礎疾患である悪性腫瘍が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: ISR	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, BRONCHIECTASIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CORONARY ARTERY BYPASS, DIABETES MELLITUS, DYSLIPIDAEMIA, INTERVERTEBRAL DISC DISORDER, LYMPHOMA TRANSFORMATION, MITRAL VALVE INCOMPETENCE, MYOCARDIAL ISCHAEMIA, TOBACCO USER						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, AUGMENTIN /00756801/, AZITHROMYCIN, BETACAROTENE, CEFTRIAXONE, CILAZAPRIL, CIPROFLOXACIN, DOXYCYCLINE, FUROSEMIDE, HYDROCORTISONE, IBUPROFEN, IPRATROPIUM BROMIDE, LEVOTHYROXINE SODIUM, LORATADINE, METFORMIN, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, PARACETAMOL, PREDNISONE, SALBUTAMOL, SITAGLIPTIN PHOSPHATE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL DISCOMFORT, ABDOMINAL PAIN UPPER, BACK PAIN, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSPNOEA, FATIGUE, FUNGAL SKIN INFECTION, GASTROENTERITIS, HEADACHE, HYPOTHYROIDISM, INTERVERTEBRAL DISC DISORDER, LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION, PRURITUS GENERALISED, PYREXIA, RASH, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
慢性閉塞性肺疾患	COPD WORSENING	Day 19	NS/NS	4/4	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験責任医師は「慢性閉塞性肺疾患」と治験薬との因果関係は関連なしと考えた。患者は抗菌剤による治療後に回復したことから、本事象は感染性の「慢性閉塞性肺疾患」の悪化であることが示唆された。基礎疾患による免疫不全、慢性閉塞性肺疾患の病歴及び大量の喫煙が原因の可能性がある。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: ISR	Sex: F	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: FATIGUE, HYPOTENSION, MUSCLE SPASMS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 199						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CEFAZOLIN, CURCUMIN, FILGRASTIM, FUNGIDEXAN, GENTAMICIN, LORATADINE, MAGNESIUM W/VITAMINS NOS, PARACETAMOL, PIPERACILLIN, SODIUM CHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN, ALOPECIA, ANAEMIA, BACK PAIN, FATIGUE, FUNGAL SKIN INFECTION, HAEMORRHOIDS, INFLUENZA LIKE ILLNESS, MALAISE, MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN, NASAL HERPES, NEUTROPENIA, OROPHARYNGEAL PAIN						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 210	S/NS	94/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のレナリドミド）と「発熱性好中球減少症」との因果関係は時間的関係から関連する可能性がある。しかしながら、基礎疾患のリンパ腫が原因の可能性もあった。患者が治験参加の同意を撤回したため、治験薬の投与は再開されなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: POL	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: MENOPAUSE						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 148						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AZITHROMYCIN, CIPROFLOXACIN, CLEMASTINE FUMARATE, DROTAVERINE, FILGRASTIM, HYDROCORTISONE, IBUPROFEN, LIVER THERAPY, LIPOTROPICS, LOPERAMIDE, METAMIZOLE, METRONIDAZOLE, NUTRIENTS NOS, PARACETAMOL, SODIUM CHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, ASTHENIA, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, COUGH, DIARRHOEA, HEPATIC STEATOSIS, HYPOTENSION, INFUSION RELATED REACTION, PYREXIA, TUMOUR FLARE, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
貧血	ANEMIA	Day 8	S/S	4/4	YES	Grade 3
下痢	DIARRHEA	Day 20	S/S	4/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab の投与開始から 8 日目に「貧血」を発現して入院し、hydrocortisone 及び赤血球輸血の治療を受けた。治験薬は 1 週間休薬され、回復後に同用量で投与が再開された。治験薬と「貧血」との因果関係は時間的関係から関連する可能性があるが、基礎疾患である低悪性度リンパ腫及び rituximab が原因の可能性もあった。 また、20 日目には「下痢」を発現して再入院し、生理食塩水及び抗生物質予防投与の処置が行われた。治験薬は休薬されたが、rituximab への措置は施されなかった。10 日後に治験薬は減量して投与が再開された。報告時に患者は回復していたが、経過観察のため入院は継続された。治験依頼者は治験薬と「下痢」との因果関係は関連する可能性があると考える。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: POL	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: CHOLELITHIASIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, HYPERTENSION, LARGE INTESTINE POLYP, MENOPAUSE, RETINOPATHY, SPLENECTOMY, TINEA PEDIS, VENTRICULAR FIBRILLATION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 334						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMLODIPINE, BACTRIM, CLARITHROMYCIN, CLEMASTINE FUMARATE, ELECTROLYTES NOS, ESTAZOLAM, FENOTEROL HYDROBROMIDE, FUROSEMIDE, HYDROCORTISONE, MAGNESIUM SULFATE, METAMIZOLE SODIUM, ONDANSETRON, ORNITHINE ASPARTATE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POTASSIUM, POTASSIUM CHLORIDE, RAMIPRIL, SODIUM CHLORIDE, THEOPHYLLINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: DYSPNOEA, HYPERTRANSAMINASAEMIA, INFUSION RELATED REACTION, INITIAL INSOMNIA, NEUTROPENIA, PYREXIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 10	S/S	4/4	YES	Grade 2
注入に伴う反応	HYPERSENSITIVITY REACTION RELATED ON THE RITUXIMAB INFUSION	Day 22	NS/S	1/4	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：「発熱」と治験薬（盲検下のレナリドミド）の因果関係は、時間的関係から関連する可能性があるが、基礎疾患及び rituximab が原因の可能性もあった。「注入に伴う反応」と治験薬との因果関係は、rituximab の交絡因子があるため関連なしと考えられる。本事象は rituximab 注入後に発現し、再度投与した際にも発現した。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: CZE	Sex: F	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: APPENDICECTOMY, BLADDER REPAIR, CHEMICAL BURN, DEEP VEIN THROMBOSIS, GASTRITIS, GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED, GRANULOMA ANNULARE, HYPERTENSION, HYPERTONIC BLADDER, NEURODERMATITIS, OBESITY, PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE, PERIPHERAL VENOUS DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 350						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMBROXOL, AMIKACIN, BISULEPIN, CEFUROXIME SODIUM, DIOSMECTITE, DOXYCYCLINE, ENOXAPARIN, FUROSEMIDE, GLICLAZIDE, GRANISETRON HYDROCHLORIDE, HYDROCORTISONE ACETATE, LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE, LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE, MAGNOSOLV, METFORMIN, NADROPARIN CALCIUM, NEBIVOLOL, NIMESULIDE, NOREPINEPHRINE, PANADEINE CO, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, POTASSIUM, PRITORPLUS, RILMENIDINE, SPIRONOLACTONE, TROSPIUM CHLORIDE, VALACICLOVIR, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL PAIN UPPER, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSPEPSIA, HEADACHE, MUSCLE SPASMS, NEUROPATHY PERIPHERAL, NEUTROPENIA, PRURITUS, PYELONEPHRITIS ACUTE, SINUS TACHYCARDIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
急性腎盂腎炎	ACUTE PYELONEPHRITIS	Day 78	NS/NS	4/4	YES	Grade 3
急性腎障害	ACUTE RENAL INSUFFICIENCY	Day 81	NS/NS	4/4	YES	Grade 3
敗血症	SEPSIS	Day 81	NS/NS	4/4	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のレナリドミド）と「急性腎盂腎炎」、「敗血症」及び「急性腎障害」との因果関係は、基礎疾患である再発／難治性の低悪性度リンパ腫及び高齢患者の免疫不全に起因する易感染性の増加の交絡因子があるため、関連なしと考えられた。合併症である糖尿病もリスク因子である。報告時にはすべての事象が回復し、治験薬の投与が再開された。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: CZE	Sex: F	Age: 8[redacted]		
Medical History [1]: ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, BRONCHITIS CHRONIC, CHOLELITHIASIS, HEPATIC LESION, HEPATITIS B, HYPERLIPIDAEMIA, LUNG LOBECTOMY, OSTEOPOROSIS, PULMONARY FIBROSIS, SPONDYLOLISTHESIS, TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK, VARICOSE ULCERATION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: AUGMENTIN /00756801/, BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE, CAPIVEN, CEFTAZIDIME, CEFUROXIME AXETIL, CETIRIZINE HYDROCHLORIDE, EZETIMIBE, GENTAMICIN, LAMIVUDINE, METOPROLOL SUCCINATE, NITROFURANTOIN, PARACETAMOL, VINPOCETINE, VITOL /00404001/						
Non-Serious Adverse Event [4]: BRONCHIECTASIS, MUSCLE SPASMS, URINARY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
尿路感染	HOSPITALIZATION DUE TO UROINFECTION	Day 173	S/S	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のプラセボ）と「尿路感染」との因果関係は時間的関係から関連する可能性があるが、rituximab が原因の可能性もあり、高齢患者の免疫不全に起因する易感染性の増加も原因の可能性がある。広域スペクトル抗生物質治療が行われ、治験薬に対する措置は施されなかった。報告時に本事象は回復していた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: White	Country: CZE	Sex: M	Age: 7[redacted]	
Medical History [1]: CHOLECYSTECTOMY, HYPERGLYCAEMIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LIPOMA, PANCREATIC STEATOSIS, PROSTATOMEGALY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 217						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CETIRIZINE HYDROCHLORIDE, CLARITHROMYCIN, CODEINE PHOSPHATE, HYDROCORTISONE, IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL, MESOCAINE-D WITH EPINEPHRINE, METFORMIN, PARACETAMOL, TELMISARTAN, TRANEXAMIC ACID						
Non-Serious Adverse Event [4]: COUGH, DIARRHOEA, DYSPNOEA EXERTIONAL, EPISTAXIS, HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA, PARANASAL SINUS HAEMATOMA, SINUSITIS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
基底細胞癌	BASALIOMA ON NOSE	Day 29	NS/NS	1/1	YES	Grade 1
血尿	SUDDEN HEMATURIA	Day 230	NS/NS	94/94	YES	Grade 3
腎仙痛	RENAL COLIC	Day 230	NS/NS	94/94	NO	Grade 3
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	URETERAL TUMOR (LOW-GRADE UROTHELIAL CARCINOMA PTA NX MX)	Day 230	NS/NS	94/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のプラセボ）及び rituximab の投与開始から 29 日目に「基底細胞癌」を発現した。腫瘍の局所進行／再発がみられたため、切除された。組織学的検査レポートは提出されなかった。患者は回復し、治験薬に対する措置は施されなかった。治験責任医師は治験薬と「基底細胞癌」との因果関係は関連なしと考えた。治験薬に対する曝露が短かったこともこの判断を支持するものであり、高齢もリスク因子であった。 また、およそ 8 ヵ月間の治験薬及び rituximab の投与後に「腎盂および尿管の限局性移行上皮癌」を発現した。前治療は 6 サイクルの CHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone）、6 サイクルの FND（fludarabine、mitoxantrone、dexamethasone）及び rituximab であり、左背部に放射線治療も受けた。患者は左側の「腎仙痛」及び「血尿」が認められたことから、CT スキャンを実施し、左尿管全体の拡張が確認された。また、尿管鏡検査により左尿管の中央部に「腎盂および尿管の限局性移行上皮癌」が認められた。予備的な切除及び組織学的検査によって診断が確定した。「血尿」及び「腎仙痛」は回復し、「腎盂および尿管の限局性移行上皮癌」に対しては腎摘出術及び尿細管切除術が実施され、回復した。組織学的検査から低 Grade の尿路上皮癌であることが確認され、左尿管中央部の TNM 分類は pTa Nx Mx であった。本事象に対して治験薬の措置は施されなかった。既知のリスク因子として喫煙歴、高齢、並びに高血圧、糖尿病及び悪性腫瘍（基底細胞癌）の病歴があり、前治療の化学療法及び左背部への放射線療法も寄与している可能性があった。「腎仙痛」及び「血尿」は「腎盂および尿管の限局性移行上皮癌」の症状と考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: CZE	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: APPENDICITIS, GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED, GOUT, HEPATIC STEATOSIS, INGUINAL HERNIA, OBESITY, RENAL CYST, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, BISULEPIN HYDROCHLORIDE, CLOPIDOGREL BISULFATE, HYDROCORTISONE, MAGNESIUM SULFATE, PARACETAMOL, PAYNOCIL, PHENOXYMETHYLPENICILLIN						
Non-Serious Adverse Event [4]: COUGH, FATIGUE, PARAESTHESIA, PYREXIA, RHINITIS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
一過性脳虚血発作	TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	Day 134	S/NS	1/1	YES	Grade 1
治験依頼者の見解：治験薬と「一過性脳虚血発作」との因果関係は、時間的関係から関連する可能性があるが、基礎疾患、肥満及び高齢もリスク因子である。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: White	Country: CZE	Sex: F	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: APPENDICITIS, GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED, HERNIA REPAIR, HYPERURICAEMIA, THORACIC VERTEBRAL FRACTURE, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 329						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, BISULEPIN, CHLOROXINE, CINCHOCAINE, ESCIN, GLUCOCORTICOIDS, NADROPARIN, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, POTASSIUM CHLORIDE, SODIUM CHLORIDE, TRAMADOL, UNSPECIFIED HERBAL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, BONE PAIN, DIARRHOEA, DYSPNOEA, FATIGUE, HAEMORRHOIDS, RENAL VEIN THROMBOSIS, SKIN DISORDER, SYNOVIAL CYST, VERTIGO						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
出血性びらん性胃炎	HEMORHAGIC EROSIVE GASTRITIS	Day 133	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「出血性びらん性胃炎」との因果関係は、併用薬 acetylsalicylic acid の交絡因子があるため関連なしと考えられる。本事象に対して治験薬に対する措置は施されなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: White	Country: CZE	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: BRONCHIECTASIS, BRONCHITIS, GOITRE, SINUSITIS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 336						
Concomitant Medication [3]: ACETYLCYSTEINE, ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AMOXICILLIN, BISULEPIN, CEFUROXIME, CLARITHROMYCIN, FILGRASTIM, GLUCOCORTICOIDS, GUAIFENESIN, MAGNESIUM SULFATE, METAMIZOLE SODIUM, NADROPARIN, PARACETAMOL, TRAMADOL						
Non-Serious Adverse Event [4]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ATYPICAL PNEUMONIA, BENIGN LUNG NEOPLASM, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, NEUTROPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VIRAL INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
脊椎痛	VERTEBROGENIC ALGIC SYNDROME OF LUMBAL SPINE	Day 21	NS/NS	1/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab の投与開始から約 3 週間後、「脊椎痛」を発現し入院した。guaifenesin、metamizole sodium、magnesium sulfate、tramadol を含む治療が行われた。治験薬に対する措置は施されなかった。患者は 1 週間で後遺症を伴い回復した。治験薬と「脊椎痛」との因果関係は、基礎疾患との関連を考慮し、関連なしと考えられる。高齢は交絡因子である。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: CHN	Sex: F	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: HEPATIC STEATOSIS, RENAL CYST, UTERINE OPERATION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 336						
Concomitant Medication [3]: ACICLOVIR, AMBROXOL HYDROCHLORIDE, ASCORBIC ACID, CALAMINE, CEFTIZOXIME SODIUM, DIAMMONIUM GLYCYRRHIZINATE, ERYTHROMYCIN, FUROSEMIDE, GLYCEROL, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, HEPARIN SODIUM, HERBAL EXTRACT NOS, HERBAL PREPARATION, INDOMETACIN, MONTMORILLONITE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PENCICLOVIR, POTASSIUM CHLORIDE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, VITAMIN B12 NOS						
Non-Serious Adverse Event [4]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED, CONSTIPATION, GASTROENTERITIS, GENITAL HERPES, LEUKOPENIA, MALAISE, NEUTROPENIA, PERIPHERAL SWELLING, RASH, RASH PRURITIC, SKIN EXFOLIATION, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URINARY TRACT INFECTION, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
胃腸炎	ACUTE GASTROENTERITIS	Day 129	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のレナリドミド）と「胃腸炎」との因果関係は、基礎疾患である低悪性度リンパ腫に起因する免疫不全の交絡因子があるため関連なしと考えられる。治験責任医師は「胃腸炎」の原因を汚染された食物／飲料を摂取したためと特定した。患者は ceftizoxime sodium、輸液及び支持療法で 5 日後に回復した。治験薬の投与は再開され、有害事象は再発しなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: CHN	Sex: M	Age: 7[redacted]		
Medical History [1]: HERNIA REPAIR, PROSTATIC OPERATION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 340						
Concomitant Medication [3]: ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ALPROSTADIL, AMINO ACIDS NOS W/DEXTRAN, BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE, CALAMINE, CALCIUM CARBONATE, CEFACLOR, CEFUROXIME SODIUM, COBAMAMIDE, DEOXYRIBONUCLEIC ACID SODIUM, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DEZOCINE, ESCIN, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, HEPARIN CALCIUM, HERBAL PREPARATION, INDOMETACIN, LACSPAN, NALMEFENE HYDROCHLORIDE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, RECOMBINANT HUMAN THROMBOPOIETIN, SODIUM BICARBONATE, SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD BILIRUBIN INCREASED, BLOOD GLUCOSE INCREASED, HYPERGLYCAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, LEUKOPENIA, LUNG INFECTION, NEUTROPENIA, RASH, RASH MACULO-PAPULAR, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
下肢骨折	THE RIGHT TIBIOFIBULA FRACTURES	Day 357	NS/NS	94/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「下肢骨折」との因果関係は、基礎疾患との交絡因子があるため関連なしと考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: Asian	Country: CHN	Sex: M	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 132						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CELECOXIB, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, FUROSEMIDE, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, LANSOPRAZOLE, SODIUM BICARBONATE						
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD ALBUMIN DECREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD URIC ACID INCREASED, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PROTEIN TOTAL DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
限局性浮腫	EDEMA ABDOMEN	Day 129	/	1/94	YES	Grade 2
末梢性浮腫	EDEMA BOTH LEGS	Day 129	/	1/94	YES	Grade 2
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のプラセボ）と「限局性浮腫」及び「末梢性浮腫」との因果関係は、基礎疾患であるリンパ腫の交絡因子があるため関連なしと考えられた。患者は別の病院に入院したため追加情報は得られず、また、患者はさらなる治療、検査を受ける意思を示さなかった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: Asian	Country: CHN	Sex: F	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: BACK PAIN, DEPRESSION, THYROID MASS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 331						
Concomitant Medication [3]: AMBROXOL HYDROCHLORIDE, AMIKACIN, AZITHROMYCIN, BUDESONIDE, CEFOXITIN, CEFUROXIME AXETIL, CLARITHROMYCIN, DEXAMETHASONE, DIPROPHYLLINE, ESOMEPRAZOLE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, ESOMEPRAZOLE SODIUM, GLYCYRRHIZA GLABRA, GUAIFENESIN, HERBAL EXTRACT NOS, IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL, LEVOFLOXACIN, METHOXYPHENAMINE, MONTELUKAST SODIUM, MOXIFLOXACIN, OLANZAPINE, OMEPRAZOLE, PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM /01606301/, PIRENOXINE, PROMETHAZINE, PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE, PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE, SERTRALINE HYDROCHLORIDE, UNSPECIFIED HERBAL, UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE, UNSPECIFIED TRADITIONAL MEDICINE, VANCOMYCIN, VORICONAZOLE						
Non-Serious Adverse Event [4]: CATARACT, MOUTH ULCERATION, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
肺感染	PULMONARY INFECTION	Day 254	S/NS	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬（盲検下のプラセボ）と「肺感染」との因果関係は時間的関係から関連する可能性があるが、基礎疾患及び rituximab が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: CHN	Sex: F	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: DIABETES MELLITUS, HERPES ZOSTER						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 360						
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, CEFDINIR, CIMETIDINE, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, HERBAL PREPARATION, INSULIN ASPART, INSULIN GLARGINE, METFORMIN, METHYLPREDNISOLONE, PIPERACILLIN W/SULBACTAM, SPLEEN, TINIDAZOLE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, DIZZINESS, GINGIVITIS, HYPERHIDROSIS, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PNEUMONIA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 262	S/NS	4/94	YES	Grade 4
治験依頼者の見解：治験薬と「好中球減少症」との因果関係は関連する可能性があるが、基礎疾患が原因の可能性もあった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo		Race: Asian	Country: CHN	Sex: F	Age: 5[redacted]	
Medical History [1]: DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION, HYPOPROTEINAEMIA, HYSTERECTOMY, IMMUNOGLOBULINS DECREASED, OOPHORECTOMY						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 229						
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLATE LYSINE, ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, CELECOXIB, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, ENTECAVIR, GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE, GLUTATHIONE, ISOSORBIDE MONONITRATE, MORPHINE, MOXIFLOXACIN, MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, ROSUVASTATIN, SODIUM BICARBONATE						
Non-Serious Adverse Event [4]: BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, IMMUNOGLOBULINS DECREASED, LUNG INFECTION, PYREXIA, SALIVARY GLAND PAIN, SYNOVITIS						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 131	S/S	1/94	YES	Grade 2
上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	Day 154	S/NS	1/94	YES	Grade 3
末梢動脈閉塞性疾患	LEFT LOWER EXTREMITY ARTERIOSCLEROSIS OCCLUSION	Day 165	NS/NS	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のプラセボ）及び rituximab の投与開始から 4 ヵ月後に、胸痛及び呼吸困難で入院し、CT スキャンが同日に実施され、右側に「胸水」及び呼吸器感染を確認した。そのため「胸水」は感染由来であると考えられた。moxifloxacin 及び胸腔ドレナージにより改善した。なお、患者は 2 ヵ月間右耳下腺部に痛みを感じており、morphine で治療されていた。治験薬の投与は継続された。 その約 2 週間後に患者は「末梢動脈閉塞性疾患」を発現して入院し、動脈形成術を受けた。左下肢痛、手術及び生検部位からの出血はなくバイタルサインも安定していた。「末梢動脈閉塞性疾患」は回復したと考えられ、退院した。 治験責任医師は「胸水」及び「上気道感染」と治験薬との因果関係は関連ありと考えた。Rituximab 及び免疫抑制を呈する基礎疾患が「胸水」及び「上気道感染」の原因である可能性があり、また、糖尿病及び長期の高血圧の病歴は血管のリスク因子である。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: CHN	Sex: M	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: DIABETES MELLITUS, HYPERLIPIDAEMIA						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 364						
Concomitant Medication [3]: ACARBOSE, ACETYLCYSTEINE, ALLOPURINOL, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, GLUCO-CALCIUM, GLUTATHIONE, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, INSULIN HUMAN, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PREDNISOLONE ACETATE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, SMZ-SD-TMP, SODIUM BICARBONATE, UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, HYPERTENSION, LUNG INFECTION, NEUTROPENIA, RASH GENERALISED, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
急性肺損傷	DRUG INDUCED LUNG INJURY	Day 83	S/S	4/6	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：この患者は治験薬（盲検下のレナリドミド）及び rituximab の投与開始から約 2.5 ヵ月後に「急性肺損傷」を発現した。臨床症状は咳嗽及び喀出であり、CT スキャンにより両側肺に以前の像と比較して曖昧なパッチ状の陰影の増大が認められ、感染の可能性が考えられた。治験薬は休薬され、「急性肺損傷」に対して別の病院で methylprednisolone sodium succinate、prednisolone acetate を用いた治療が、肺感染に対して moxifloxacin hydrochloride を用いた治療が行われた。その結果、11 日前の CT スキャン結果と比較して、両側肺のパッチ状の陰影は減少した。本報告時点で患者は咳嗽、喀出及び息切れの症状がなく退院し、本事象は回復したと考えられた。rituximab の投与は中止されたが、治験薬の投与は再開された。治験責任医師は「急性肺損傷」と治験薬との因果関係は関連ありと考えた。なお、「急性肺損傷」の組織学的所見、感染症など他の原因を除外する所見及び治験薬の休薬による有害事象反応に関する情報はなかった。また、糖尿病歴は感染のリスク因子であり、喫煙は呼吸器疾患の重要な交絡因子である。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Placebo	Race: Asian	Country: CHN	Sex: M	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, HYPERTENSION						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 334						
Concomitant Medication [3]: AESCULUS HIPPOCASTANUM EXTRACT, ALLOPURINOL, AUGMENTIN /00756801/, CALCIUM DOBESILATE, CALCIUM GLUCONATE, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE, FINASTERIDE, FLURBIPROFEN AXETIL, HERBAL POLLEN NOS, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, LORNOXICAM, MACROGOL, METOPROLOL TARTRATE, MIDAZOLAM, NUROFEN PLUS, ORNIDAZOLE, PARACETAMOL, POVIDONE-IODINE, PROMETHAZINE, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, PROPOFOL, RINGER-LACTATE, ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE, SODIUM BICARBONATE, TERAZOSIN HYDROCHLORIDE, THROMBIN, TROPISETRON HYDROCHLORIDE, UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE, UNSPECIFIED TRADITIONAL MEDICINE						
Non-Serious Adverse Event [4]: FLATULENCE, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
痔核	ANAL PAIN(MIXED HEMORRHOID)	Day 178	NS/NS	1/94	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「痔核」との因果関係は関連なしと考えられた。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]						
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: JPN	Sex: F	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: BURSITIS, CHRONIC GASTRITIS, CONSTIPATION, DEEP VEIN THROMBOSIS, DRUG HYPERSENSITIVITY, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HAEMORRHOIDS, INSOMNIA, NASOPHARYNGITIS, OEDEMA PERIPHERAL, PITYRIASIS ROSEA, SKIN PAPILLOMA, TINEA PEDIS						
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 251						
Concomitant Medication [3]: ACETIC ACID, ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AZITHROMYCIN, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, BROTIZOLAM, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, CROTAMITON, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DIFLUPREDNATE, EFINACONAZOLE, HYDROCORTISONE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LAC-B GRANULAR POWDER N, LANSOPRAZOLE, LEVOFLOXACIN, LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE, MAGNESIUM OXIDE, OLOPATADINE, PARACETAMOL, SENNOSIDE A+B						
Non-Serious Adverse Event [4]: ABDOMINAL ABSCESS, ALLERGY TO ARTHROPOD STING, BLISTER, BRADYCARDIA, CELLULITIS, DERMATOPHYTOSIS OF NAIL, DIARRHOEA, INFUSION RELATED REACTION, LEUKOPENIA, LYMPH NODE PAIN, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PRURITUS, RASH, RASH MACULO-PAPULAR, TUMOUR FLARE						
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
斑状丘疹状皮疹	RASH MACULO-PAPULAR(LIMBS, TRUNK, NECK, FACE)	Day 6	S/NS	4/1	YES	Grade 3
治験依頼者の見解：治験薬と「斑状丘疹状皮疹」との因果関係は時間的関係から関連する可能性があるが、allopurinol、bactrim が原因の可能性もあった。患者は以前（治験薬投与開始前）に bactrim へのアレルギー歴があった。						

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: JPN	Sex: F	Age: 8[redacted]
Medical History [1]: APPENDICITIS, CONSTIPATION, DEEP VEIN THROMBOSIS, ECZEMA, INSOMNIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, RENAL IMPAIRMENT, SEBORRHOEIC KERATOSIS, STOMATITIS				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 332				
Concomitant Medication [3]: ALLOPURINOL, BACTRIM, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, CELECOXIB, CLOBETASOL PROPIONATE, CLOTIAZEPAM, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DICLOFENAC SODIUM, DIQUAFOSOL, EDOXABAN TOSILATE MONOHYDRATE, ESZOPICLONE, FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM, GLYCEROL, GOREISAN /08015901/, HYALURONATE SODIUM, INFLUENZA VACCINE, LANSOPRAZOLE, LIMAPROST ALFADEX, LORATADINE, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, MAGNESIUM OXIDE, MECOBALAMIN, PARACETAMOL, PYRIDOXAL 5-PHOSPHATE MONOHYDRATE, RABEPRAZOLE SODIUM, REBAMIPIDE, RISEDRONATE SODIUM, SENNOSIDE A+B, SODIUM GUALENATE HYDRATE, SODIUM PICOSULFATE, TEPRENONE, TOCOPHERYL NICOTINATE, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, UFENAMATE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD IMMUNOGLOBULIN M DECREASED, CONSTIPATION, CYSTITIS, DECREASED APPETITE, DEEP VEIN THROMBOSIS, GASTROENTERITIS, HYPONATRAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, INFUSION RELATED REACTION, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR FLARE, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
脊椎圧迫骨折	VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE	Day 179	NS/NS	1/94	YES	Grade 2

治験依頼者の見解：治験責任医師の判断に基づき、治験薬と「脊椎圧迫骨折」との因果関係は本事象の特性上関連なしと考えられる。患者が高齢の女性であることも要因の可能性がある。治験薬に対する措置は施されなかった。

Patient ID: CGNCC5013NHL007-[redacted]				
Treatment Arm: Rituximab + Lenalidomide	Race: Asian	Country: JPN	Sex: F	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: BLOOD IMMUNOGLOBULIN A DECREASED, BLOOD IMMUNOGLOBULIN G DECREASED, BLOOD IMMUNOGLOBULIN M DECREASED, BRONCHITIS, CHRONIC GASTRITIS, DEAFNESS NEUROSENSORY, EOSINOPHILIA, GASTRIC POLYPS, HYPERLIPIDAEMIA, SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA, THYROID MASS, UTERINE LEIOMYOMA, VITREOUS FLOATERS				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1 Last Dose Day [2]: Day 393				
Concomitant Medication [3]: ACETYLSALICYLIC ACID, BICANATE, CAFFEINE W/PARACETAMOL/PROMETHAZINE/SALICYLAM, CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, DIPHENHYDRAMINE, ESZOPICLONE, ETIZOLAM, FEBUXOSTAT, FLUVASTATIN SODIUM, FUROSEMIDE, HEPARIN SODIUM, INFLUENZA VACCINE, KAKKONTO /07985901/, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, MAGNESIUM OXIDE, MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE, PA, PARACETAMOL, PEGFILGRASTIM, PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE, PITAVASTATIN CALCIUM, PREDNISOLONE, RABEPRAZOLE SODIUM, SENNOSIDE A+B CALCIUM, SODIUM CHLORIDE, SODIUM GUALENATE HYDRATE, SUVOREXANT, VERAPAMIL HYDROCHLORIDE, WHITE SOFT PARAFFIN				
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, ARTHRALGIA, ATRIAL FIBRILLATION, CONSTIPATION, DEHYDRATION, INSOMNIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, NASOPHARYNGITIS, NEUTROPENIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PRURITUS GENERALISED, SKIN EROSION, SYNCOPE, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Onset Day [2]	Relationship with Len/Rit [5]	Action Taken due to Len/Rit [6]	Concomitant Tx	Grade
上室性頻脈	AGGRAVATION OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	Day 119	NS/NS	4/94	YES	Grade 3
腎盂腎炎	PYELONEPHRITIS	Day 307	S/NS	4/94	YES	Grade 3

治験依頼者の見解：「上室性頻脈」は既往症である発作性上室性頻脈の悪化と考えられるため、治験薬と「上室性頻脈」との因果関係は治験責任医師と同意の下、関連なしと考えられる。
また、治験薬（盲検下のレナリドミド）投与開始から約 11 ヵ月後に「腎盂腎炎」が発現した。患者は悪心、嘔吐及び発熱を呈したが、10 日以内には回復せず、血液検査の結果、白血球数のベースライン値からの持続的な増加が認められ、感染の可能性が示唆された。また、頸部から腹部の CT スキャンの結果、基礎疾患の再発は認められなかったが、1 ヵ月前の CT スキャン結果と比べて左腎のわずかな拡張が観察され、これら血液検査及び CT スキャンの所見から「腎盂腎炎」と診断された。cefepime hydrochloride を含む治療から経口 minocycline hydrochloride に変更され、治験薬は休薬された。約 1 ヵ月後、症状は回復し治験薬のサイクル 11 の投与が再開された。治験薬と「腎盂腎炎」との因果関係は、治験責任医師の判断と同じく、関連ありと考えられる。

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events；BEL = Belgium；BRA = Brazil；CHN = China；CZE = Czech Republic；DEU = Germany；ESP = Spain；F = female；FRA = France；ISR = Israel；ITA = Italy；JPN = Japan；Len = lenalidomide；M = male；MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities；NCI = National Cancer Institute；POL = Poland；PRT = Portugal；PT = preferred term；Rit = rituximab；Tx = treatment；TUR = Turkey；Tx = treatment；USA = United States of America；WHO = World Health Organization.
[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 21.0.
[2] Relative to the first dose date.
[3] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[4] Only Treatment-Emergent Adverse Events is displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 21.0. NCI CTCAE version 4.03 is used for grading.
[5] NS = Not suspected；S = Suspected.
[6] 1 = Dose not changed；2 = Dose reduced；4 = Drug interrupted；6 = Drug withdrawn；94 = Not applicable.

TABLE OF CONTENTS

2. 第 3 相試験【CC-5013-NHL-008】（海外） 5
2.1. 試験の概要 5
2.2. 試験成績の詳細 12
2.2.1. 患者の内訳 12
2.2.2. 寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法の期間 12
2.2.3. 治験実施計画書からの逸脱 13
2.2.4. 解析対象集団 13
2.2.5. 患者背景 14
2.2.6. 有効性の結果 17
2.2.6.1. 全奏効割合（主要評価項目） 17
2.2.6.2. 副次評価項目 18
2.2.6.3. 探索的評価項目 19
2.2.6.4. 全奏効割合（主要評価項目）に対するサブグループ解析 20
2.2.6.5. 有効性の結論 21
2.2.7. 安全性の結果 21
2.2.7.1. 治験薬の曝露状況 21
2.2.7.2. 有害事象の概要 24
2.2.7.3. 有害事象 25
2.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 35
2.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象 45
2.2.7.6. 死亡 48
2.2.7.7. 重篤な有害事象 49
2.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 52
2.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象 54
2.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象 56
2.2.7.11. 臨床検査 61
2.2.7.12. 安全性の結論 64
2.3. 全体の結論 65
2.4. その他の組織学的分類の患者の試験成績 66
2.4.1. 患者の内訳 66
2.4.2. 寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法の期間 66

2.4.3. 患者背景 67
2.4.4. 有効性の結果 69
2.4.5. 安全性の結果 69
2.4.5.1. 治験薬の曝露状況 69
2.4.5.2. 有害事象 71
2.4.5.3. グレード 3 又は 4 の有害事象 76
2.4.5.4. 重篤な有害事象 77

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3b 相試験【CC-5013-NHL-008】の概要 5
Table 2: 寛解導入期での患者の内訳［NHL-008 試験］ 12
Table 3: 寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法期間（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 13
Table 4: 解析対象集団の定義［NHL-008 試験］ 14
Table 5: 解析対象集団の内訳［NHL-008 試験］ 14
Table 6: 主な患者背景（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 14
Table 7: ベースライン時の疾患特性（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 15
Table 8: mIWGRC 1999 に基づく全奏効割合（治験責任医師判定、IEE 集団）［NHL-008 試験］ 17
Table 9: 寛解導入期に奏効を示した患者での奏効持続期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 18
Table 10: 寛解導入期に完全奏効を示した患者での完全奏効持続期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 19
Table 11: 寛解導入期に奏効を示した患者での奏効までの期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］ 19
Table 12: 寛解導入期でのレナリドミドの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 21
Table 13: 寛解導入期での有害事象によるレナリドミドの用量調節（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 22
Table 14: 寛解導入期でのリツキシマブの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 23
Table 15: 寛解導入期での有害事象によるリツキシマブの用量調節（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 24
Table 16: 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］ 24
Table 17: すべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 25

Table 18: レナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 36

Table 19: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 41

Table 20: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 45

Table 21: 死亡の発現状況と死因（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 49

Table 22: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 49

Table 23: すべての重篤な有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 50

Table 24: レナリドミドの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 52

Table 25: リツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 53

Table 26: レナリドミドの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 55

Table 27: レナリドミドの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 57

Table 28: リツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 59

Table 29: 血液学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフトテーブル（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 62

Table 30: 血液生化学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフトテーブル（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］ 63



[redacted]

LIST OF FIGURES

Figure 1: サブグループ別の全奏効割合の Forest Plot（IEE 集団）［NHL-008 試験］ 20

2. 第 3 相試験【CC-5013-NHL-008】（海外）

2.1. 試験の概要

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象に、海外で実施した第 3b 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-008】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 3b 相試験【CC-5013-NHL-008】の概要

治験の標題： 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、レナリドミド＋リツキシマブ併用維持療法（その後レナリドミド単独維持療法も可）をリツキシマブ単独維持療法と比較する第 3b 相ランダム化比較試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-008	
治験実施施設：米国 80 施設	
治験期間： 最初の患者の登録日：2014 年 9 月 8 日 データカットオフ日：2017 年 5 月 1 日 なお、本試験は継続中である。	**開発 Phase：** 第 3b 相
治験目的： 1.　主要目的 再発又は難治性の Grade 1～3b の濾胞性リンパ腫（FL）、組織学的に進展した FL（tFL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）の患者を対象に、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、R^2 併用寛解導入）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、R^2 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。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、非ホジキンリンパ腫（NHL）の 1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 1999；Cheson, 1999）に基づいて設定した基準（mIWGRC 1999）を用いて評価する。なお、R^2 併用維持療法の患者では、18 サイクル終了後に病勢進行（PD）までレナリドミド単独維持療法（Rev 単独維持療法）を可とした。 2.　副次目的 ・R^2 併用寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）＋Rev 単独維持療法（PD まで）の安全性を Rit 単独維持療法（18 サイクル）と比較する。 ・以下の有効性評価項目に対し、R^2 併用寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）＋Rev 単独維持療法（PD まで）と Rit 単独維持療法（18 サイクル）とを比較する。なお、測定可能な節外性病変を含むすべての有効性は mIWGRC 1999 を用いて評価する。 全生存期間（OS）、維持療法期間中の奏効改善割合、奏効割合（完全寛解［CR］、未確定完全寛解［CRu］又は部分寛解［PR］を示した患者の割合）、完全奏効割合（CR/CRu を示した患者の割合）、奏効持続期間、完全奏効持続期間、次のリンパ腫治療までの期間、組織学的形質転換までの期間 3.　探索的目的 ・原疾患（FL、MZL、MCL）別に、R^2 併用寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）＋Rev 単独維持療法（PD まで）の有効性を Rit 単独維持療法（18 サイクル）と比較する。 ・FACT-Lym 質問票を用いた生活の質（QoL）の評価に対し、R^2 併用寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）＋Rev 単独維持療法（PD まで）と Rit 単独維持療法（18 サイクル）とを比較する。	

治験方法：
本試験は、再発又は難治性の Grade 1～3b の FL、tFL、MZL 及び MCL 患者を対象とした第 3b 相多施設共同ランダム化オープンラベル試験であり、R^2 併用寛解導入（12 サイクル）後の維持療法として、R^2 併用維持療法（18 サイクル）± Rev 単独維持療法（PD まで）の有効性を Rit 単独維持療法（18 サイクル）と比較する。本試験はスクリーニング期、寛解導入期、維持療法期、追跡調査期で構成された。
同意取得後、寛解導入開始前 28 日以内をスクリーニング期とし、スクリーニング検査で適格であることが確認された患者は寛解導入期に移行し、音声応答システム（IVRS）で登録された。登録後 1 週間以内に全患者で R^2 併用寛解導入療法が開始され、当該寛解導入療法を 12 サイクル（1 サイクル 28 日間）実施した。12 サイクル終了時点で CR、CRu、PR 又は病勢安定（SD）であった患者はその後維持療法期に移行し、以下の 2 つの維持療法群のいずれかに 1：1 でランダム割付けされ、維持療法が実施された。なお、割付けの際には、層別因子として原疾患（FL、MZL、MCL）、過去のリンパ腫治療レジメン数（2 以下、3 以上）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を考慮した。

- A 群：R^2 併用維持療法（18 サイクル）± Rev 単独維持療法（PD まで）
- B 群：Rit 単独維持療法（18 サイクル）

治験薬の投与は、PD 又は再発、許容できない有害事象の発現、同意撤回等が認められた場合には中止することとした。また、治験薬の投与を完了又は早期中止した患者は追跡調査期に移行し、PD 又は再発、次のリンパ腫治療までの期間、OS、二次発がんを追跡調査することとした。
有効性、安全性の観察・検査は規定のスケジュールに基づいて実施した。有効性評価のための効果判定や PD の有無は mIWGRC 1999 を用いて判定した。また、安全性では、有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査等を評価した。

患者数（計画時及び解析時）：
計画時　登録予定数：約 500 名
中間解析時（寛解導入期のみ評価）
登録患者数：232 名（FL 患者［Grade 1～3a］及び MZL 患者のみ）
寛解導入期の intent-to-treat（ITT）集団（IITT 集団）：232 名（FL 患者［Grade 1～3a］：186 名、MZL 患者：46 名）
寛解導入期の有効性評価可能集団（IEE 集団）：187 名（FL 患者［Grade 1～3a］：148 名、MZL 患者：39 名）
寛解導入期の安全性解析対象集団：222 名（FL 患者［Grade 1～3a］：177 名、MZL 患者：45 名）

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準
以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。
1) 18 歳以上（同意取得時）
2) 治験責任医師又は病理医により、組織学的に世界保健機関（WHO）分類（2008）の FL（Grade 1、2、3a 又は 3b）、tFL、MZL 又は MCL であると診断された患者
3) リンパ腫に対する放射線療法、化学療法、免疫療法、化学免疫療法、又は新規薬剤などの治療歴を有する患者
4) 直近の治療後に再発、難治性又は PD が確認されている患者
   a. 再発性の定義：前治療に対して CR が認められた後に再発
   b. 進行性の定義：前治療に対して PR 又は SD が認められた後に PD
   c. 難治性の定義：前治療に対して最良治療効果が PD
   d. 胃の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）で H. pylori 感染が確認されている場合、H. pylori 除菌療法が成功した後の 12 ヵ月間以上にわたって抗生物質療法に奏効しないことが実証されていなければならない
   e. リツキシマブに対して難治性の患者（リツキシマブ又はリツキシマブ関連レジメンの治療による最良治療効果が PD 又は SD である患者、又は奏効［PR 又は CR］の持続期間がリツキシマブ最終投与後 6 ヵ月未満の患者）は登録可
5) mIWGRC 1999 に基づき、コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴映像法（MRI）で直交す

る 2 方向で測定可能な直径 > 1.5 cm のリンパ節病変を 1 つ以上有する患者（ただし、測定可能な病変は放射線治療歴がないものとする）
6) 治験責任医師等の評価に基づき、再発又は難治性疾患に対する治療を必要としている患者
7) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0、1 又は 2 の患者
8) 妊娠可能な女性の場合、以下の要件を満たす患者
   a. 治験薬投与開始前に 2 回の妊娠反応検査陰性が治験担当医師によって確認されている。また、治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠反応検査を受けることに同意できる。これは、患者が異性との性交渉を完全に控えている場合であっても適用される
   b. 治験薬投与開始前 28 日間、治験薬投与期間（休薬期間を含む）、及び治験薬投与中止後 28 日間は、異性との性交渉を完全に控えるか（月 1 回確認）、又は有効な避妊処置を継続的に行うことに同意し遵守できる
9) 男性の場合、以下の要件を満たす患者
   a. 異性との性交渉を完全に控える、又は完全な精管切除を受けている場合でも治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、妊娠中又は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意できる
   b. 治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、精液及び精子を提供しないことに同意できる
10) 以下の要件を満たす患者
   a. 治験薬が催奇形性のリスクの可能性を有することを理解している
   b. 治験薬投与期間（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は献血しないことに同意できる
   c. 治験薬を他人に譲渡しないことに同意できる
   d. 妊娠防止や胎児曝露のリスクのカウンセリングを受けることに同意できる
   e. 女性の場合、治験参加中及び治験薬投与中止後 28 日間は授乳を控えることに同意できる
11) 治験関連の評価／手順が行われる前に同意文書の内容を理解して自発的に署名できる患者
12) 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者

2. 除外基準
以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
1) リンパ腫の中枢神経系浸潤の既往がある、又は現在罹患している患者
2) 原疾患のリンパ腫以外でステロイドの慢性的な使用を必要とする患者
3) 治験薬投与開始（サイクル 1 の 1 日目）前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド薬を使用した患者（ただし、その 1 週間での投与量が prednisone の 20 mg/日未満と等力価の場合は登録可）
4) 同意取得前 28 日以内に大手術を受けた患者（ただし、リンパ節又は骨髄生検は登録可）
5) 治験薬投与開始（サイクル 1 の 1 日目）前 28 日以内に全身療法を受けた患者、又は所定の時期に以下が行われた患者
   a. 治験薬投与開始（サイクル 1 の 1 日目）前 4 週間以内に抗体医薬品を使用
   b. 治験薬投与開始（サイクル 1 の 1 日目）前 3 ヵ月以内に放射免疫療法を使用
6) B 型肝炎ウイルス（HBV）の血清反応陽性、又は活動性ウイルス感染が認められる患者
   - B 型肝炎表面（HBs）抗原（Ag）陽性
   - HBsAg 陰性の場合、HBs 抗体陽性又は B 型肝炎核心（HBc）抗体陽性でウイルス DNA が検出可能（ただし、HBsAg 陰性、HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性であるがウイルス DNA 陰性の患者は適格とする）
   - HBV ワクチン接種により血清反応が陽性である患者は適格とする（HBs 抗体陽性、HBc 抗体陰性及び HBsAg 陰性）
7) C 型肝炎ウイルス（HCV）の血清反応陽性、又は活動性 HCV 感染（HCV の RNA 検出を含む）が確認されている患者
8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の血清反応陽性、又は活動性 HIV 感染が確認されている患者
9) 余命が 6 ヵ月未満と考えられる患者
10) マウス由来製剤（リツキシマブ）に対する過敏症又はアレルギーが確認されている患者

11) FL、tFL、MZL 又は MCL 以外の浸潤性悪性腫瘍（限局性非黒色腫皮膚癌、子宮頚部上皮内癌、上皮内乳癌又は前立腺癌の偶発的組織学的所見［TNM 分類の T1a 又は T1b］は除く）の既往歴を有する患者（ただし、無病期間が 5 年以上の場合は登録可）
12) レナリドミドの使用歴のある患者
13) サリドマイドに対するアレルギーが確認されている患者
14) グレード 2 を超えるニューロパチーを有する患者
15) 血栓塞栓症のリスクがあり、静脈血栓塞栓症（VTE）の予防措置を受け入れない患者
16) スクリーニングで以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者
   a. 好中球絶対数（ANC）が < 1.5×10^9/L（ただし、直近の骨髄穿刺又は骨髄生検の結果、リンパ腫の骨髄浸潤に続発した所見である場合は登録可）
   b. 血小板数が < 75 × 109/L（ただし、直近の骨髄穿刺又は骨髄生検の結果、リンパ腫の骨髄浸潤に続発した所見である場合は登録可）
   c. ヘモグロビン値が < 8.0 g/dL（5 mmol/L）（ただし、直近の骨髄穿刺又は骨髄生検の結果、リンパ腫の骨髄浸潤に続発した所見である場合は登録可）
   d. 血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）又はアラニントランスアミナーゼ（ALT/SGPT）が基準値上限の > 3 倍（ただし、リンパ腫の肝浸潤が確認されている場合は登録可）
   e. 総ビリルビン値が > 2.0 mg/dL（34 μmol/L）（ただし、ジルベール症候群、又はリンパ腫の肝浸潤や膵浸潤が確認されている場合は登録可）
   f. クレアチニンクリアランス（CrCl）が < 30 mL/min
17) 以下のようなコントロール不良の合併症を有する患者
   a. 治験責任医師等によって診断されたコントロール不良の糖尿病
   b. ニューヨーク心臓協会の心機能分類でクラス III 又は IV の慢性かつ症候性のうっ血性心不全
   c. 6 ヵ月以内の不安定狭心症、血管形成術施行、ステント留置、又は心筋梗塞
   d. 症候性又は治療を要する臨床的に重大な不整脈、又は無症候性ではあるが持続性の心室頻拍（ただし、無症候性かつコントロールされている心房細動は登録可）
18) 同意書への署名や治験への参加を妨げるようなあらゆる医学的に重大な症状、臨床検査値異常、又は精神疾患を有する患者
19) 患者が治験に参加した場合、容認できないリスクに曝されると考えられる症状（臨床検査値異常を含む）が認められる患者
20) 本試験で得られたデータの解釈に影響を及ぼすと考えられる症状が認められる患者
21) 妊娠中又は授乳中の女性患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

レナリドミド　2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg 及び 20 mg カプセル
リツキシマブ　市販の静脈内投与製剤

2. 用法・用量

治験薬は寛解導入期及び維持療法期に投与された。

1) 寛解導入期（12 サイクル：サイクル 1～12）
   1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 20 mg（30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min の患者：10 mg）を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与。また、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15、22 日目及びサイクル 3、5、7、9、11 の 1 日目に静脈内投与（点滴静注）
2) 維持療法期（18 サイクル：サイクル 13～30）
   ・A 群：R^2 併用維持療法（18 サイクル）± Rev 単独維持療法（PD まで）
   1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 10 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与。リツキシマブは 375 mg/m^2 をサイクル 13、15、17、19、21、23、25、27、29 の 1 日目に点滴静注。
   なお、18 サイクル終了後は PD まで、治験責任医師及び患者の判断でレナリドミド 10 mg を 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与できることとした

・B 群：Rit 単独維持療法（18 サイクル）
1 サイクルを 28 日間とし、リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 13、15、17、19、21、23、25、27、29 の 1 日目に点滴静注

治療期間：
治験薬の投与は、PD 又は再発、許容できない有害事象の発現、同意撤回等が認められるまで継続できることとし、最長投与期間は寛解導入期で 12 サイクル、維持療法期で 18 サイクル（A 群ではその後 Rev 単独維持療法を PD まで）とした。

評価項目：
＜主解析：維持療法期開始後に PFS イベント（PD 又は死亡）が 191 イベント発生した時点で実施＞
有効性は mIWGRC 1999 を用いて治験責任医師が評価する。なお、胃 MALT リンパ腫患者では、治療効果の評価の際に CT/MRI に加えて内視鏡検査も実施する。
【主要評価項目】
・PFS：維持療法期の投与開始日から PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間
【副次評価項目】
・OS：維持療法期の投与開始日からあらゆる原因による死亡までの期間
・奏効改善割合：寛解導入期での最良奏効反応が維持療法期中に改善した患者の割合
・全奏効割合：維持療法期終了時までに PR 以上の奏効を示した患者の割合、及び維持療法期の投与開始以降に PR 以上の奏効を示した患者の割合
・完全奏効割合：維持療法期終了時までに CRu 以上の奏効を示した患者の割合、及び維持療法期の投与開始以降に CRu 以上の奏効を示した患者の割合
・奏効持続期間：維持療法期の投与開始後に PR 以上の奏効を示した患者での奏効の起点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
・完全奏効持続期間：維持療法期の投与開始後に CRu 以上の奏効を示した患者での CRu 以上の奏効の起点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
・次のリンパ腫治療までの期間：維持療法期の投与開始日から次のリンパ腫治療開始までの期間
・組織学的形質転換までの期間：維持療法期の投与開始日から組織学的形質転換（治験責任医師判定）までの期間
・安全性：有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査等
【探索的評価項目】
・組織学的分類に基づく原疾患別（FL、MZL、MCL）の有効性及び安全性の解析
・FACT-Lym 質問票を用いた健康関連 QoL の解析

＜中間解析：寛解導入期の評価＞
【主要評価項目】
・寛解導入期での全奏効割合：寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者の割合
【副次評価項目】
・完全奏効割合：寛解導入期に CRu 以上の奏効を示した患者の割合
・奏効持続期間：寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者での奏効の起点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
・完全奏効持続期間：寛解導入期に CRu 以上の奏効を示した患者での CRu 以上の奏効の起点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
・奏効までの期間：寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者での寛解導入期の投与開始日から奏効の起点までの期間
・安全性：有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査等
【探索的評価項目】
・組織学的進展又は臨床的進展（疑い）が認められた患者の割合
・PFS：寛解導入期の投与開始日から PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間

統計手法：

＜主解析：維持療法期開始後に PFS イベント（PD 又は死亡）が 191 イベント発生した時点で実施＞

1．有効性

すべての有効性解析は ITT 集団を対象に実施し、副次的に modified ITT 集団でも実施する。

PFS、OS、奏効持続期間、完全奏効持続期間、次のリンパ腫治療までの期間、組織学的進展までの期間は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、群間比較には stratified log-rank 検定（有意水準：両側 0.05 以下）を用いる。さらに、感度分析のため unstratified log-rank 検定も実施する。加えて、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。

また、奏効改善割合、奏効割合、完全奏効割合では、stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較し、さらに、感度分析のため unstratified CMH 検定も実施する。

2．安全性

安全性は、安全性解析対象集団を対象に、寛解導入期、維持療法期、追跡調査期ごとに解析する。

有害事象の名称及び分類は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、そ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（腫瘍フレアは version 3.0）を用いて判定する。同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 とカウントし、その重症度は最も高いグレードで集計することとする。すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等を集計する。

＜中間解析：寛解導入期の評価（データカットオフ日：2017 年 5 月 1 日）＞

1．有効性

本中間解析では、寛解導入期での奏効割合を主要評価項目とし、その主解析は IEE 集団を対象に実施した（IEE 集団：IITT 集団のうち、寛解導入期で R^2 併用寛解導入療法が 1 回でも実施され、ベースライン及びベースライン後に有効性が評価された患者集団）。また、PFS は寛解導入期の安全性解析対象集団、その他の有効性評価項目は IITT 集団を対象に解析した。

本中間解析での有効性の主要評価項目である寛解導入期での全奏効割合では、寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者の割合と、その両側 95%信頼区間を示した。また、完全奏効割合も同様に解析した。さらに、奏効持続期間、完全奏効持続期間では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその両側 95%信頼区間を推定した。PFS では 1 年無増悪生存率を算出した。

2．安全性

本中間解析での安全性は、寛解導入期の安全性解析対象集団を対象に評価した。有害事象としては、寛解導入期の初回投与から寛解導入期の最終投与 28 日後又は維持療法期の初回投与前までの、いずれか早い時期までに発現した事象を集計した。また、その他にグレード 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等も集計した。臨床検査では要約統計量を算出し、ベースライン時のグレードと投与開始後の寛解導入期での最悪グレードとのシフトテーブルを作成した。

結果の要約：

本試験では、2017 年 5 月 1 日時点でデータをカットオフし、FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に中間解析を実施して寛解導入期の有効性、安全性を評価した。

1．　患者背景

2017 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で、Grade 1～3a の FL 患者及び MZL 患者 232 名が試験に登録され、222 名が寛解導入期に R^2 併用寛解導入療法を受けた。登録患者 232 名中 68 名（29.3%）が寛解導入期の全 12 サイクルを完了していた。また、レナリドミドを早期中止した患者での主な中止理由は「有害事象」又は「病勢進行」であった。

IITT 集団全体で年齢の中央値（範囲）は 66.0 歳（35～91 歳）であり、127 名（54.7%）が ≥ 65 歳であった。性別では男性が 126 名（54.3%）、女性が 106 名（45.7%）であった。また、患者の大多数は白人であった（216 名、93.1%）。
ベースライン時の疾患特性として、IITT 集団のうち FL 患者（Grade 1～3a）は 186 名（80.2%）、MZL 患者は 46 名（19.8%）であった。FL 患者でのベースライン時の Grade の分布（IITT 集団全体での割合）は、Grade 1 が 68 名（29.3%）、Grade 2 が 89 名（38.4%）、Grade 3a が 29 名（12.5%）であった。また、MZL 患者でのサブタイプの内訳は節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）が 26 名（11.2%）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）が 10 名（4.3%）、MALT リンパ腫が 10 名（4.3%）であった。登録時の Ann Arbor 病期分類は半数以上（149 名、64.2%）が Stage IV であった。ベースライン時の CrCl は 179 名（77.2%）で ≥ 60 mL/min であった。

2.　有効性の結果

本試験では、2017 年 5 月 1 日でデータをカットオフし、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に寛解導入期の R^2 併用寛解導入療法の有効性を評価した。
再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者に寛解導入として R^2 併用寛解導入療法を実施したときの奏効割合は、IEE 集団全体（187 名）で 67.9%であり、原疾患別では FL 患者（148 名）で 70.3%、MZL 患者（39 名）で 59.0%であった。また、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。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 年無増悪生存率は寛解導入期の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。
以上、本試験の対象である再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の中にはリツキシマブや他の化学療法に抵抗性の患者や高腫瘍量を有する患者も含まれたが、このような患者集団に対し、R^2 併用寛解導入療法は良好な抗腫瘍効果を示した。

3.　安全性の結果

本試験では、2017 年 5 月 1 日でデータをカットオフし、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に寛解導入期の R^2 併用寛解導入療法の安全性を評価した。
レナリドミド及びリツキシマブの曝露期間の中央値（範囲）はそれぞれ 143.5 日（1.0～295.0 日）、7.0 日（1.0～12.0 日）であった。
有害事象は寛解導入期の安全性解析対象集団全体（222 名）の 97.3%に発現し、その主な有害事象は「疲労」、「好中球減少症」、「下痢」、「悪心」、「便秘」、「貧血」、「血小板減少症」であった。
また、主なグレード 3 又は 4 の有害事象として「好中球減少症」、「血小板減少症」、「白血球減少症」が発現し、主な重篤な有害事象として「発熱性好中球減少症」、「急性腎障害」、「好中球減少症」、「基底細胞癌」、「脱水」、「高カルシウム血症」が認められたが、治験薬（レナリドミド又はリツキシマブ）の投与中止に至った有害事象は少なかった。
以上、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者に R^2 併用寛解導入療法を実施したときの安全性は、これまでのレナリドミドの安全性プロファイルと同様であり、リツキシマブとの併用による新たな安全性上の問題はみられなかった。

結論：
本試験の対象である再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の中にはリツキシマブや他の化学療法に抵抗性の患者や高腫瘍量を有する患者も含まれたが、このような患者集団に対して R^2 併用寛解導入療法は良好な抗腫瘍効果を示し、その安全性も忍容可能な範囲内であることが示された。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2017 年 5 月 1 日データカットオフ）

2.2. 試験成績の詳細

本試験では、2017 年 5 月 1 日時点でデータをカットオフし、FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に中間解析を実施して寛解導入期の有効性、安全性を評価した。なお、本文中で特に注記のない限り FL 患者とは Grade 1～3a の FL 患者を指す。

2.2.1. 患者の内訳

寛解導入期での患者の内訳を Table 2 に示す。

2017 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で、FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者 232 名が試験に登録され、222 名が寛解導入期にレナリドミド + リツキシマブ併用療法療法による寛解導入（R^2 併用寛解導入）療法を受けた。登録患者 232 名中 68 名（29.3%）が寛解導入期の全 12 サイクルを完了していた。また、レナリドミドを早期中止した患者での主な中止理由は「有害事象」又は「病勢進行」であった。

Table 2:　寛解導入期での患者の内訳［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 186) n (%)	MZL 患者 (N = 46) n (%)	全体 (N = 232) n (%)
レナリドミド完了（12 サイクル）、リツキシマブ完了		52 (28.0)	16 (34.8)	68 (29.3)
レナリドミド完了（12 サイクル）、リツキシマブ早期中止		0	0	0
レナリドミド早期中止、リツキシマブ完了		6 (3.2)	1 (2.2)	7 (3.0)
レナリドミドの中止理由	有害事象	5 (2.7)	1 (2.2)	6 (2.6)
	病勢進行	1 (0.5)	0	1 (0.4)
レナリドミド継続中、リツキシマブ完了		1 (0.5)	3 (6.5)	4 (1.7)
レナリドミド早期中止、リツキシマブ早期中止		59 (31.7)	15 (32.6)	74 (31.9)
レナリドミドの中止理由	有害事象	21 (11.3)	9 (19.6)	30 (12.9)
	病勢進行	24 (12.9)	4 (8.7)	28 (12.1)
	同意撤回	8 (4.3)	0	8 (3.4)
	死亡	3 (1.6)	1 (2.2)	4 (1.7)
	その他	3 (1.6)	1 (2.2)	4 (1.7)
レナリドミド継続中、リツキシマブ早期中止		0	0	0
レナリドミド早期中止、リツキシマブ継続中		2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.3)
レナリドミドの中止理由	有害事象	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.3)
レナリドミド継続中、リツキシマブ継続中		57 (30.6)	9 (19.6)	66 (28.4)
未投与		9 (4.8)	1 (2.2)	10 (4.3)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 14.1.3.1

2.2.2. 寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法の期間

寛解導入期に R^2 併用寛解導入療法を受けた 222 名での R^2 併用寛解導入療法期間を Table 3 に示す。

寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法期間の中央値（範囲）は全体で 7.54 ヵ月（1.0～13.1 ヵ月）であった。また、原疾患別の R^2 併用寛解導入療法期間の中央値（範囲）は FL 患者で 7.36 ヵ月（1.2～13.1 ヵ月）、MZL 患者で 11.01 ヵ月（1.0～12.0 ヵ月）であった。

R2 併用寛解導入療法の薬剤別では、レナリドミドの投与期間の中央値（範囲）は全体で 6.87 ヵ月（0.9～12.4 ヵ月）、FL 患者で 6.47 ヵ月（0.9～12.4 ヵ月）、MZL 患者で 8.84 ヵ月（0.9～12.0 ヵ月）であり、リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は全体で 7.41 ヵ月（1.0～13.1 ヵ月）、FL 患者で 7.36 ヵ月（1.2～13.1 ヵ月）、MZL 患者で 9.20 ヵ月（1.0～11.9 ヵ月）であった。

Table 3: 寛解導入期での R2 併用寛解導入療法期間（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
寛解導入期の治験薬の投与期間（ヵ月）[a]	n	177	45	222
	平均値	7.28	8.14	7.45
	標準偏差	3.753	3.730	3.756
	中央値	7.36	11.01	7.54
	最小値、最大値	1.2, 13.1	1.0, 12.0	1.0, 13.1

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] レナリドミド又はリツキシマブのいずれか長い方の投与期間
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 14.1.15.1

2.2.3. 治験実施計画書からの逸脱

寛解導入期の治験実施計画書からの逸脱は登録患者 232 名中 116 名に認められた。これらの逸脱の多くは「観察検査の未実施」又は「許容範囲外の観察検査」であった。

また、寛解導入期の治験実施計画書からの重大な逸脱は全体で 5 名（2.2%）（FL 患者で 4/186 名［2.2%］、MZL 患者で 1/46 名［2.2%］）に認められた。「治験責任医師の安全性情報の報告に関する逸脱」が 4 名で認められ、これらの患者では治験責任医師が重篤な有害事象の情報を知り得てから 24 時間以内にその報告をしなかった。また、1 名は除外基準に抵触していたが（C 型肝炎）、本試験に登録された。

2.2.4. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 4 に、その内訳を Table 5 に示す。

本試験にはデータカットオフ時点で 232 名が登録され、当該 232 名を寛解導入期の intent-to-treat（ITT）集団（Induction ITT、IITT 集団）とした。また、232 名中 222 名に R2 併用寛解導入療法が実施されたことから、当該 222 名を寛解導入期の安全性解析対象集団とした。さらに、このうち有効性の効果判定が実施されたのは 187 名であったことから、当該 187 名を寛解導入期の有効性評価可能集団（Induction efficacy evaluable 集団、IEE 集団）とした。

Table 4:　解析対象集団の定義［NHL-008 試験］

解析対象集団	定義
寛解導入期の intent-to-treat 集団（IITT 集団）	すべての適格性基準を満たし、本試験に登録された FL（Grade 1～3a）又は MZL の患者集団
寛解導入期の有効性評価可能集団（IEE 集団）	IITT 集団のうち、寛解導入期に R^2 併用寛解導入療法が 1 回でも実施され、ベースライン及びベースライン後に有効性が評価された患者集団（ベースライン後の有効性評価前に病勢進行又は死亡した患者を含む）
寛解導入期の安全性解析対象集団	寛解導入期に R^2 併用寛解導入療法が 1 回でも実施（レナリドミド又はリツキシマブが 1 回でも投与）された FL（Grade 1～3a）又は MZL の患者集団

FL = 濾胞性リンパ腫；IEE = Induction efficacy evaluable；IITT = Induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫

Table 5:　解析対象集団の内訳［NHL-008 試験］

解析対象集団	FL 患者	MZL 患者	全体
寛解導入期の intent-to-treat 集団（IITT 集団）	186	46	232
寛解導入期の有効性評価可能集団（IEE 集団）	148	39	187
寛解導入期の安全性解析対象集団	177	45	222

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 14.1.2, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2

2.2.5.　患者背景

IITT 集団（232 名）での主な患者背景を Table 6 に、ベースライン時の疾患特性を Table 7 に示す。

IITT 集団全体で年齢の中央値（範囲）は 66.0 歳（35～91 歳）であり、127 名（54.7%）が ≥ 65 歳であった。性別では男性が 126 名（54.3%）、女性が 106 名（45.7%）であった。また、患者の大多数は白人であった（216 名、93.1%）。

ベースライン時の疾患特性として、IITT 集団のうち FL 患者（Grade 1～3a）は 186 名（80.2%）、MZL 患者は 46 名（19.8%）であった。FL 患者でのベースライン時の Grade の分布（IITT 集団全体での割合）は、Grade 1 が 68 名（29.3%）、Grade 2 が 89 名（38.4%）、Grade 3a が 29 名（12.5%）であった。また、MZL 患者でのサブタイプの内訳は節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）が 26 名（11.2%）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）が 10 名（4.3%）、粘膜関連リンパ組織型（MALT）リンパ腫が 10 名（4.3%）であった。登録時の Ann Arbor 病期分類は半数以上（149 名、64.2%）が Stage IV であった。ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CrCl）は 179 名（77.2%）で ≥ 60 mL/min であった。

なお、IEE 集団（187 名）での患者背景及びベースライン時の疾患特性も IITT 集団と類似した。

Table 6:　主な患者背景（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	FL 患者 (N = 186)	MZL 患者 (N = 46)	全体 (N = 232)
年齢（歳）[a]			
n	186	46	232
平均値	64.8	67.3	65.3
標準偏差	10.81	10.80	10.83
中央値	65.0	68.0	66.0
最小値、最大値	35, 91	46, 86	35, 91

	FL 患者 (N = 186)	MZL 患者 (N = 46)	全体 (N = 232)
年齢分布、n (%)			
＜65 歳	86 (46.2)	19 (41.3)	105 (45.3)
≥65 歳	100 (53.8)	27 (58.7)	127 (54.7)
性別、n (%)			
男性	100 (53.8)	26 (56.5)	126 (54.3)
女性	86 (46.2)	20 (43.5)	106 (45.7)
人種、n (%)			
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	1 (0.5)	0	1 (0.4)
アジア人	2 (1.1)	0	2 (0.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (3.8)	2 (4.3)	9 (3.9)
ネイティブハワイアン又は太平洋諸島系	1 (0.5)	0	1 (0.4)
白人	173 (93.0)	43 (93.5)	216 (93.1)
収集せず／報告なし	2 (1.1)	0	2 (0.9)
その他	0	1 (2.2)	1 (0.4)
体表面積（m^2）[b]			
n	186	45	231
平均値	2.01	1.96	2.00
標準偏差	0.282	0.243	0.275
中央値	2.0	1.9	2.0
最小値、最大値	1.4, 2.9	1.3, 2.5	1.3, 2.9

FL = 濾胞性リンパ腫；IITT = Induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] （最初の治験薬投与日以前で最新の患者同意取得日 - 患者の誕生日 + 1）/365.25（小数点以下切り捨て）
[b] 体表面積 (m^2) = ［身長 (cm) × 体重 (kg) / 3600］½
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 14.1.5.1

Table 7: ベースライン時の疾患特性（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	FL 患者 (N = 186)	MZL 患者 (N = 46)	全体 (N = 232)
組織学的分類、n (%)			
FL	186 (100.0)	NA	186 (80.2)
Grade 1	68 (36.6)	NA	68 (29.3)
Grade 2	89 (47.8)	NA	89 (38.4)
Grade 3a	29 (15.6)	NA	29 (12.5)
MZL	NA	46 (100.0)	46 (19.8)
MALT リンパ腫	NA	10 (21.7)	10 (4.3)
胃 MALT リンパ腫	NA	2 (4.3)	2 (0.9)
NMZL	NA	26 (56.5)	26 (11.2)
SMZL	NA	10 (21.7)	10 (4.3)
登録時の Ann Arbor 病期分類、n (%)			
I	4 (2.2)	1 (2.2)	5 (2.2)
II	19 (10.2)	2 (4.3)	21 (9.1)
III	50 (26.9)	7 (15.2)	57 (24.6)
IV	113 (60.8)	36 (78.3)	149 (64.2)
登録時の ECOG Performance Status、n (%)			
0	86 (46.2)	20 (43.5)	106 (45.7)
1	94 (50.5)	23 (50.0)	117 (50.4)
2	5 (2.7)	2 (4.3)	7 (3.0)
不明	1 (0.5)	1 (2.2)	2 (0.9)

	FL 患者 (N = 186)	MZL 患者 (N = 46)	全体 (N = 232)
ベースライン時の B 症状、n (%)			
あり	23 (12.4)	6 (13.0)	29 (12.5)
なし	163 (87.6)	40 (87.0)	203 (87.5)
ベースライン時の巨大病変[a]、n (%)			
あり	86 (46.2)	14 (30.4)	100 (43.1)
なし	99 (53.2)	31 (67.4)	130 (56.0)
不明	1 (0.5)	1 (2.2)	2 (0.9)
ベースライン時の骨髄病変、n (%)			
リンパ腫の所見なし	120 (64.5)	20 (43.5)	140 (60.3)
確定できず	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.3)
リンパ腫の骨髄浸潤あり	55 (29.6)	24 (52.2)	79 (34.1)
不明	9 (4.8)	1 (2.2)	10 (4.3)
ベースライン時の CrCl[b]、n (%)			
≥ 60 mL/min	145 (78.0)	34 (73.9)	179 (77.2)
≥ 30 mL/min, < 60 mL/min	40 (21.5)	11 (23.9)	51 (22.0)
不明	1 (0.5)	1 (2.2)	2 (0.9)
リツキシマブ治療歴、n (%)			
なし	5 (2.7)	1 (2.2)	6 (2.6)
あり	181 (97.3)	45 (97.8)	226 (97.4)
リツキシマブを含む併用化学療法歴、n (%)			
あり	149 (80.1)	28 (60.9)	177 (76.3)
なし	32 (17.2)	17 (37.0)	49 (21.1)
リツキシマブ単独療法歴、n (%)			
あり	72 (38.7)	26 (56.5)	98 (42.2)
リツキシマブ単独療法が唯一の全身療法歴	22 (11.8)	14 (30.4)	36 (15.5)
なし	109 (58.6)	19 (41.3)	128 (55.2)
リツキシマブ難治性、n (%)			
該当	75 (40.3)	19 (41.3)	94 (40.5)
非該当	106 (57.0)	26 (56.5)	132 (56.9)
初回診断時から寛解導入期の初回投与日までの期間（年）、n (%)			
< 1	7 (3.8)	3 (6.5)	10 (4.3)
≥ 1 かつ < 2	12 (6.5)	5 (10.9)	17 (7.3)
≥ 2 かつ < 4	37 (19.9)	14 (30.4)	51 (22.0)
≥ 4	121 (65.1)	23 (50.0)	144 (62.1)
不明	9 (4.8)	1 (2.2)	10 (4.3)
リツキシマブとアルキル化薬の両方に難治性、n (%)			
該当	45 (24.2)	9 (19.6)	54 (23.3)
非該当	141 (75.8)	37 (80.4)	178 (76.7)
早期再発、n (%)			
なし	122 (65.6)	28 (60.9)	150 (64.7)
あり	64 (34.4)	18 (39.1)	82 (35.3)
リツキシマブを含む併用化学療法の後に早期再発	44 (23.7)	9 (19.6)	53 (22.8)
その他の治療法の後に早期再発	20 (10.8)	9 (19.6)	29 (12.5)
高腫瘍量、n (%)			
該当	122 (65.6)	32 (69.6)	154 (66.4)
非該当	64 (34.4)	14 (30.4)	78 (33.6)
化学療法抵抗性、n (%)			
該当	57 (30.6)	9 (19.6)	66 (28.4)
非該当	129 (69.4)	37 (80.4)	166 (71.6)

CrCl = クレアチニンクリアランス；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FL = 濾胞性リンパ腫；
IITT = Induction intent-to-treat；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NA = 該当せず；
NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；SMZL = 脾辺縁帯リンパ腫
[a] 巨大病変：直径が > 7 cm の節性又は節外性（脾臓以外）の腫瘤、あるいは 3 箇所以上の節性又は節外性病変（それぞれ直径 > 3 cm）
[b] CrCl：正常 = ≥ 60 mL/min、中等度の腎障害 = ≥ 30 mL/min かつ < 60 mL/min
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 14.1.5.1

2.2.6. 有効性の結果

本試験の中間解析での有効性の主要評価項目は、寛解導入期の全奏効割合（治験責任医師判定）であった。また、有効性の副次評価項目として、完全奏効割合、奏効持続期間、完全奏効持続期間、奏効までの期間を評価した。主要評価項目である寛解導入期の全奏効割合の主解析対象集団は IEE 集団（187 名）とし、その他の有効性評価の主解析対象集団は IITT 集団（232 名）とした。

2.2.6.1. 全奏効割合（主要評価項目）

寛解導入期の全奏効割合は、寛解導入期に 1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 1999；Cheson, 1999）に基づいて設定した基準（mIWGRC 1999）（治験責任医師判定）で部分寛解（PR）以上の奏効（完全寛解［CR］、未確定完全寛解［CRu］又は PR）を示した患者の割合と定義した。IEE 集団での全奏効割合の結果を Table 8 に示す。

IEE 集団全体（187 名）での全奏効割合［95%信頼区間］は 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。

なお、IITT 集団での全奏効割合［95%信頼区間］は全体（232 名）で 54.7%［48.1%～61.3%］、FL 患者（186 名）で 55.9%［48.5%～63.2%］、MZL 患者（46 名）で 50.0%［34.9%～65.1%］であった。

Table 8: mIWGRC 1999 に基づく全奏効割合（治験責任医師判定、IEE 集団）［NHL-008 試験］

寛解導入期の最良治療効果	FL 患者 (N = 148)	MZL 患者 (N = 39)	全体 (N = 187)
最良治療効果の分布、n (%)			
完全寛解（CR）	26 (17.6)	7 (17.9)	33 (17.6)
未確定完全寛解（CRu）	36 (24.3)	10 (25.6)	46 (24.6)
部分寛解（PR）	42 (28.4)	6 (15.4)	48 (25.7)
病勢安定（SD）	31 (20.9)	14 (35.9)	45 (24.1)
病勢進行（PD）	9 (6.1)	1 (2.6)	10 (5.3)
効果判定前に死亡	4 (2.7)	1 (2.6)	5 (2.7)
奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	104 (70.3)	23 (59.0)	127 (67.9)
［95%信頼区間］[a]	[62.2%, 77.5%]	[42.1%, 74.4%]	[60.7%, 74.5%]
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)	62 (41.9)	17 (43.6)	79 (42.2)
［95%信頼区間］[a]	[33.8%, 50.3%]	[27.8%, 60.4%]	[35.1%, 49.7%]

FL = 濾胞性リンパ腫；IEE = Induction efficacy evaluable；mIWGRC = 改変版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
[a] Clopper-Pearson 正確法による両側 95%信頼区間
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 14.2.1.1

2.2.6.2. 副次評価項目

2.2.6.2.1. 完全奏効割合

寛解導入期の完全奏効割合は、寛解導入期に CRu 以上の奏効（CR 又は CRu）を示した患者の割合と定義した。

IITT 集団全体（232 名）での完全奏効割合［95%信頼区間］は 34.1%［28.0%～40.5%］であり、原疾患別の完全奏効割合［95%信頼区間］は FL 患者（186 名）で 33.3%［26.6%～40.6%］、MZL 患者（46 名）で 37.0%［23.2%～52.5%］であった。

なお、IEE 集団での完全奏効割合［95%信頼区間］は、全体（187 名）で 42.2%［35.1%～49.7%］、FL 患者（148 名）で 41.9%［33.8%～50.3%］、MZL 患者（39 名）で 43.6%［27.8%～60.4%］であった（Table 8）。

2.2.6.2.2. 奏効持続期間

奏効持続期間は、寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者を対象に、奏効の起点から病勢進行（PD）又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。IITT 集団での奏効持続期間の結果を Table 9 に示す。

2017 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で、PR 以上の奏効を示した患者 127 名中 110 名（86.6%）でイベント（PD 又は死亡）は認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は未到達であった。また、原疾患別では、PR 以上の奏効を示した FL 患者 104 名中 91 名（87.5%）及び MZL 患者 23 名中 19 名（82.6%）でイベントは認められず、いずれの疾患でも Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は未到達であった。

Table 9: 寛解導入期に奏効を示した患者での奏効持続期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 104)	MZL 患者 (N = 23)	全体 (N = 127)
奏効持続期間				
イベント発生	n（%）	13 (12.5)	4 (17.4)	17 (13.4)
評価打ち切り	n（%）	91 (87.5)	19 (82.6)	110 (86.6)
奏効持続期間（ヵ月）[a]	中央値［95%信頼区間］	NE [NE, NE]	NE [7.1, NE]	NE [NE, NE]

FL = 濾胞性リンパ腫；IITT = Induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 推定値。95%信頼区間は Greenwood formula に基づく
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 14.2.2

2.2.6.2.3. 完全奏効持続期間

完全奏効持続期間は、寛解導入期に CRu 以上の完全奏効を示した患者を対象に、CRu 以上の奏効の起点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。IITT 集団での完全奏効持続期間の結果を Table 10 に示す。

2017 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で、CRu 以上の奏効を示した患者 79 名中 71 名（89.9%）でイベント（PD 又は死亡）は認められておらず、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値は未到達であった。また、原疾患別では、FL 患者 62 名中 56 名（90.3%）及び MZL 患者 17 名中 15 名（88.2%）でイベントは認められず、いずれの疾患でも Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値は未到達であった。

Table 10: 寛解導入期に完全奏効を示した患者での完全奏効持続期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 62)	MZL 患者 (N = 17)	全体 (N = 79)
完全奏効持続期間				
イベント発生	n（%）	6 (9.7)	2 (11.8)	8 (10.1)
評価打ち切り	n（%）	56 (90.3)	15 (88.2)	71 (89.9)
完全奏効持続期間（ヵ月）[a]	中央値［95%信頼区間］	NE [NE, NE]	NE [7.1, NE]	NE [NE, NE]

FL = 濾胞性リンパ腫；IITT = Induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 推定値。95%信頼区間は Greenwood formula に基づく
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 14.2.3

2.2.6.2.4. 奏効までの期間

奏効までの期間は寛解導入期に PR 以上の奏効を示した患者を対象に、寛解導入期の投与開始日から PR 以上の奏効の起点までの期間と定義した。IITT 集団での奏効までの期間の結果を Table 11 に示す。

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）であった。また、原疾患別の奏効までの期間の中央値（範囲）は、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。

Table 11: 寛解導入期に奏効を示した患者での奏効までの期間（IITT 集団）［NHL-008 試験］

	FL 患者 (N = 104)	MZL 患者 (N = 23)	全体 (N = 127)
奏効までの期間（ヵ月）			
平均値	3.5	4.4	3.7
標準偏差	1.98	3.14	2.24
中央値	2.8	2.8	2.8
最小値、最大値	1.7, 12.0	2.4, 11.1	1.7, 12.0

FL = 濾胞性リンパ腫；IITT = Induction intent-to-treat；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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 14.2.4

2.2.6.3. 探索的評価項目

2.2.6.3.1. 組織学的形質転換、又は臨床的形質転換（疑い）が認められた患者の割合

FL 患者で、組織学的形質転換が 1 名（0.5%）、臨床的形質転換（疑い）が 3 名（1.6%）に認められた。

2.2.6.3.2. 無増悪生存期間

無増悪生存期間（PFS）は、寛解導入期の投与開始日から PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義し、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに基づいて寛解導入期の安全性解析対象集団を対象に解析した。

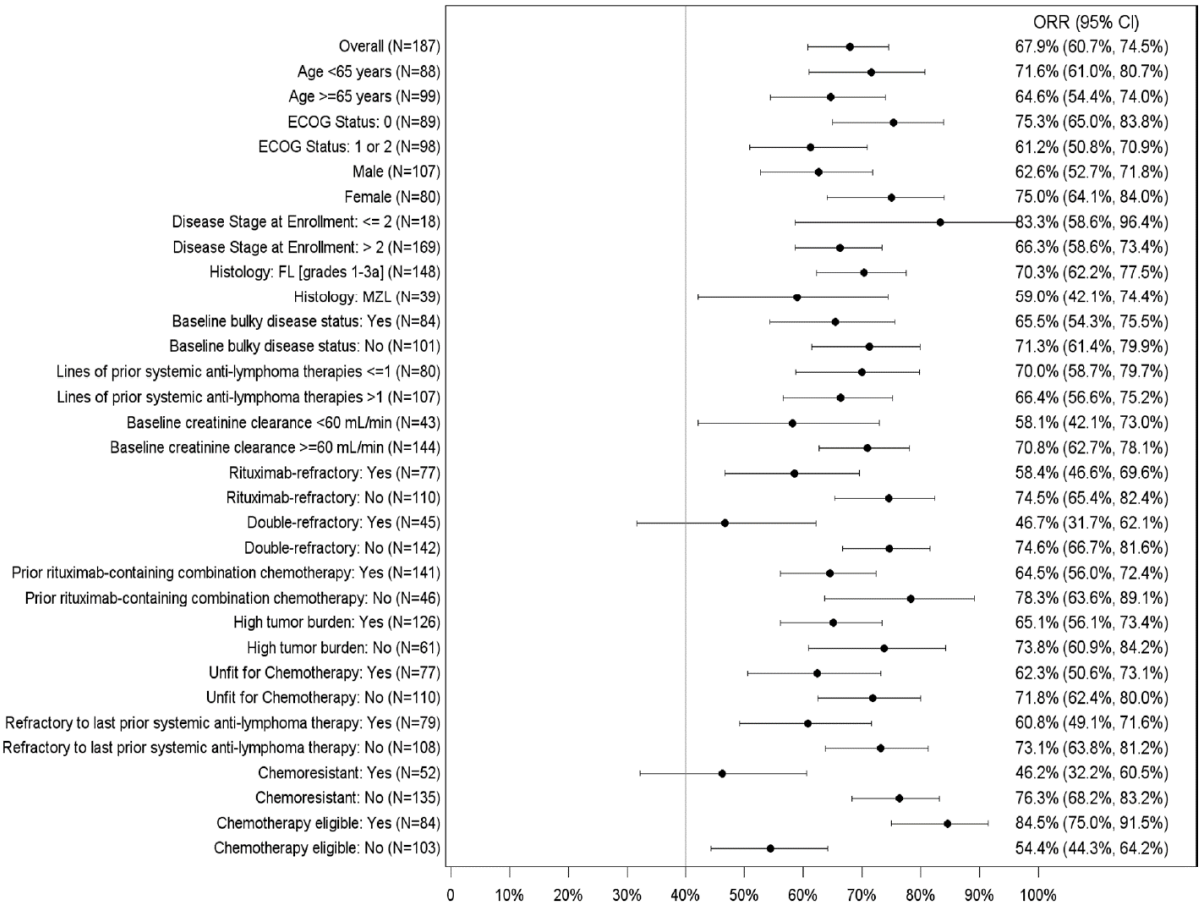
データカットオフ時点で、FDA ガイダンスに基づく PFS の Kaplan-Meier 法による中央値は、患者全体（222 名）、FL 患者（177 名）、MZL 患者（45 名）のいずれでも未到達であった。また、1 年無増悪生存率［95%信頼区間］は、全体で 68.9%［59.5%～76.5%］、FL 患者で 68.5%［57.4%～77.3%］、MZL 患者で 69.8%［49.5%～83.2%］であった。

2.2.6.4. 全奏効割合（主要評価項目）に対するサブグループ解析

IEE 集団（187 名）を対象に、主要評価項目である全奏効割合に対するサブグループ解析を実施した。その結果の Forest Plot を Figure 1 に示す。

ベースライン時の特性として、リツキシマブとアルキル化薬の両方に難治性（Double-refractory）を示した患者集団や化学療法抵抗性の患者集団ではやや奏効割合が低い傾向がみられたものの、IEE 集団のいずれのサブグループでもその全奏効割合は 40%を超えた。

Figure 1: サブグループ別の全奏効割合の Forest Plot（IEE 集団）［NHL-008 試験］



CI = 信頼区間；ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ；FL = 濾胞性リンパ腫；IEE = Induction efficacy evaluable；MZL = 辺縁帯リンパ腫；ORR = 全奏効割合
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 Graph 14.2.1.1

2.2.6.5. 有効性の結論

本試験では、2017 年 5 月 1 日でデータをカットオフし、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に寛解導入期の R^2 併用寛解導入療法の有効性を評価した。

再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者に寛解導入として R^2 併用寛解導入療法を実施したときの全奏効割合は、IEE 集団全体（187 名）で 67.9%であり、原疾患別では FL 患者（148 名）で 70.3%、MZL 患者（39 名）で 59.0%であった。また、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。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 年無増悪生存率は寛解導入期の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。

以上、本試験の対象である再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の中にはリツキシマブや他の化学療法に抵抗性の患者や高腫瘍量を有する患者も含まれたが、このような患者集団に対し、R^2 併用寛解導入療法は良好な抗腫瘍効果を示した。

2.2.7. 安全性の結果

安全性は R^2 併用寛解導入療法が 1 回でも実施（レナリドミド又はリツキシマブが 1 回でも投与）された患者 222 名（FL 患者 177 名、MZL 患者 45 名）を寛解導入期の安全性解析対象集団として、2017 年 5 月 1 日カットオフデータを用いて評価した。

2.2.7.1. 治験薬の曝露状況

2.2.7.1.1. レナリドミドの曝露状況

寛解導入期の安全性解析対象集団でのレナリドミドの曝露状況を Table 12 に、有害事象によるレナリドミドの用量調節の状況を Table 13 に示す。

寛解導入期の安全性解析対象集団（222 名）で、レナリドミドの開始用量は大半（173 名、77.9%）が 20 mg であった。レナリドミドの曝露期間の中央値（範囲）は 143.5 日（1.0～295.0 日）、1 日平均投与量の中央値（範囲）は 18.63 mg（2.6～20.1 mg）、相対用量強度の中央値（範囲）は 83.09%（4.8%～175.0%）であった。

また、有害事象によるレナリドミドの減量又は休薬は 138 名（62.2%）に認められ、減量した患者は 93 名（41.9%）、休薬した患者は 129 名（58.1%）であった。レナリドミドの投与開始から最初の減量までの期間の中央値（範囲）は 72.0 日（13.0～282.0 日）、最初の休薬までの期間の中央値（範囲）は 50.0 日（3.0～309.0 日）であった。

Table 12: 寛解導入期でのレナリドミドの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

	FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
開始用量 20 mg、n（%）	141 (79.7)	32 (71.1)	173 (77.9)
開始用量 10 mg、n（%）	36 (20.3)	13 (28.9)	49 (22.1)

		FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
曝露期間（日）[a]	n	177	45	222
	平均値	140.00	156.80	143.41
	標準偏差	86.845	90.434	87.638
	中央値	127.00	180.00	143.50
	最小値、最大値	1.0, 295.0	3.0, 264.0	1.0, 295.0
1 日平均投与量（mg/日）[b]	n	177	45	222
	平均値	16.29	14.84	15.99
	標準偏差	4.728	5.100	4.829
	中央値	19.41	15.56	18.63
	最小値、最大値	5.1, 20.1	2.6, 20.0	2.6, 20.1
相対用量強度（%）[c]	n	177	45	222
	平均値	77.89	75.05	77.31
	標準偏差	23.955	27.910	24.767
	中央値	82.94	83.24	83.09
	最小値、最大値	4.8, 175.0	14.3, 132.9	4.8, 175.0
相対用量強度の分布、n（%）	≤ 70%	62 (35.0)	17 (37.8)	79 (35.6)
	> 70%かつ ≤ 90%	44 (24.9)	9 (20.0)	53 (23.9)
	> 90%かつ ≤ 110%	69 (39.0)	18 (40.0)	87 (39.2)
	>110%	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] 曝露期間 = 薬剤が投与された日数の合計

[b] 平均 1 日投与量 = 累積投与量／曝露期間（累積投与量 = 実際に投与された治験薬の総投与量）

[c] 相対用量強度 = 100 × 用量強度／計画用量強度（用量強度 = 累積投与量／治療期間）。治療期間に治験実施計画書に従い 10 mg から 15 mg に増量した 1 名では 132.9%、10 mg から 20 mg に増量した 1 名では 175%、休薬期間に関するデータ入力ミスがあった 1 名では 127.7%であった。

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 14.1.16.1.1

Table 13: 寛解導入期での有害事象によるレナリドミドの用量調節（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
有害事象によりレナリドミドを減量又は休薬した患者数（%）		108 (61.0)	30 (66.7)	138 (62.2)
有害事象によりレナリドミドを減量した患者数（%）		72 (40.7)	21 (46.7)	93 (41.9)
有害事象によりレナリドミドを休薬した患者数（%）		102 (57.6)	27 (60.0)	129 (58.1)
レナリドミドの投与開始から最初の減量までの期間（日）[a]	n	72	21	93
	平均値	96.67	90.57	95.29
	標準偏差	66.715	78.443	69.132
	中央値	72.50	70.00	72.00
	最小値、最大値	13.0, 281.0	15.0, 282.0	13.0, 282.0
レナリドミドの投与開始から最初の休薬までの期間（日）[b]	n	102	27	129
	平均値	71.56	68.85	70.99
	標準偏差	73.082	72.705	72.727
	中央値	56.50	43.00	50.00
	最小値、最大値	3.0, 309.0	3.0, 236.0	3.0, 309.0

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫

[a] レナリドミドの投与開始日から有害事象によりレナリドミドを最初に減量した日までの期間

[b] レナリドミドの投与開始日から有害事象によりレナリドミドを最初に休薬した日までの期間

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 14.1.17.1

2.2.7.1.2. リツキシマブの曝露状況

寛解導入期の安全性解析対象集団でのリツキシマブの曝露状況を Table 14 に、有害事象によるリツキシマブの用量調節の状況を Table 15 に示す。

寛解導入期の安全性解析対象集団（222 名）でリツキシマブの曝露期間の中央値（範囲）は 7.0 日（1.0～12.0 日）、平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 371.90 mg/m^2（280.0～392.9 mg/m^2）、相対用量強度の中央値（範囲）は 97.67%（24.4%～143.3%）であった。

また、有害事象によるリツキシマブの休薬は 22 名（9.9%）に認められ、リツキシマブの投与開始から最初の休薬までの期間の中央値（範囲）は 15.5 日（8.0～225.0 日）であった。

Table 14: 寛解導入期でのリツキシマブの曝露状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
曝露期間（日）[a]	n	177	45	222
	平均値	6.62	7.11	6.72
	標準偏差	2.311	2.497	2.353
	中央値	7.00	8.00	7.00
	最小値、最大値	1.0, 11.0	1.0, 12.0	1.0, 12.0
平均 1 日投与量（mg/m^2/日）[b]	n	177	45	222
	平均値	369.50	367.77	369.15
	標準偏差	11.892	15.154	12.603
	中央値	372.01	368.58	371.90
	最小値、最大値	284.5, 392.9	280.0, 386.5	280.0, 392.9
相対用量強度（%）[c]	n	177	45	222
	平均値	92.41	92.85	92.50
	標準偏差	16.039	17.449	16.295
	中央値	97.61	97.83	97.67
	最小値、最大値	24.4, 143.3	24.6, 127.9	24.4, 143.3
相対用量強度の分布、n（%）	≤ 70%	14 (7.9)	2 (4.4)	16 (7.2)
	> 70%かつ ≤ 90%	24 (13.6)	6 (13.3)	30 (13.5)
	> 90% かつ ≤ 110%	136 (76.8)	36 (80.0)	172 (77.5)
	> 110%	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 曝露期間 = 薬剤が投与された日数の合計
[b] 平均 1 日投与量 = 累積投与量／曝露期間（累積投与量 = 実際に投与された治験薬の総投与量）
[c] 相対用量強度 = 100 × 用量強度／計画用量強度（用量強度 = 累積投与量／治療期間）
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 14.1.16.2

Table 15: 寛解導入期での有害事象によるリツキシマブの用量調節（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

		FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
有害事象によりリツキシマブを休薬した患者数（%）		18 (10.2)	4 (8.9)	22 (9.9)
リツキシマブ投与開始から最初の休薬までの期間（日）[a]	n	18	4	22
	平均値	33.39	102.75	46.00
	標準偏差	50.300	107.949	66.803
	中央値	15.00	89.00	15.50
	最小値、最大値	8.0, 225.0	8.0, 225.0	8.0, 225.0

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] リツキシマブの投与開始日から有害事象によりリツキシマブを最初に休薬した日までの期間
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 14.1.17.2

2.2.7.2. 有害事象の概要

寛解導入期の有害事象として、R[2] 併用寛解導入療法の初回投与から寛解導入期の最終投与 28 日後まで（維持療法期移行前）に発現した事象を示した。

寛解導入期での安全性解析対象集団での有害事象の発現状況の概要を Table 16 に示す。

安全性解析対象集団全体（222 名）での寛解導入期の有害事象の発現割合は 97.3%（216 名）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は 29.3%（65 名）、グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 62.2%（138 名）、グレード 5 の有害事象の発現割合は 1.8%（4 名）であった。また、レナリドミド又はリツキシマブの投与中止に至った有害事象はそれぞれ 18.0%（40 名）、9.5%（21 名）であった。

Table 16: 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 n (%)	FL 患者 (N = 177)	MZL 患者 (N = 45)	全体 (N = 222)
有害事象	171 (96.6)	45 (100.0)	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	160 (90.4)	39 (86.7)	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	113 (63.8)	28 (62.2)	141 (63.5)
重篤な有害事象	50 (28.2)	15 (33.3)	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	28 (15.8)	7 (15.6)	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	10 (5.6)	4 (8.9)	14 (6.3)
グレード 3 又は 4 の有害事象	105 (59.3)	33 (73.3)	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	91 (51.4)	26 (57.8)	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	41 (23.2)	14 (31.1)	55 (24.8)
グレード 5 の有害事象	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
レナリドミドの投与中止に至った有害事象	29 (16.4)	11 (24.4)	40 (18.0)
リツキシマブの投与中止に至った有害事象	15 (8.5)	6 (13.3)	21 (9.5)
レナリドミドの減量に至った有害事象	74 (41.8)	22 (48.9)	96 (43.2)
レナリドミドの休薬に至った有害事象	86 (48.6)	22 (48.9)	108 (48.6)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	51 (28.8)	13 (28.9)	64 (28.8)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
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

2.2.7.3. 有害事象

寛解導入期のすべての有害事象の発現状況を Table 17 に示す。有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて表示した。安全性解析対象集団（222 名）での有害事象の発現割合は 97.3%（216 名）であった。

全体で、SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（152 名、68.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（140 名、63.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（136 名、61.3%）、「血液およびリンパ系障害」（118 名、53.2%）であった。

全体で、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。

Table 17: すべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
有害事象	**171 (96.6)**	**45 (100.0)**	**216 (97.3)**
胃腸障害	**124 (70.1)**	**28 (62.2)**	**152 (68.5)**
下痢	60 (33.9)	14 (31.1)	74 (33.3)
悪心	57 (32.2)	8 (17.8)	65 (29.3)
便秘	51 (28.8)	11 (24.4)	62 (27.9)
腹痛	26 (14.7)	6 (13.3)	32 (14.4)
嘔吐	20 (11.3)	3 (6.7)	23 (10.4)
消化不良	14 (7.9)	6 (13.3)	20 (9.0)
口内炎	14 (7.9)	3 (6.7)	17 (7.7)
口内乾燥	11 (6.2)	3 (6.7)	14 (6.3)
腹部膨満	7 (4.0)	1 (2.2)	8 (3.6)
胃食道逆流性疾患	4 (2.3)	4 (8.9)	8 (3.6)
上腹部痛	4 (2.3)	3 (6.7)	7 (3.2)
嚥下障害	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
鼓腸	5 (2.8)	0	5 (2.3)
大腸炎	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
口腔内痛	4 (2.3)	0	4 (1.8)
歯痛	4 (2.3)	0	4 (1.8)
下腹部痛	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
血便排泄	3 (1.7)	0	3 (1.4)
痔出血	3 (1.7)	0	3 (1.4)
痔核	3 (1.7)	0	3 (1.4)
齲歯	2 (1.1)	0	2 (0.9)
腹部圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
異常便	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腹水	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腹膜垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
おくび	1 (0.6)	0	1 (0.5)
糞塊	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯肉腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
鼡径ヘルニア	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口唇乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口唇腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
弛緩歯	1 (0.6)	0	1 (0.5)
食道痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.5)
食道炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
口腔知覚不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肛門周囲痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
直腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯の障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
小腸捻転	0	1 (2.2)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**115 (65.0)**	**25 (55.6)**	**140 (63.1)**
疲労	89 (50.3)	20 (44.4)	109 (49.1)
末梢性浮腫	37 (20.9)	4 (8.9)	41 (18.5)
悪寒	17 (9.6)	4 (8.9)	21 (9.5)
発熱	16 (9.0)	5 (11.1)	21 (9.5)
無力症	10 (5.6)	2 (4.4)	12 (5.4)
非心臓性胸痛	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
末梢腫脹	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
インフルエンザ様疾患	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
胸部不快感	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
倦怠感	3 (1.7)	0	3 (1.4)
疼痛	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
注入部位血管外漏出	2 (1.1)	0	2 (0.9)
限局性浮腫	2 (1.1)	0	2 (0.9)
多臓器機能不全症候群	2 (1.1)	0	2 (0.9)
口渇	2 (1.1)	0	2 (0.9)
腋窩痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.6)	0	1 (0.5)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胸痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
捻髪音	1 (0.6)	0	1 (0.5)
嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
薬剤離脱症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
早期満腹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身健康状態低下	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注入部位疼痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.5)
小結節	1 (0.6)	0	1 (0.5)
活動状態低下	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**110 (62.1)**	**26 (57.8)**	**136 (61.3)**
そう痒症	38 (21.5)	6 (13.3)	44 (19.8)
発疹	25 (14.1)	9 (20.0)	34 (15.3)
斑状丘疹状皮疹	25 (14.1)	2 (4.4)	27 (12.2)
皮膚乾燥	15 (8.5)	1 (2.2)	16 (7.2)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
寝汗	13 (7.3)	3 (6.7)	16 (7.2)
紅斑	14 (7.9)	1 (2.2)	15 (6.8)
そう痒性皮疹	8 (4.5)	2 (4.4)	10 (4.5)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
全身性そう痒症	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
多汗症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
光線角化症	3 (1.7)	0	3 (1.4)
接触皮膚炎	3 (1.7)	0	3 (1.4)
全身性皮疹	3 (1.7)	0	3 (1.4)
斑状皮疹	3 (1.7)	0	3 (1.4)
丘疹性皮疹	3 (1.7)	0	3 (1.4)
蕁麻疹	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
脱毛症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
血管浮腫	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
皮膚疼痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
点状出血	2 (1.1)	0	2 (0.9)
紅斑性皮疹	2 (1.1)	0	2 (0.9)
皮膚変色	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
皮膚剥脱	2 (1.1)	0	2 (0.9)
水疱	1 (0.6)	0	1 (0.5)
冷汗	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
多形紅斑	0	1 (2.2)	1 (0.5)
全身紅斑	1 (0.6)	0	1 (0.5)
嵌入爪	1 (0.6)	0	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
毛孔性皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚硬結	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
顔面腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**86 (48.6)**	**32 (71.1)**	**118 (53.2)**
好中球減少症	63 (35.6)	24 (53.3)	87 (39.2)
貧血	35 (19.8)	11 (24.4)	46 (20.7)
血小板減少症	32 (18.1)	13 (28.9)	45 (20.3)
白血球減少症	14 (7.9)	5 (11.1)	19 (8.6)
リンパ球減少症	7 (4.0)	3 (6.7)	10 (4.5)
発熱性好中球減少症	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
汎血球減少症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
内出血発生の増加傾向	3 (1.7)	0	3 (1.4)
出血性素因	2 (1.1)	0	2 (0.9)
リンパ節痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
リンパ節症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
脾腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**91 (51.4)**	**18 (40.0)**	**109 (49.1)**
背部痛	23 (13.0)	4 (8.9)	27 (12.2)
関節痛	21 (11.9)	5 (11.1)	26 (11.7)
筋痙縮	19 (10.7)	4 (8.9)	23 (10.4)
四肢痛	17 (9.6)	4 (8.9)	21 (9.5)
筋肉痛	11 (6.2)	1 (2.2)	12 (5.4)
頚部痛	9 (5.1)	3 (6.7)	12 (5.4)
筋力低下	11 (6.2)	0	11 (5.0)
筋骨格痛	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
骨痛	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
側腹部痛	5 (2.8)	0	5 (2.3)
筋骨格系胸痛	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
筋骨格硬直	3 (1.7)	0	3 (1.4)
鼡径部痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
筋緊張	2 (1.1)	0	2 (0.9)
関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外骨腫	0	1 (2.2)	1 (0.5)
線維筋痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
痛風性関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼡径部腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.5)
椎間板突出	1 (0.6)	0	1 (0.5)
関節滲出液	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
変形性関節症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
顎骨壊死	0	1 (2.2)	1 (0.5)
関節周囲炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
脊椎痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**89 (50.3)**	**19 (42.2)**	**108 (48.6)**
上気道感染	24 (13.6)	5 (11.1)	29 (13.1)
副鼻腔炎	17 (9.6)	3 (6.7)	20 (9.0)
尿路感染	14 (7.9)	3 (6.7)	17 (7.7)
肺炎	12 (6.8)	2 (4.4)	14 (6.3)
気管支炎	12 (6.8)	0	12 (5.4)
帯状疱疹	6 (3.4)	3 (6.7)	9 (4.1)
蜂巣炎	5 (2.8)	0	5 (2.3)
皮膚感染	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
単純ヘルペス	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
肺感染	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
敗血症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
鼡径部膿瘍	3 (1.7)	0	3 (1.4)
インフルエンザ	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
口腔カンジダ症	3 (1.7)	0	3 (1.4)
歯感染	3 (1.7)	0	3 (1.4)
ウイルス性上気道感染	3 (1.7)	0	3 (1.4)
菌血症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
憩室炎	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
眼感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
咬傷感染	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
喉頭炎	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
ブドウ球菌感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)
歯膿瘍	2 (1.1)	0	2 (0.9)
ウイルス感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)
外陰腟真菌感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)
顎膿瘍	0	1 (2.2)	1 (0.5)
頚部膿瘍	0	1 (2.2)	1 (0.5)
虫垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
異型肺炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
細菌性気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
カンジダ感染	0	1 (2.2)	1 (0.5)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
医療機器関連感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蓄膿	1 (0.6)	0	1 (0.5)
真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
せつ	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
消化管感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯肉炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口唇感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	1 (0.5)
中耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
シュードモナス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.6)	0	1 (0.5)
軟部組織感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
足部白癬	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰部膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰部腟炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**86 (48.6)**	**20 (44.4)**	**106 (47.7)**
咳嗽	35 (19.8)	6 (13.3)	41 (18.5)
呼吸困難	27 (15.3)	7 (15.6)	34 (15.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
副鼻腔うっ血	13 (7.3)	2 (4.4)	15 (6.8)
鼻閉	10 (5.6)	3 (6.7)	13 (5.9)
口腔咽頭痛	12 (6.8)	1 (2.2)	13 (5.9)
発声障害	9 (5.1)	1 (2.2)	10 (4.5)
湿性咳嗽	3 (1.7)	4 (8.9)	7 (3.2)
アレルギー性鼻炎	7 (4.0)	0	7 (3.2)
鼻漏	4 (2.3)	3 (6.7)	7 (3.2)
上気道咳症候群	6 (3.4)	0	6 (2.7)
労作性呼吸困難	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
胸水	4 (2.3)	0	4 (1.8)
喘鳴	4 (2.3)	0	4 (1.8)
鼻出血	3 (1.7)	0	3 (1.4)
気道うっ血	3 (1.7)	0	3 (1.4)
咽喉刺激感	3 (1.7)	0	3 (1.4)
無気肺	2 (1.1)	0	2 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0	2 (0.9)
鼻部不快感	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
呼吸時疼痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
肺高血圧症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
ラ音	2 (1.1)	0	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喘息	0	1 (2.2)	1 (0.5)
気管支痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳び胸	1 (0.6)	0	1 (0.5)
しゃっくり	0	1 (2.2)	1 (0.5)
低酸素症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺浸潤	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻茸	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔分泌過多	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胸膜痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺腫瘤	0	1 (2.2)	1 (0.5)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
くしゃみ	1 (0.6)	0	1 (0.5)
いびき	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽喉絞扼感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	**76 (42.9)**	**20 (44.4)**	**96 (43.2)**
頭痛	26 (14.7)	8 (17.8)	34 (15.3)
浮動性めまい	21 (11.9)	6 (13.3)	27 (12.2)
味覚異常	13 (7.3)	4 (8.9)	17 (7.7)
末梢性感覚ニューロパチー	13 (7.3)	3 (6.7)	16 (7.2)
錯感覚	11 (6.2)	2 (4.4)	13 (5.9)
記憶障害	9 (5.1)	1 (2.2)	10 (4.5)
振戦	7 (4.0)	3 (6.7)	10 (4.5)
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)	3 (6.7)	6 (2.7)
注意力障害	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
感覚鈍麻	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
平衡障害	3 (1.7)	0	3 (1.4)
失神	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
片頭痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
ヘルペス後神経痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
下肢静止不能症候群	2 (1.1)	0	2 (0.9)
傾眠	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
一過性脳虚血発作	2 (1.1)	0	2 (0.9)
味覚消失	1 (0.6)	0	1 (0.5)
健忘	1 (0.6)	0	1 (0.5)
失語症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
灼熱感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
手根管症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頚髄神経根障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
認知障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蟻走感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頭部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
意識消失	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋痙直	1 (0.6)	0	1 (0.5)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.6)	0	1 (0.5)
失神寸前の状態	0	1 (2.2)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**75 (42.4)**	**12 (26.7)**	**87 (39.2)**
食欲減退	26 (14.7)	5 (11.1)	31 (14.0)
低カリウム血症	24 (13.6)	4 (8.9)	28 (12.6)
脱水	17 (9.6)	1 (2.2)	18 (8.1)
高血糖	8 (4.5)	2 (4.4)	10 (4.5)
低リン酸血症	10 (5.6)	0	10 (4.5)
低アルブミン血症	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
高カルシウム血症	8 (4.5)	0	8 (3.6)
低カルシウム血症	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
低マグネシウム血症	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
高尿酸血症	4 (2.3)	2 (4.4)	6 (2.7)
低ナトリウム血症	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
痛風	5 (2.8)	0	5 (2.3)
2 型糖尿病	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
体液貯留	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耐糖能障害	0	1 (2.2)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低血糖	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ビタミン D 欠乏	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	**58 (32.8)**	**13 (28.9)**	**71 (32.0)**
白血球数減少	12 (6.8)	3 (6.7)	15 (6.8)
体重減少	13 (7.3)	1 (2.2)	14 (6.3)
血中クレアチニン増加	12 (6.8)	0	12 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)	3 (6.7)	11 (5.0)
リンパ球数減少	10 (5.6)	1 (2.2)	11 (5.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
体重増加	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
総蛋白減少	4 (2.3)	0	4 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
心雑音	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
血中免疫グロブリン G 減少	2 (1.1)	0	2 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
ヘマトクリット減少	2 (1.1)	0	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中カルシウム減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中マグネシウム減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血液浸透圧上昇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中リン増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中テストステロン減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中尿酸減少	0	1 (2.2)	1 (0.5)
体温低下	0	1 (2.2)	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.6)	0	1 (0.5)
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (2.2)	1 (0.5)
赤血球分布幅増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
トロポニン増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ビタミン D 減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ビタミン D 増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	**40 (22.6)**	**8 (17.8)**	**48 (21.6)**
低血圧	11 (6.2)	2 (4.4)	13 (5.9)
ほてり	9 (5.1)	1 (2.2)	10 (4.5)
高血圧	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
潮紅	4 (2.3)	2 (4.4)	6 (2.7)
深部静脈血栓症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
大動脈狭窄	0	1 (2.2)	1 (0.5)
塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蒼白	1 (0.6)	0	1 (0.5)
収縮期高血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血栓性静脈炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	**36 (20.3)**	**10 (22.2)**	**46 (20.7)**
不眠症	12 (6.8)	6 (13.3)	18 (8.1)
不安	14 (7.9)	2 (4.4)	16 (7.2)
うつ病	10 (5.6)	2 (4.4)	12 (5.4)
異常な夢	4 (2.3)	0	4 (1.8)
錯乱状態	4 (2.3)	0	4 (1.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
激越	2 (1.1)	0	2 (0.9)
譫妄	1 (0.6)	0	1 (0.5)
妄想	1 (0.6)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神状態変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分動揺	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ねごと	1 (0.6)	0	1 (0.5)
自殺念慮	0	1 (2.2)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**29 (16.4)**	**7 (15.6)**	**36 (16.2)**
注入に伴う反応	13 (7.3)	5 (11.1)	18 (8.1)
転倒	6 (3.4)	0	6 (2.7)
挫傷	4 (2.3)	0	4 (1.8)
裂傷	2 (1.1)	0	2 (0.9)
歯牙破折	2 (1.1)	0	2 (0.9)
偶発的過量投与	1 (0.6)	0	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (0.6)	0	1 (0.5)
擦過傷	1 (0.6)	0	1 (0.5)
股関節部骨折	1 (0.6)	0	1 (0.5)
関節脱臼	1 (0.6)	0	1 (0.5)
処置後出血	0	1 (2.2)	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚損傷	1 (0.6)	0	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.2)	1 (0.5)
腎および尿路障害	**25 (14.1)**	**4 (8.9)**	**29 (13.1)**
急性腎障害	8 (4.5)	2 (4.4)	10 (4.5)
尿意切迫	5 (2.8)	0	5 (2.3)
尿失禁	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
血尿	4 (2.3)	0	4 (1.8)
慢性腎臓病	3 (1.7)	0	3 (1.4)
排尿困難	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
頻尿	3 (1.7)	0	3 (1.4)
尿閉	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
膀胱不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
膀胱痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
膀胱結石	1 (0.6)	0	1 (0.5)
間質性膀胱炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水腎症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
夜間頻尿	1 (0.6)	0	1 (0.5)
閉塞性尿路疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
排尿躊躇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
尿路痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	**19 (10.7)**	**5 (11.1)**	**24 (10.8)**
狭心症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
動悸	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
心房細動	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
洞性徐脈	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
洞性頻脈	2 (1.1)	0	2 (0.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
徐脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心肺停止	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心拡大	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓弁閉鎖不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	**18 (10.2)**	**5 (11.1)**	**23 (10.4)**
霧視	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
眼乾燥	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
眼痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
眼そう痒症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
流涙増加	2 (1.1)	0	2 (0.9)
視力障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
結膜出血	0	1 (2.2)	1 (0.5)
複視	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼の炎症	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼刺激	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼瞼縁痂皮	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼瞼発疹	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼部不快感	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼充血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
羞明	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**16 (9.0)**	**7 (15.6)**	**23 (10.4)**
薬物過敏症	5 (2.8)	0	5 (2.3)
過敏症	5 (2.8)	0	5 (2.3)
季節性アレルギー	2 (1.1)	2 (4.4)	4 (1.8)
サイトカイン放出症候群	0	3 (6.7)	3 (1.4)
低γグロブリン血症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
植物アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.2)	1 (0.5)
造影剤アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**16 (9.0)**	**4 (8.9)**	**20 (9.0)**
腫瘍フレア	7 (4.0)	2 (4.4)	9 (4.1)
基底細胞癌	5 (2.8)	0	5 (2.3)
皮膚有棘細胞癌	4 (2.3)	0	4 (1.8)
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
脂肪腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨髄異形成症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌	0	1 (2.2)	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	**11 (6.2)**	**1 (2.2)**	**12 (5.4)**
耳鳴	4 (2.3)	0	4 (1.8)
回転性めまい	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
耳垢栓塞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳閉	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
耳不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**9 (5.1)**	**0**	**9 (4.1)**
良性前立腺肥大症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
亀頭包皮炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
勃起不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵巣嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰嚢浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰嚢痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腟分泌物	1 (0.6)	0	1 (0.5)
内分泌障害	**4 (2.3)**	**1 (2.2)**	**5 (2.3)**
甲状腺機能低下症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
先端巨大症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**2 (4.4)**	**3 (1.4)**
高ビリルビン血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
薬物性肝障害	0	1 (2.2)	1 (0.5)
外科および内科処置	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
鼡径部ヘルニア修復	1 (0.6)	0	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.2

2.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.2.7.4.1. レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象

寛解導入期でのレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 18 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体で、SOC 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 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（103 名、46.4%）、「胃腸障害」（92 名、41.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（88 名、39.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（82 名、36.9%）、「神経系障害」（51 名、23.0%）であった。

全体で、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」（37 名、16.7%）、「悪心」（37 名、16.7%）、「そう痒症」（29 名、13.1%）、「貧血」（27 名、12.2%）であった。

Table 18: レナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	**160 (90.4)**	**39 (86.7)**	**199 (89.6)**
血液およびリンパ系障害	**76 (42.9)**	**27 (60.0)**	**103 (46.4)**
好中球減少症	62 (35.0)	21 (46.7)	83 (37.4)
血小板減少症	26 (14.7)	11 (24.4)	37 (16.7)
貧血	21 (11.9)	6 (13.3)	27 (12.2)
白血球減少症	11 (6.2)	5 (11.1)	16 (7.2)
発熱性好中球減少症	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
リンパ球減少症	2 (1.1)	3 (6.7)	5 (2.3)
汎血球減少症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
出血性素因	1 (0.6)	0	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0	1 (0.5)
リンパ節痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	**77 (43.5)**	**15 (33.3)**	**92 (41.4)**
下痢	32 (18.1)	7 (15.6)	39 (17.6)
便秘	32 (18.1)	6 (13.3)	38 (17.1)
悪心	34 (19.2)	3 (6.7)	37 (16.7)
腹痛	8 (4.5)	3 (6.7)	11 (5.0)
口内炎	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
口内乾燥	7 (4.0)	1 (2.2)	8 (3.6)
消化不良	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
嘔吐	7 (4.0)	1 (2.2)	8 (3.6)
腹部膨満	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
上腹部痛	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
大腸炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
口腔内痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
下腹部痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
異常便	1 (0.6)	0	1 (0.5)
糞塊	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
弛緩歯	1 (0.6)	0	1 (0.5)
食道炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**74 (41.8)**	**14 (31.1)**	**88 (39.6)**
疲労	64 (36.2)	13 (28.9)	77 (34.7)
末梢性浮腫	13 (7.3)	0	13 (5.9)
無力症	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
発熱	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
悪寒	4 (2.3)	0	4 (1.8)
倦怠感	2 (1.1)	0	2 (0.9)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
限局性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
末梢腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
口渇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**73 (41.2)**	**9 (20.0)**	**82 (36.9)**
そう痒症	26 (14.7)	3 (6.7)	29 (13.1)
発疹	19 (10.7)	3 (6.7)	22 (9.9)
斑状丘疹状皮疹	21 (11.9)	0	21 (9.5)
皮膚乾燥	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
紅斑	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
そう痒性皮疹	4 (2.3)	2 (4.4)	6 (2.7)
寝汗	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.7)	0	3 (1.4)
斑状皮疹	3 (1.7)	0	3 (1.4)
血管浮腫	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
多汗症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
全身性そう痒症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
丘疹性皮疹	2 (1.1)	0	2 (0.9)
冷汗	1 (0.6)	0	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
毛孔性皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0	1 (0.5)
顔面腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (2.2)	1 (0.5)
神経系障害	**39 (22.0)**	**12 (26.7)**	**51 (23.0)**
味覚異常	11 (6.2)	3 (6.7)	14 (6.3)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.5)	3 (6.7)	11 (5.0)
頭痛	8 (4.5)	1 (2.2)	9 (4.1)
浮動性めまい	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	3 (6.7)	5 (2.3)
錯感覚	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
記憶障害	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
振戦	2 (1.1)	2 (4.4)	4 (1.8)
注意力障害	3 (1.7)	0	3 (1.4)
感覚鈍麻	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
平衡障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
傾眠	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
失神	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
味覚消失	1 (0.6)	0	1 (0.5)
灼熱感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蟻走感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**38 (21.5)**	**4 (8.9)**	**42 (18.9)**
食欲減退	14 (7.9)	3 (6.7)	17 (7.7)
低カリウム血症	8 (4.5)	0	8 (3.6)
低リン酸血症	7 (4.0)	0	7 (3.2)
脱水	5 (2.8)	0	5 (2.3)
低マグネシウム血症	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
低アルブミン血症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
低カルシウム血症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
高血糖	3 (1.7)	0	3 (1.4)
高尿酸血症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
低ナトリウム血症	3 (1.7)	0	3 (1.4)
痛風	2 (1.1)	0	2 (0.9)
高カルシウム血症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
体液貯留	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	**35 (19.8)**	**6 (13.3)**	**41 (18.5)**
白血球数減少	11 (6.2)	2 (4.4)	13 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	3 (6.7)	9 (4.1)
体重減少	9 (5.1)	0	9 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.8)	2 (4.4)	7 (3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
リンパ球数減少	5 (2.8)	0	5 (2.3)
血中クレアチニン増加	4 (2.3)	0	4 (1.8)
血中ビリルビン増加	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
総蛋白減少	3 (1.7)	0	3 (1.4)
体重増加	3 (1.7)	0	3 (1.4)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中カルシウム減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (2.2)	1 (0.5)
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ヘマトクリット減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
赤血球分布幅増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**32 (18.1)**	**4 (8.9)**	**36 (16.2)**
筋痙縮	11 (6.2)	1 (2.2)	12 (5.4)
関節痛	6 (3.4)	2 (4.4)	8 (3.6)
筋肉痛	6 (3.4)	0	6 (2.7)
四肢痛	6 (3.4)	0	6 (2.7)
筋骨格痛	3 (1.7)	0	3 (1.4)
背部痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
筋力低下	2 (1.1)	0	2 (0.9)
骨痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
線維筋痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
側腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋緊張	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**23 (13.0)**	**4 (8.9)**	**27 (12.2)**
副鼻腔炎	4 (2.3)	0	4 (1.8)
肺感染	3 (1.7)	0	3 (1.4)
敗血症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
気管支炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
帯状疱疹	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
口腔カンジダ症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
上気道感染	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
尿路感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)
異型肺炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
菌血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
細菌性気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蓄膿	1 (0.6)	0	1 (0.5)
真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
シュードモナス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (11.9)**	**4 (8.9)**	**25 (11.3)**
呼吸困難	7 (4.0)	2 (4.4)	9 (4.1)
咳嗽	7 (4.0)	1 (2.2)	8 (3.6)
呼吸時疼痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
副鼻腔うっ血	2 (1.1)	0	2 (0.9)
無気肺	1 (0.6)	0	1 (0.5)
発声障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻閉	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胸水	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺腫瘤	0	1 (2.2)	1 (0.5)
ラ音	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	**14 (7.9)**	**2 (4.4)**	**16 (7.2)**
不眠症	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
うつ病	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
異常な夢	4 (2.3)	0	4 (1.8)
不安	2 (1.1)	0	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.6)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分動揺	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ねごと	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	**12 (6.8)**	**3 (6.7)**	**15 (6.8)**
ほてり	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
低血圧	4 (2.3)	0	4 (1.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
高血圧	0	2 (4.4)	2 (0.9)
塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
潮紅	1 (0.6)	0	1 (0.5)
リンパ浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蒼白	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**10 (5.6)**	**3 (6.7)**	**13 (5.9)**
腫瘍フレア	7 (4.0)	2 (4.4)	9 (4.1)
基底細胞癌	2 (1.1)	0	2 (0.9)
皮膚有棘細胞癌	2 (1.1)	0	2 (0.9)
骨髄異形成症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	**7 (4.0)**	**3 (6.7)**	**10 (4.5)**
霧視	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
眼乾燥	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼の炎症	0	1 (2.2)	1 (0.5)
眼刺激	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼瞼発疹	0	1 (2.2)	1 (0.5)
羞明	1 (0.6)	0	1 (0.5)
視力障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**7 (4.0)**	**1 (2.2)**	**8 (3.6)**
過敏症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
薬物過敏症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
サイトカイン放出症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
低γグロブリン血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	**6 (3.4)**	**0**	**6 (2.7)**
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心房細動	1 (0.6)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.6)	0	1 (0.5)
洞性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**6 (3.4)**	**0**	**6 (2.7)**
急性腎障害	5 (2.8)	0	5 (2.3)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
尿意切迫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**3 (1.7)**	**0**	**3 (1.4)**
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰嚢浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**
耳そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
内分泌障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**
甲状腺機能低下症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**1 (2.2)**	**2 (0.9)**
高ビリルビン血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
偶発的過量投与	1 (0.6)	0	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.3.1

2.2.7.4.2. リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象

寛解導入期でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 19 に示す。安全性解析対象集団（222 名）でのリツキシマブとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は 63.5%（141 名）であった。

全体で、SOC 別のリツキシマブとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 20%以上）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（57 名、25.7%）、「血液およびリンパ系障害」（52 名、23.4%）であった。

全体で、PT 別のリツキシマブ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」（36 名、16.2%）、「疲労」（34 名、15.3%）であった。

Table 19: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	**113 (63.8)**	**28 (62.2)**	**141 (63.5)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**47 (26.6)**	**10 (22.2)**	**57 (25.7)**
疲労	29 (16.4)	5 (11.1)	34 (15.3)
悪寒	10 (5.6)	3 (6.7)	13 (5.9)
発熱	2 (1.1)	3 (6.7)	5 (2.3)
無力症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
末梢性浮腫	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
胸部不快感	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注入部位疼痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
限局性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口渇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**36 (20.3)**	**16 (35.6)**	**52 (23.4)**
好中球減少症	26 (14.7)	10 (22.2)	36 (16.2)
血小板減少症	8 (4.5)	5 (11.1)	13 (5.9)
貧血	8 (4.5)	3 (6.7)	11 (5.0)
白血球減少症	5 (2.8)	5 (11.1)	10 (4.5)
リンパ球減少症	2 (1.1)	2 (4.4)	4 (1.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
汎血球減少症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
胃腸障害	**32 (18.1)**	**9 (20.0)**	**41 (18.5)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
悪心	16 (9.0)	4 (8.9)	20 (9.0)
下痢	12 (6.8)	5 (11.1)	17 (7.7)
便秘	7 (4.0)	1 (2.2)	8 (3.6)
腹痛	5 (2.8)	0	5 (2.3)
嘔吐	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
腹部膨満	2 (1.1)	0	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
口内乾燥	2 (1.1)	0	2 (0.9)
消化不良	0	1 (2.2)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口唇腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
弛緩歯	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔内痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口内炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**34 (19.2)**	**7 (15.6)**	**41 (18.5)**
発疹	9 (5.1)	4 (8.9)	13 (5.9)
そう痒症	11 (6.2)	1 (2.2)	12 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	6 (3.4)	0	6 (2.7)
寝汗	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
全身性そう痒症	3 (1.7)	0	3 (1.4)
蕁麻疹	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
そう痒性皮疹	2 (1.1)	0	2 (0.9)
冷汗	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
紅斑	1 (0.6)	0	1 (0.5)
多汗症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
点状出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	**13 (7.3)**	**8 (17.8)**	**21 (9.5)**
頭痛	3 (1.7)	2 (4.4)	5 (2.3)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
浮動性めまい	2 (1.1)	2 (4.4)	4 (1.8)
味覚異常	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
味覚消失	1 (0.6)	0	1 (0.5)
灼熱感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注意力障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
記憶障害	0	1 (2.2)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.2)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.5)
失神寸前の状態	0	1 (2.2)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	1 (0.5)
振戦	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18 (10.2)**	**2 (4.4)**	**20 (9.0)**
呼吸困難	5 (2.8)	2 (4.4)	7 (3.2)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
咳嗽	5 (2.8)	0	5 (2.3)
口腔咽頭痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
副鼻腔うっ血	2 (1.1)	0	2 (0.9)
咽喉刺激感	2 (1.1)	0	2 (0.9)
無気肺	1 (0.6)	0	1 (0.5)
発声障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻閉	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸時疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽喉絞扼感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**18 (10.2)**	**1 (2.2)**	**19 (8.6)**
食欲減退	5 (2.8)	0	5 (2.3)
低カリウム血症	5 (2.8)	0	5 (2.3)
低アルブミン血症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
脱水	2 (1.1)	0	2 (0.9)
高血糖	2 (1.1)	0	2 (0.9)
高尿酸血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
低カルシウム血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
低リン酸血症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
痛風	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高カルシウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**13 (7.3)**	**5 (11.1)**	**18 (8.1)**
注入に伴う反応	13 (7.3)	5 (11.1)	18 (8.1)
臨床検査	**14 (7.9)**	**3 (6.7)**	**17 (7.7)**
白血球数減少	7 (4.0)	2 (4.4)	9 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
体重減少	3 (1.7)	0	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
リンパ球数減少	2 (1.1)	0	2 (0.9)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.2)	1 (0.5)
血中カルシウム減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
総蛋白減少	1 (0.6)	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (8.5)**	**1 (2.2)**	**16 (7.2)**
関節痛	4 (2.3)	0	4 (1.8)
背部痛	4 (2.3)	0	4 (1.8)
筋痙縮	3 (1.7)	0	3 (1.4)
筋肉痛	3 (1.7)	0	3 (1.4)
骨痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
筋緊張	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**12 (6.8)**	**3 (6.7)**	**15 (6.8)**
帯状疱疹	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
口腔カンジダ症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肺炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
敗血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
異型肺炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
菌血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蓄膿	1 (0.6)	0	1 (0.5)
真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
単純ヘルペス	0	1 (2.2)	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
シュードモナス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**7 (4.0)**	**2 (4.4)**	**9 (4.1)**
薬物過敏症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
サイトカイン放出症候群	0	2 (4.4)	2 (0.9)
低γグロブリン血症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	**4 (2.3)**	**5 (11.1)**	**9 (4.1)**
潮紅	2 (1.1)	2 (4.4)	4 (1.8)
高血圧	0	2 (4.4)	2 (0.9)
ほてり	0	1 (2.2)	1 (0.5)
低血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	**4 (2.3)**	**1 (2.2)**	**5 (2.3)**
霧視	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
眼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (1.1)**	**1 (2.2)**	**3 (1.4)**
腫瘍フレア	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
腎および尿路障害	**3 (1.7)**	**0**	**3 (1.4)**
急性腎障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**
洞性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**
不眠症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
不安	1 (0.6)	0	1 (0.5)
うつ病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (0.5)**
高ビリルビン血症	0	1 (2.2)	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.3.2

2.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象

寛解導入期でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況を Table 20 に示す。安全性解析対象集団（222 名）でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 62.2%（138 名）であった。

全体で、SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 10%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（82 名、36.9%）、「感染症および寄生虫症」（27 名、12.2%）、「胃腸障害」（23 名、10.4%）であった。

全体で、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。

Table 20: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象	**105 (59.3)**	**33 (73.3)**	**138 (62.2)**
血液およびリンパ系障害	**60 (33.9)**	**22 (48.9)**	**82 (36.9)**
好中球減少症	56 (31.6)	18 (40.0)	74 (33.3)
血小板減少症	9 (5.1)	8 (17.8)	17 (7.7)
白血球減少症	9 (5.1)	4 (8.9)	13 (5.9)
貧血	7 (4.0)	3 (6.7)	10 (4.5)
発熱性好中球減少症	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
リンパ球減少症	4 (2.3)	2 (4.4)	6 (2.7)
汎血球減少症	2 (1.1)	0	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	**23 (13.0)**	**4 (8.9)**	**27 (12.2)**
肺炎	4 (2.3)	0	4 (1.8)
敗血症	3 (1.7)	0	3 (1.4)
尿路感染	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
蜂巣炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肛径部膿瘍	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肺感染	2 (1.1)	0	2 (0.9)
副鼻腔炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
虫垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
異型肺炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
菌血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
帯状疱疹	0	1 (2.2)	1 (0.5)
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	1 (2.2)	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
軟部組織感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	**17 (9.6)**	**6 (13.3)**	**23 (10.4)**
下痢	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
腹痛	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
便秘	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
口内炎	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
大腸炎	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
嚥下障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
齲歯	1 (0.6)	0	1 (0.5)
消化不良	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腹膜垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
悪心	1 (0.6)	0	1 (0.5)
食道痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔内痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
小腸捻転	0	1 (2.2)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**16 (9.0)**	**5 (11.1)**	**21 (9.5)**
脱水	7 (4.0)	0	7 (3.2)
低カリウム血症	4 (2.3)	2 (4.4)	6 (2.7)
高カルシウム血症	5 (2.8)	0	5 (2.3)
低リン酸血症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
高尿酸血症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
食欲減退	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
2 型糖尿病	0	1 (2.2)	1 (0.5)
臨床検査	**12 (6.8)**	**5 (11.1)**	**17 (7.7)**
白血球数減少	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
リンパ球数減少	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.2)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.2)	1 (0.5)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (7.3)**	**3 (6.7)**	**16 (7.2)**
疲労	8 (4.5)	2 (4.4)	10 (4.5)
無力症	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
多臓器機能不全症候群	2 (1.1)	0	2 (0.9)
全身性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**13 (7.3)**	**1 (2.2)**	**14 (6.3)**
頚部痛	5 (2.8)	0	5 (2.3)
筋力低下	2 (1.1)	0	2 (0.9)
関節痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
背部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
線維筋痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
側腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼡径部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
椎間板突出	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.6)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (2.2)	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**9 (5.1)**	**3 (6.7)**	**12 (5.4)**
そう痒症	4 (2.3)	0	4 (1.8)
そう痒性皮疹	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
血管浮腫	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	0	2 (0.9)
発疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**9 (5.1)**	**2 (4.4)**	**11 (5.0)**
急性腎障害	5 (2.8)	1 (2.2)	6 (2.7)
慢性腎臓病	3 (1.7)	0	3 (1.4)
排尿困難	0	1 (2.2)	1 (0.5)
水腎症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
閉塞性尿路疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (4.5)**	**1 (2.2)**	**9 (4.1)**
呼吸困難	4 (2.3)	0	4 (1.8)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0	2 (0.9)
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低酸素症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	**5 (2.8)**	**3 (6.7)**	**8 (3.6)**
失神	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
末梢性ニューロパチー	0	2 (4.4)	2 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (2.8)**	**2 (4.4)**	**7 (3.2)**
基底細胞癌	3 (1.7)	0	3 (1.4)
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
骨髄異形成症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌	0	1 (2.2)	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	**4 (2.3)**	**2 (4.4)**	**6 (2.7)**
心房細動	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	**4 (2.3)**	**2 (4.4)**	**6 (2.7)**
低血圧	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
高血圧	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	**4 (2.3)**	**0**	**4 (1.8)**
不安	2 (1.1)	0	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.6)	0	1 (0.5)
譫妄	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神状態変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**1 (2.2)**	**2 (0.9)**
アナフィラキシー反応	0	1 (2.2)	1 (0.5)
過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
股関節部骨折	1 (0.6)	0	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫；NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
有害事象の重症度は NCI 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 14.3.1.6

2.2.7.6. 死亡

データカットオフ時点での死亡状況を Table 21 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 22 に示す。

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」であった。

寛解導入期終了後の追跡調査期中及び維持療法期終了後の追跡調査期中の死亡 13 名の死因は、10 名がリンパ腫、その他の原発性悪性腫瘍（肺癌）又はその合併症であり、残りの 3 名はその他（「細菌性髄膜炎」、「敗血症性ショック」、「レジオネラ症」）であった（5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Listing 16.2.7.9）。

Table 21: 死亡の発現状況と死因（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

死因	全体 (N = 222) n (%)
すべての死亡	21 (9.5)
寛解導入期中の死亡 [a]	8 (3.6)
リンパ腫、又はその合併症	3 (1.4)
有害事象	4 (1.8)
不明	1 (0.5)
寛解導入期終了後の追跡調査期中の死亡 [b]	12 (5.4)
リンパ腫、又はその合併症	8 (3.6)
その他の原発性悪性腫瘍、又はその合併症	1 (0.5)
その他	3 (1.4)
維持療法期終了後の追跡調査期中の死亡 [c]	1 (0.5)
リンパ腫、又はその合併症	1 (0.5)

[a] 寛解導入期での治験薬の最終投与後 28 日目まで、又は維持療法期での治験薬の投与開始までのいずれか早い方までの死亡
[b] 維持療法期に移行しなかった患者で、寛解導入期での治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡
[c] 維持療法期での治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡
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 14.3.1.16

Table 22: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
グレード 5 の有害事象	**3 (1.7)**	**1 (2.2)**	**4 (1.8)**
心臓障害	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
心肺停止	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (2.2)**	**1 (0.5)**
敗血症	0	1 (2.2)	1 (0.5)
腎および尿路障害	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
急性腎障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.8, Table 14.3.1.8.1, Table 14.3.1.8.2

2.2.7.7. 重篤な有害事象

寛解導入期でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 23 に示す。安全性解析対象集団（222 名）での重篤な有害事象の発現割合は 29.3%（65 名）であった。

全体で、SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「感染症および寄生虫症」（24 名、10.8%）、「血液およびリンパ系障害」（15 名、6.8%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（13 名、5.9%）、「胃腸障害」（11 名、5.0%）であった。

全体で、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」（7 名、3.2%）、「急性腎障害」（7 名、3.2%）、「好中球減少症」（5 名、2.3%）、「基底細胞癌」（5 名、2.3%）、「脱水」（5 名、2.3%）、「高カルシウム血症」（5 名、2.3%）であった。

Table 23: すべての重篤な有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
重篤な有害事象	**50 (28.2)**	**15 (33.3)**	**65 (29.3)**
感染症および寄生虫症	**20 (11.3)**	**4 (8.9)**	**24 (10.8)**
肺炎	4 (2.3)	0	4 (1.8)
敗血症	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
蜂巣炎	2 (1.1)	0	2 (0.9)
尿路感染	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
虫垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
異型肺炎	0	1 (2.2)	1 (0.5)
菌血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	1 (2.2)	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
軟部組織感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
水痘	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**11 (6.2)**	**4 (8.9)**	**15 (6.8)**
発熱性好中球減少症	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
好中球減少症	4 (2.3)	1 (2.2)	5 (2.3)
貧血	3 (1.7)	1 (2.2)	4 (1.8)
血小板減少症	1 (0.6)	3 (6.7)	4 (1.8)
汎血球減少症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**11 (6.2)**	**2 (4.4)**	**13 (5.9)**
基底細胞癌	5 (2.8)	0	5 (2.3)
皮膚有棘細胞癌	4 (2.3)	0	4 (1.8)
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨髄異形成症候群	0	1 (2.2)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌	0	1 (2.2)	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍フレア	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	**7 (4.0)**	**4 (8.9)**	**11 (5.0)**
腹痛	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
大腸炎	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
下痢	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
腹膜垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
糞塊	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
食道痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.5)
小腸捻転	0	1 (2.2)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**8 (4.5)**	**1 (2.2)**	**9 (4.1)**
急性腎障害	6 (3.4)	1 (2.2)	7 (3.2)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
閉塞性尿路疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**8 (4.5)**	**0**	**8 (3.6)**
脱水	5 (2.8)	0	5 (2.3)
高カルシウム血症	5 (2.8)	0	5 (2.3)
高尿酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低カリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (3.4)**	**2 (4.4)**	**8 (3.6)**
呼吸困難	2 (1.1)	1 (2.2)	3 (1.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.1)	0	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低酸素症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (2.2)	1 (0.5)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	**4 (2.3)**	**2 (4.4)**	**6 (2.7)**
心房細動	1 (0.6)	2 (4.4)	3 (1.4)
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.5)
狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心肺停止	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (2.3)**	**1 (2.2)**	**5 (2.3)**
無力症	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (0.9)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
全身性浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (2.3)**	**0**	**4 (1.8)**
側腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼠径部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
椎間板突出	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋力低下	1 (0.6)	0	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	**3 (1.7)**	**1 (2.2)**	**4 (1.8)**
頭痛	2 (1.1)	0	2 (0.9)
失神	0	1 (2.2)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**2 (1.1)**	**1 (2.2)**	**3 (1.4)**
アナフィラキシー反応	0	1 (2.2)	1 (0.5)
薬物過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	FL 患者 (N = 177) n (%)	MZL 患者 (N = 45) n (%)	全体 (N = 222) n (%)
過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	**1 (0.6)**	**1 (2.2)**	**2 (0.9)**
精神状態変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
自殺念慮	0	1 (2.2)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.6)**	**1 (2.2)**	**2 (0.9)**
血管浮腫	0	1 (2.2)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	**2 (1.1)**	**0**	**2 (0.9)**
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
股関節部骨折	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	**1 (0.6)**	**0**	**1 (0.5)**
トロポニン増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；MZL = 辺縁帯リンパ腫
[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.4

2.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

寛解導入期にレナリドミドの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 24 に、リツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 25 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）、リツキシマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.5%（21 名）であった。

全体で、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。また、リツキシマブ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 2.3%（5 名）に発現したが、その他の事象の発現割合は 1%未満（2 名以下）であった。

Table 24: レナリドミドの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
レナリドミドの投与中止に至った有害事象	**40 (18.0)**
血液およびリンパ系障害	**15 (6.8)**
好中球減少症	14 (6.3)
血小板減少症	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	**6 (2.7)**
肺炎	2 (0.9)
敗血症	2 (0.9)
播種性帯状疱疹	1 (0.5)
シュードモナス感染	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**4 (1.8)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
血管浮腫	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.4)**
疲労	1 (0.5)
全身性浮腫	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (1.4)**
急性呼吸不全	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.5)
胃腸障害	**2 (0.9)**
下痢	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.5)
免疫系障害	**2 (0.9)**
薬物過敏症	1 (0.5)
過敏症	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.9)**
四肢痛	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.9)**
骨髄異形成症候群	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.5)
神経系障害	**2 (0.9)**
頭痛	1 (0.5)
失神	1 (0.5)
精神障害	**2 (0.9)**
不安	1 (0.5)
気分動揺	1 (0.5)
臨床検査	**1 (0.5)**
体重減少	1 (0.5)
腎および尿路障害	**1 (0.5)**
急性腎障害	1 (0.5)
血管障害	**1 (0.5)**
深部静脈血栓症	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.9.1

Table 25: リツキシマブの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
リツキシマブの投与中止に至った有害事象	**21 (9.5)**
血液およびリンパ系障害	**5 (2.3)**
好中球減少症	5 (2.3)
血小板減少症	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
感染症および寄生虫症	**5 (2.3)**
肺炎	2 (0.9)
播種性帯状疱疹	1 (0.5)
シュードモナス感染	1 (0.5)
敗血症	1 (0.5)
胃腸障害	**2 (0.9)**
下痢	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.9)**
無力症	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.9)**
骨髄異形成症候群	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.9)**
呼吸困難	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.9)**
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.5)
心臓障害	**1 (0.5)**
心房細動	1 (0.5)
臨床検査	**1 (0.5)**
体重減少	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.5)**
横紋筋融解症	1 (0.5)
精神障害	**1 (0.5)**
不安	1 (0.5)
腎および尿路障害	**1 (0.5)**
急性腎障害	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.9.2

2.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象

寛解導入期にレナリドミドの減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 26 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）であった。

全体で、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。

Table 26: レナリドミドの減量に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
レナリドミドの減量に至った有害事象	**96 (43.2)**
血液およびリンパ系障害	**58 (26.1)**
好中球減少症	48 (21.6)
血小板減少症	10 (4.5)
貧血	4 (1.8)
発熱性好中球減少症	2 (0.9)
白血球減少症	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
汎血球減少症	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**12 (5.4)**
斑状丘疹状皮疹	4 (1.8)
そう痒性皮疹	4 (1.8)
そう痒症	2 (0.9)
発疹	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (3.6)**
疲労	7 (3.2)
悪寒	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)
胃腸障害	**6 (2.7)**
下痢	3 (1.4)
消化不良	2 (0.9)
悪心	2 (0.9)
腹部膨満	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**5 (2.3)**
蜂巣炎	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)
敗血症	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.5)
臨床検査	**5 (2.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)
白血球数減少	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.5)
神経系障害	**5 (2.3)**
末梢性ニューロパチー	2 (0.9)
平衡障害	1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)
免疫系障害	**3 (1.4)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
過敏症	2 (0.9)
薬物過敏症	1 (0.5)
心臓障害	**2 (0.9)**
急性冠動脈症候群	1 (0.5)
心房細動	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.9)**
関節痛	1 (0.5)
線維筋痛	1 (0.5)
精神障害	**2 (0.9)**
不安	1 (0.5)
錯乱状態	1 (0.5)
腎および尿路障害	**2 (0.9)**
急性腎障害	1 (0.5)
尿意切迫	1 (0.5)
血管障害	**2 (0.9)**
低血圧	1 (0.5)
リンパ浮腫	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.5)**
高ビリルビン血症	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**1 (0.5)**
高カルシウム血症	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.5)**
呼吸困難	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.10.1

2.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

寛解導入期にレナリドミドの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 27 に、リツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 28 に示す。安全性解析対象集団（222 名）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 名）、リツキシマブの休薬に至った有害事象の発現割合は 28.8%（64 名）であった。

全体で、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。また、リツキシマブの休薬に至った PT 別の主な有害事象として「注入に伴う反応」が 5.9%（13 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。

Table 27: レナリドミドの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
レナリドミドの休薬に至った有害事象	**108 (48.6)**
血液およびリンパ系障害	**49 (22.1)**
好中球減少症	42 (18.9)
血小板減少症	10 (4.5)
貧血	4 (1.8)
発熱性好中球減少症	4 (1.8)
白血球減少症	2 (0.9)
汎血球減少症	2 (0.9)
脾腫	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**31 (14.0)**
肺炎	6 (2.7)
上気道感染	4 (1.8)
尿路感染	3 (1.4)
菌血症	2 (0.9)
気管支炎	2 (0.9)
蜂巣炎	2 (0.9)
帯状疱疹	2 (0.9)
インフルエンザ	2 (0.9)
肺感染	2 (0.9)
虫垂炎	1 (0.5)
異型肺炎	1 (0.5)
細菌性気管支炎	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)
肛径部膿瘍	1 (0.5)
耳帯状疱疹	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.5)
敗血症	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.5)
軟部組織感染	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (0.5)
水痘	1 (0.5)
外陰部膿瘍	1 (0.5)
胃腸障害	**16 (7.2)**
下痢	5 (2.3)
腹痛	3 (1.4)
大腸炎	2 (0.9)
悪心	2 (0.9)
腹部膨満	1 (0.5)
齲歯	1 (0.5)
消化不良	1 (0.5)
腹膜垂炎	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
食道炎	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
小腸捻転	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (6.3)**
疲労	6 (2.7)
無力症	3 (1.4)
末梢性浮腫	2 (0.9)
発熱	2 (0.9)
悪寒	1 (0.5)
薬剤離脱症候群	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.5)
臨床検査	**10 (4.5)**
白血球数減少	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)
体重減少	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**10 (4.5)**
脱水	4 (1.8)
高カルシウム血症	4 (1.8)
食欲減退	3 (1.4)
高尿酸血症	2 (0.9)
高血糖	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**9 (4.1)**
そう痒症	4 (1.8)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9)
全身性そう痒症	1 (0.5)
発疹	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (2.7)**
咳嗽	3 (1.4)
無気肺	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.5)
肺腫瘤	1 (0.5)
心臓障害	**4 (1.8)**
狭心症	1 (0.5)
心房細動	1 (0.5)
心拡大	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)
神経系障害	**4 (1.8)**
平衡障害	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
手根管症候群	1 (0.5)
記憶障害	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)
失神	1 (0.5)
腎および尿路障害	**4 (1.8)**
急性腎障害	3 (1.4)
膀胱結石	1 (0.5)
慢性腎臓病	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (1.4)**
偶発的過量投与	1 (0.5)
股関節部骨折	1 (0.5)
注入に伴う反応	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.4)**
関節痛	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
筋力低下	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.5)
血管障害	**3 (1.4)**
高血圧	1 (0.5)
低血圧	1 (0.5)
血栓症	1 (0.5)
肝胆道系障害	**2 (0.9)**
高ビリルビン血症	2 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.9)**
基底細胞癌	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.5)
腫瘍フレア	1 (0.5)
精神障害	**2 (0.9)**
不安	1 (0.5)
錯乱状態	1 (0.5)
内分泌障害	**1 (0.5)**
甲状腺機能低下症	1 (0.5)
外科および内科処置	**1 (0.5)**
鼡径部ヘルニア修復	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.10.2

Table 28: リツキシマブの休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
リツキシマブの休薬に至った有害事象	**64 (28.8)**
感染症および寄生虫症	**15 (6.8)**
肺炎	3 (1.4)
上気道感染	3 (1.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
蜂巣炎	2 (0.9)
菌血症	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)
肛径部膿瘍	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)
関節膿瘍	1 (0.5)
敗血症	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)
外陰部膿瘍	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**13 (5.9)**
好中球減少症	9 (4.1)
血小板減少症	3 (1.4)
貧血	2 (0.9)
汎血球減少症	1 (0.5)
脾腫	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**13 (5.9)**
注入に伴う反応	13 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (5.4)**
悪寒	6 (2.7)
疲労	3 (1.4)
無力症	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)
胸痛	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**11 (5.0)**
そう痒症	5 (2.3)
発疹	2 (0.9)
蕁麻疹	2 (0.9)
紅斑	1 (0.5)
アレルギー性そう痒症	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (4.1)**
呼吸困難	3 (1.4)
咽喉刺激感	2 (0.9)
無気肺	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)
咽喉絞扼感	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**7 (3.2)**
脱水	4 (1.8)
高カルシウム血症	4 (1.8)
高尿酸血症	2 (0.9)
食欲減退	1 (0.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 222) n (%)
高血糖	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5)
免疫系障害	**5 (2.3)**
サイトカイン放出症候群	3 (1.4)
薬物過敏症	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (2.3)**
背部痛	3 (1.4)
関節痛	1 (0.5)
筋緊張	1 (0.5)
胃腸障害	**4 (1.8)**
悪心	2 (0.9)
腹痛	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
神経系障害	**4 (1.8)**
味覚異常	1 (0.5)
記憶障害	1 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)
腎および尿路障害	**4 (1.8)**
急性腎障害	4 (1.8)
血管障害	**4 (1.8)**
潮紅	2 (0.9)
ほてり	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)
心臓障害	**3 (1.4)**
心房細動	1 (0.5)
心拡大	1 (0.5)
洞性頻脈	1 (0.5)
臨床検査	**2 (0.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)
眼障害	**1 (0.5)**
眼そう痒症	1 (0.5)
精神障害	**1 (0.5)**
精神状態変化	1 (0.5)
外科および内科処置	**1 (0.5)**
鼡径部ヘルニア修復	1 (0.5)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
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 14.3.1.10.3

2.2.7.11. 臨床検査

2.2.7.11.1. 血液学的検査

寛解導入期の安全性解析対象集団での血液学的検査値のグレードのシフト状況（ベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのシフト）を Table 29 に示す。

治験薬投与開始前後で血液学的検査値を有する患者のうち、ベースライン値がグレード 2 以下で治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、血中ヘモグロビン濃度（低下）で 8/217 名、白血球数（減少）で 41/217 名、血小板数（減少）で 19/217 名、好中球数（減少）で 73/218 名、リンパ球数（減少）で 41/217 名であった。

Table 29: 血液学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフトテーブル（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

パラメータ	ベースライン	寛解導入期の治験薬投与開始後の最悪グレード[a]					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
血中ヘモグロビン濃度（低下）N = 217	正常	93 (42.9)	53 (24.4)	9 (4.1)	2 (0.9)	0	157 (72.4)
	グレード 1	1 (0.5)	22 (10.1)	18 (8.3)	5 (2.3)	0	46 (21.2)
	グレード 2	0	0	11 (5.1)	1 (0.5)	0	12 (5.5)
	グレード 3	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	94 (43.3)	75 (34.6)	38 (17.5)	10 (4.6)	0	217 (100.0)
白血球数（減少）N = 217	正常	70 (32.3)	46 (21.2)	46 (21.2)	19 (8.8)	6 (2.8)	187 (86.2)
	グレード 1	0	5 (2.3)	5 (2.3)	11 (5.1)	1 (0.5)	22 (10.1)
	グレード 2	0	0	4 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (3.7)
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	70 (32.3)	51 (23.5)	55 (25.3)	33 (15.2)	8 (3.7)	217 (100.0)
血小板数（減少）N = 217	正常	106 (48.8)	54 (24.9)	7 (3.2)	6 (2.8)	4 (1.8)	177 (81.6)
	グレード 1	2 (0.9)	15 (6.9)	11 (5.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	33 (15.2)
	グレード 2	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	0	6 (2.8)
	グレード 3	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	108 (49.8)	70 (32.3)	19 (8.8)	15 (6.9)	5 (2.3)	217 (100.0)
好中球数（減少）N = 218	正常	57 (26.1)	31 (14.2)	52 (23.9)	30 (13.8)	33 (15.1)	203 (93.1)
	グレード 1	0	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (2.3)	11 (5.0)
	グレード 2	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
	グレード 3	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	57 (26.1)	33 (15.1)	54 (24.8)	34 (15.6)	40 (18.3)	218 (100.0)
リンパ球数（減少）N = 217	正常	75 (34.6)	9 (4.1)	46 (21.2)	15 (6.9)	4 (1.8)	149 (68.7)
	グレード 1	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	0	5 (2.3)
	グレード 2	4 (1.8)	2 (0.9)	21 (9.7)	19 (8.8)	1 (0.5)	47 (21.7)
	グレード 3	2 (0.9)	0	1 (0.5)	10 (4.6)	1 (0.5)	14 (6.5)
	グレード 4	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
	計	81 (37.3)	11 (5.1)	71 (32.7)	48 (22.1)	6 (2.8)	217 (100.0)

NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

[a] グレードの判定には NCI CTCAE version 4.03 を用いた。

注：ベースライン値はサイクル 1 の 1 日目の直前の検査値とする。寛解導入期の臨床検査値は、寛解導入療法の治験薬投与開始日から最終投与 28 日後（維持療法開始前）までに計測された、すべての臨床検査値を含む。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1

2.2.7.11.2. 血液生化学的検査

寛解導入期の血液生化学的検査値のグレードのシフト状況（ベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのシフト）を Table 30 に示す。

治験薬投与開始前後で血液生化学的検査値を有する患者のうち、ベースライン値がグレード 2 以下で治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は全体的に少なく、カリウム（低下）で 11/216 名、カリウム（上昇）で 1/216 名、カルシウム（低下）で 3/216 名、カルシウム（上昇）で 6/216 名、リン（低下）で 7/206 名、クレアチニン（上昇）で 1/216 名、尿酸（上昇）で 12/210 名、アラニンアミノトランスフェラーゼ（上昇）で 5/217 名、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（上昇）で 4/217 名、ビリルビン（上昇）で 2/217 名であった。

Table 30: 血液生化学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフトテーブル（寛解導入期の安全性解析対象集団）［NHL-008 試験］

パラメータ	ベースライン	寛解導入期の治験薬投与開始後の最悪グレード[a]					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
カリウム（低下） N = 216	正常	175 (81.0)	0	27 (12.5)	10 (4.6)	1 (0.5)	213 (98.6)
	グレード 1	0	0	0	0	0	0
	グレード 2	0	0	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	175 (81.0)	0	30 (13.9)	10 (4.6)	1 (0.5)	216 (100.0)
カリウム（上昇） N = 216	正常	210 (97.2)	2 (0.9)	3 (1.4)	0	1 (0.5)	216 (100.0)
	グレード 1	0	0	0	0	0	0
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	210 (97.2)	2 (0.9)	3 (1.4)	0	1 (0.5)	216 (100.0)
カルシウム（低下） N = 216	正常	179 (82.9)	15 (6.9)	15 (6.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	212 (98.1)
	グレード 1	1 (0.5)	0	3 (1.4)	0	0	4 (1.9)
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	180 (83.3)	15 (6.9)	18 (8.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	216 (100.0)
カルシウム（上昇） N = 216	正常	203 (94.0)	4 (1.9)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	210 (97.2)
	グレード 1	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	4 (1.9)
	グレード 2	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	203 (94.0)	7 (3.2)	0	2 (0.9)	4 (1.9)	216 (100.0)
リン（低下） N = 206	正常	181 (87.9)	0	15 (7.3)	7 (3.4)	0	203 (98.5)
	グレード 1	0	0	0	0	0	0
	グレード 2	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	183 (88.8)	0	16 (7.8)	7 (3.4)	0	206 (100.0)

パラメータ	ベースライン	寛解導入期の治験薬投与開始後の最悪グレード[a]					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
クレアチニン（上昇）N = 216	正常	149 (69.0)	27 (12.5)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	182 (84.3)
	グレード 1	4 (1.9)	23 (10.6)	7 (3.2)	0	0	34 (15.7)
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	153 (70.8)	50 (23.1)	12 (5.6)	1 (0.5)	0	216 (100.0)
尿酸（上昇）N = 210	正常	185 (88.1)	0	0	9 (4.3)	3 (1.4)	197 (93.8)
	グレード 1	0	0	0	0	0	0
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	7 (3.3)	0	0	4 (1.9)	0	11 (5.2)
	グレード 4	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)
	計	193 (91.9)	0	0	13 (6.2)	4 (1.9)	210 (100.0)
ALT（上昇）N = 217	正常	107 (49.3)	74 (34.1)	6 (2.8)	4 (1.8)	0	191 (88.0)
	グレード 1	2 (0.9)	20 (9.2)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	26 (12.0)
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	109 (50.2)	94 (43.3)	9 (4.1)	5 (2.3)	0	217 (100.0)
AST（上昇）N = 217	正常	130 (59.9)	60 (27.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	194 (89.4)
	グレード 1	5 (2.3)	15 (6.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	23 (10.6)
	グレード 2	0	0	0	0	0	0
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	135 (62.2)	75 (34.6)	3 (1.4)	4 (1.8)	0	217 (100.0)
ビリルビン（上昇）N = 217	正常	178 (82.0)	22 (10.1)	6 (2.8)	1 (0.5)	0	207 (95.4)
	グレード 1	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	9 (4.1)
	グレード 2	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
	グレード 3	0	0	0	0	0	0
	グレード 4	0	0	0	0	0	0
	計	180 (82.9)	24 (11.1)	11 (5.1)	2 (0.9)	0	217 (100.0)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

[a] グレードの判定には NCI CTCAE version 4.03 を用いた。

注：ベースライン値はサイクル 1 の 1 日目の直前の検査値とする。寛解導入期の臨床検査値は、寛解導入療法の治験薬投与開始日から最終投与 28 日後（維持療法開始前）までに計測された、すべての臨床検査値を含む。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-5013-NHL-008 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.2

2.2.7.12. 安全性の結論

本試験では、2017 年 5 月 1 日でデータをカットオフし、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者を対象に寛解導入期の R^2 併用寛解導入療法の安全性を評価した。

レナリドミド及びリツキシマブの曝露期間の中央値（範囲）はそれぞれ 143.5 日（1.0～295.0 日）、7.0 日（1.0～12.0 日）であった。

有害事象は寛解導入期の安全性解析対象集団全体（222 名）の 97.3%に発現し、その主な有害事象は「疲労」、「好中球減少症」、「下痢」、「悪心」、「便秘」、「貧血」、「血小板減少症」であった。

また、主なグレード 3 又は 4 の有害事象として「好中球減少症」、「血小板減少症」、「白血球減少症」が発現し、主な重篤な有害事象として「発熱性好中球減少症」、「急性腎障害」、「好中球減少症」、「基底細胞癌」、「脱水」、「高カルシウム血症」が認められたが、治験薬（レナリドミド又はリツキシマブ）の投与中止に至った有害事象は少なかった。

以上、再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者に R^2 併用寛解導入療法を投与したときの安全性は、これまでのレナリドミドの安全性プロファイルと同様であり、リツキシマブとの併用による新たな安全性上の問題はみられなかった。

2.3. 全体の結論

本試験の対象である再発又は難治性の FL 患者（Grade 1～3a）及び MZL 患者の中にはリツキシマブや他の化学療法に抵抗性の患者や高腫瘍量を有する患者も含まれたが、このような患者集団に対して R^2 併用寛解導入療法は良好な抗腫瘍効果を示し、その安全性も忍容可能な範囲内であることが示された。

2.4. その他の組織学的分類の患者の試験成績

本試験の寛解導入期には、前項までに提示した Grade 1～3a の FL 及び MZL 患者の他に、Grade 3b の FL、組織学的に進展した FL（tFL）及び MCL 患者も登録されている。したがって、本項では参考として当該患者の寛解導入期（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）での予備的な解析結果を示す。なお、Grade 3b の FL 患者には、Grade 3b の患者に加えて、Grade 3 の詳細不明（Grade 3a 又は 3b）の患者も含まれた。

2.4.1. 患者の内訳

[redacted]

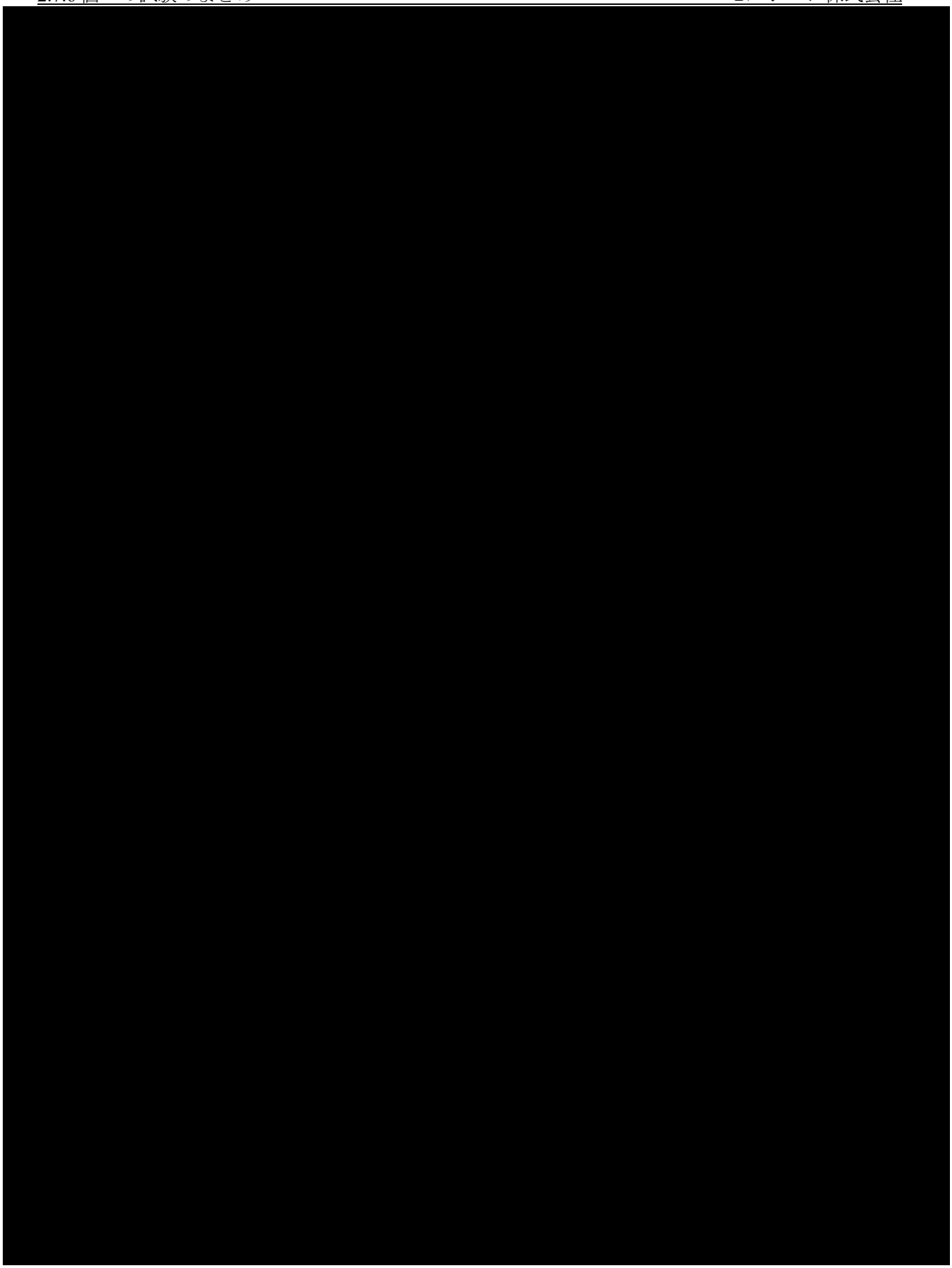
2.4.2. 寛解導入期での R^2 併用寛解導入療法の期間

[redacted]

[redacted]

2.4.3. 患者背景

[redacted]



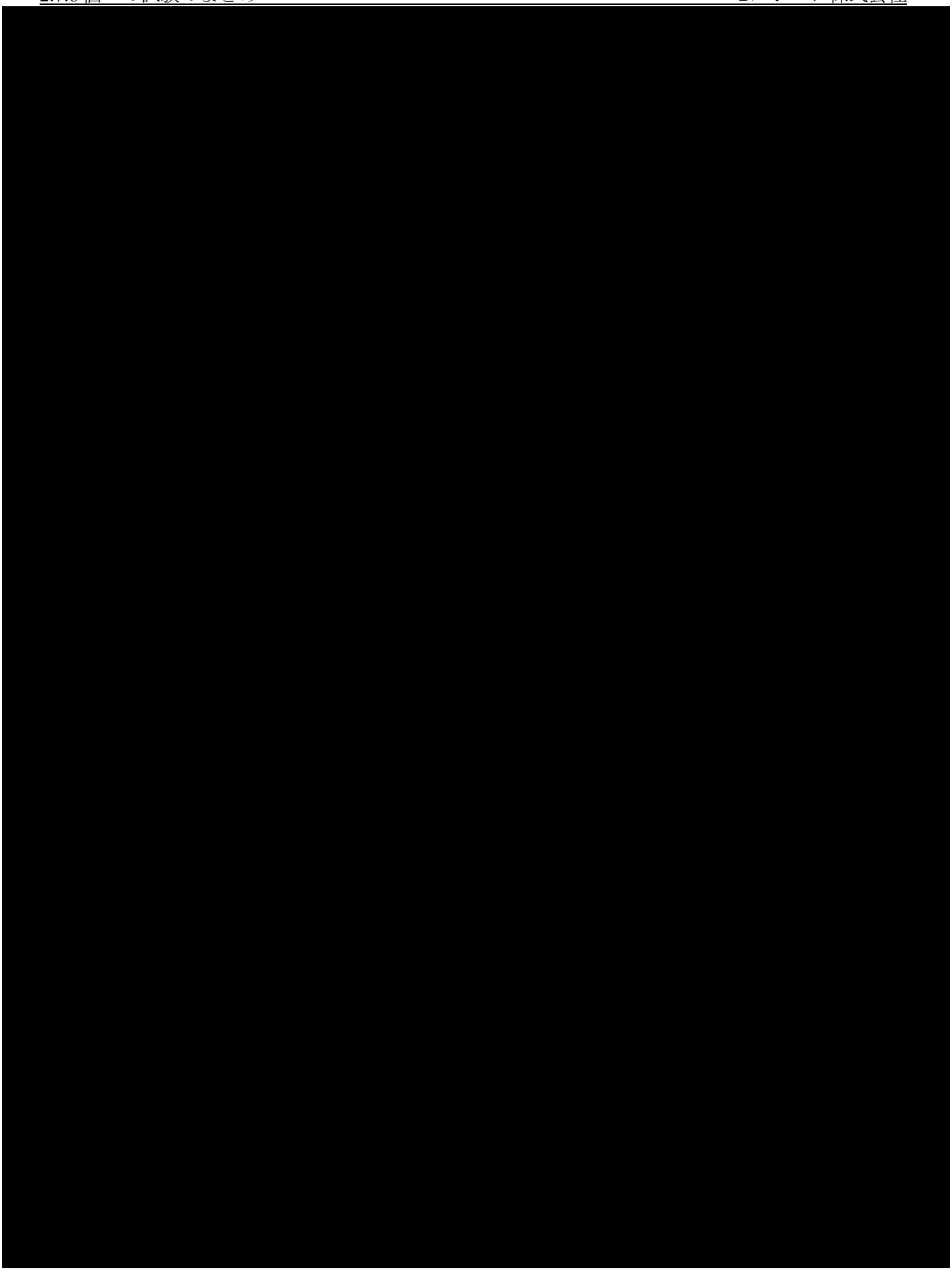
2.4.4. 有効性の結果



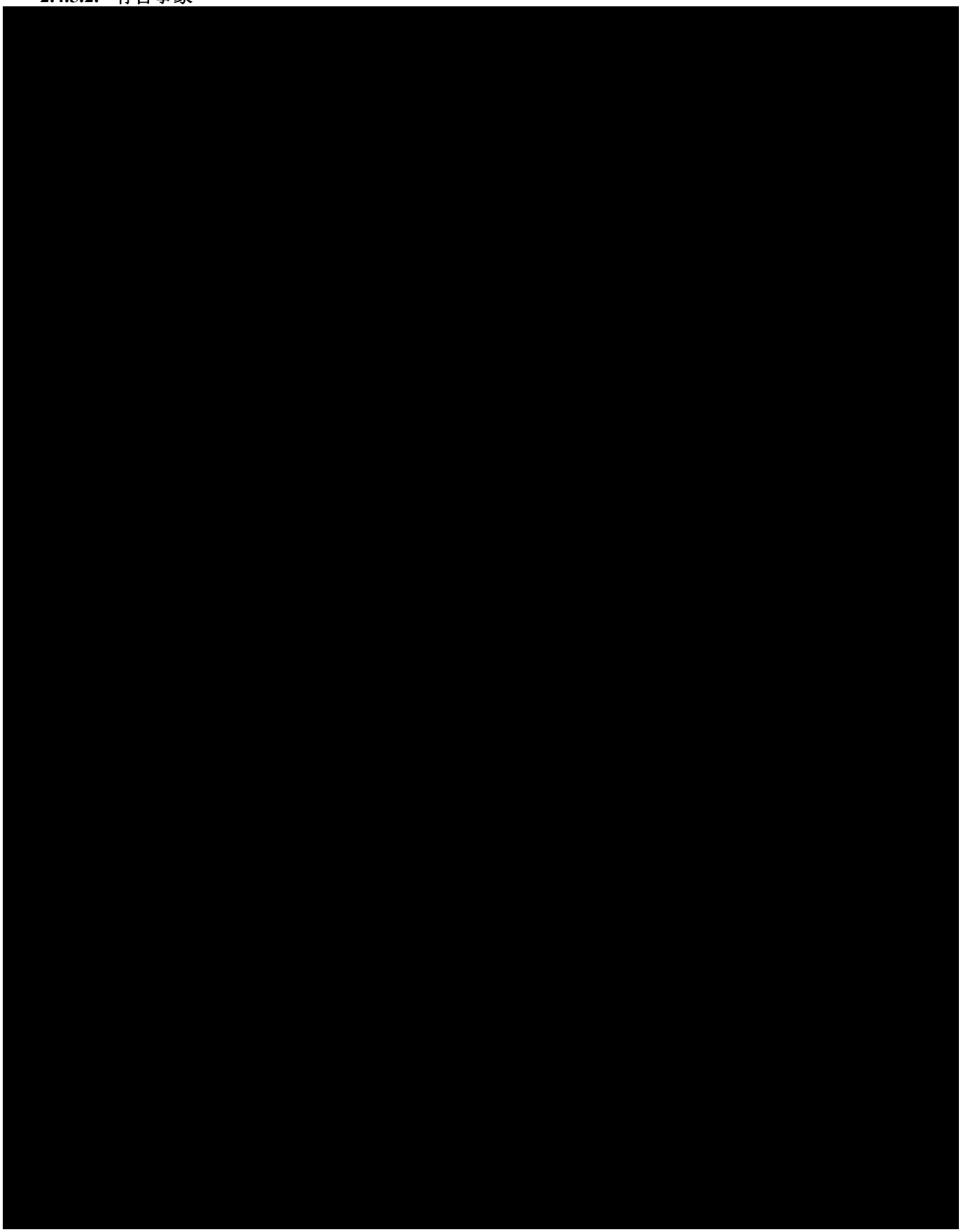
2.4.5. 安全性の結果

2.4.5.1. 治験薬の曝露状況





2.4.5.2. 有害事象



[redacted]

2.4.5.3. グレード 3 又は 4 の有害事象

[redacted]

[redacted]

2.4.5.4. 重篤な有害事象

[redacted]

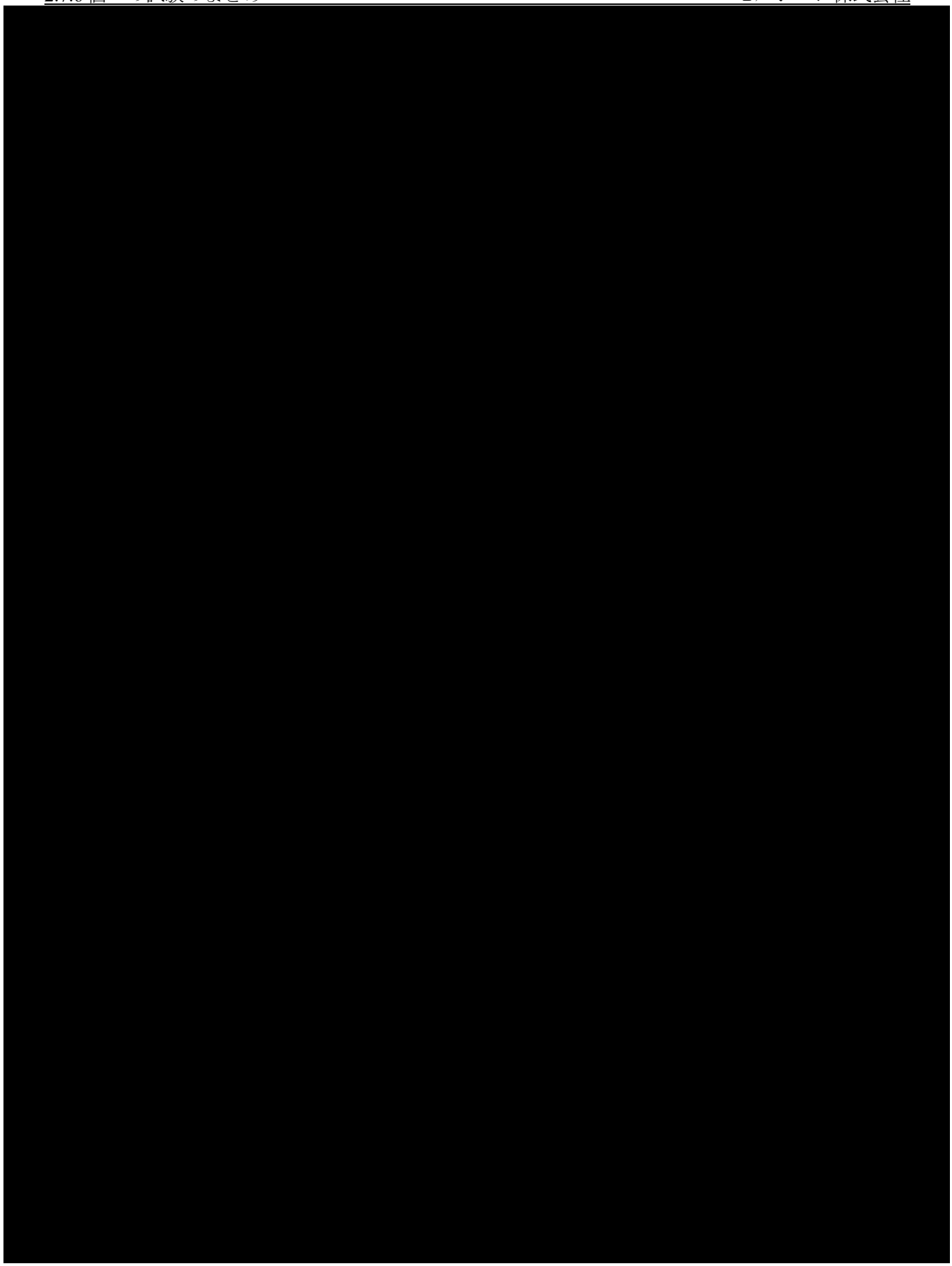


TABLE OF CONTENTS

3. 第 3 相試験【RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C】（国際共同） 5
3.1. 試験の概要 5
3.2. 試験成績の詳細 13
3.2.1. 患者の内訳 13
3.2.2. 治験薬投与期間 14
3.2.3. 治験実施計画書からの逸脱 14
3.2.4. 解析対象集団 15
3.2.5. 患者背景 15
3.2.6. 有効性の結果 18
3.2.6.1. 主要評価項目 18
3.2.6.2. 主要評価項目のサブグループ解析 21
3.2.6.3. 副次評価項目 22
3.2.6.4. 有効性の結論 24
3.2.7. 安全性の結果 24
3.2.7.1. 治験薬の曝露状況 24
3.2.7.2. 有害事象の概要 29
3.2.7.3. 有害事象 31
3.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 60
3.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象 81
3.2.7.6. 死亡 91
3.2.7.7. 重篤な有害事象 93
3.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 101
3.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象 104
3.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象 107
3.2.7.11. 二次発がん 114
3.2.7.12. 有害事象のサブグループ解析 115
3.2.7.13. 臨床検査 117
3.2.7.14. バイタルサイン 118
3.2.7.15. 安全性の結論 119
3.3. 全体の結論 119

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3 相試験【RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C】の概要 5
Table 2: 患者の内訳［GELARC-0683C 試験］ 13
Table 3: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 14
Table 4: 治験実施計画書からの重大な逸脱（ランダム割付けされた患者集団）［GELARC-0683C 試験］ 14
Table 5: 解析対象集団の定義［GELARC-0683C 試験］ 15
Table 6: 解析対象集団の内訳［GELARC-0683C 試験］ 15
Table 7: 主な患者背景（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 16
Table 8: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 16
Table 9: 120 週時点の最良治療効果の結果（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 19
Table 10: 無増悪生存期間の結果（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 19
Table 11: 全生存期間（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 23
Table 12: 投与期別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 25
Table 13: R^2 併用群でのレナリドミドの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 26
Table 14: R^2 併用群での有害事象によるレナリドミドの休薬状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 27
Table 15: R^2 併用群でのリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 27
Table 16: Rit 対照群でのリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 28
Table 17: 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］ 29
Table 18: 日本人集団での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］ 30
Table 19: Post-Hoc 解析に基づく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］ 31
Table 20: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 32
Table 21: 日本人集団でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 56
Table 22: Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 59
Table 23: R^2 併用群でレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 60

Table 24: 日本人集団の R^2 併用群でのレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 68

Table 25: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 71

Table 26: 日本人集団でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 79

Table 27: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 82

Table 28: 日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 90

Table 29: Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 91

Table 30: すべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 91

Table 31: すべてのグレード 5 の有害事象（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 92

Table 32: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 93

Table 33: 日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 100

Table 34: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 101

Table 35: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 104

Table 36: 日本人集団での治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 107

Table 37: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 108

Table 38: 日本人集団での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 114

Table 39: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 115

Table 40: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 115

Table 41: 有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 116

Table 42: 血液学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］ 117

LIST OF FIGURES

Figure 1: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 20

Figure 2: サブグループ別の 120 週時点の完全奏効割合の群間差の Forest Plot（IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 21
Figure 3: サブグループ別の無増悪生存期間のハザード比の Forest Plot（IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 22
Figure 4: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］ 24

3. 第 3 相試験【RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C】（国際共同）

3.1. 試験の概要

未治療の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、国内及び海外で実施した国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C】（以下、GELARC-0683C 試験）の概要を Table 1 に示す。本試験は LYSARC（実施計画書番号：RV-FOL-GELARC-0683）とセルジーン（実施計画書番号：RV-FOL-GELARC-0683C）とが共同で実施した。

Table 1:　第 3 相試験【RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C】の概要

治験の標題： 未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象としたレナリドミド＋リツキシマブを投与した場合と、リツキシマブ＋化学療法を投与した場合の有効性及び安全性を比較する第 3 相ランダム化オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：RV-FOL-GELARC-0683/RV-FOL-GELARC-0683C	
治験実施施設（実施国）：136 施設（米国、カナダ、フランス、ベルギー、スペイン、ポルトガル、イタリア、ドイツ、オーストラリア、日本）	
治験期間： 最初の患者の登録日：2011 年 12 月 30 日 最後の患者の最終観察日：継続中 本報告書のデータカットオフ日：2017 年 5 月 31 日	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 1．主要目的 未治療の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、レナリドミド＋リツキシマブの有効性を、リツキシマブ＋化学療法を投与した場合と比較する。有効性の判定は、1999 年版の国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 1999）（Cheson, 1999）を用いて独立審査委員会（IRC）が評価する 120 週時点の完全奏効（完全寛解［CR］／未確定完全寛解［CRu］）割合及び無増悪生存期間（PFS）の 2 つの主要評価項目に基づいて行う。 2．副次目的 ● 以下に示すその他の有効性パラメータを用いて、レナリドミド＋リツキシマブの有効性をリツキシマブ＋化学療法を投与した場合と比較する：IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の CR 割合、IWGRC 1999 に基づく無イベント生存期間（EFS）、次のリンパ腫治療までの期間、全生存期間（OS）。 ● レナリドミド＋リツキシマブの安全性をリツキシマブ＋化学療法を投与した場合と比較する。 3．探索的目的 ● IWGRC 2007（フルオロデオキシグルコース［FDG］- ポジトロン放出断層撮影法［PET］を含む）（Cheson, 2007）に基づく 120 週時点の CR 割合及び PFS ● 治療成功期間、次の化学療法までの期間、IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の全奏効割合 ● 最初の進行時の組織学的形質転換率 ● レナリドミドの曝露量と治療効果（血液学的検査、バイオマーカー、及び適宜その他の臨床的アウトカム）との関連性を探索する。 ● 末梢血中の t(14;18)転座のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検出又はその他の微小残存病変（MRD）アッセイを用いて、MRD に対するレナリドミド＋リツキシマブの効果をリツキシマブ＋化学療法を投与した場合と比較する。 ● 免疫能力に関するレナリドミド＋リツキシマブの効果をリツキシマブ＋化学療法を投与した場合と比較する。	

- 投与前に採取した血液サンプル中の Fc-γ 受容体遺伝子多型を評価し、臨床的アウトカムとの相関を調べる。
- レナリドミド + リツキシマブに対する臨床的反応又は抵抗の潜在的な予測バイオマーカーを調べる。
- EORTC QLQ-C30 を指標とする健康関連生活の質（QoL）
- 投与レジメンごとの費用対効果の解析及びモデリングのための情報の収集を目的として、EQ-5D を用いて治療期、維持治療期、及び追跡調査期の効用値を調べる。

治験方法：

本試験は、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レナリドミド + リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法）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）と比較した。本試験はスクリーニング期、治験薬投与期、追跡調査期の 3 期で構成された。

同意取得後、スクリーニング期（最長 4 週間）に適格であることが確認された患者は、治験薬投与期に移行し、以下の R^2 併用療法（R^2 併用群）又は Rit + 化学療法（Rit 対照群）のいずれかにランダム割付けされ、該当の治験薬が投与された。なお、ランダム化の際には濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）スコア（0～1、2 と 3～5）、年齢（> 60 歳と≤ 60 歳）、最大リンパ節の最長径（> 6 cm と ≤ 6 cm）を層別因子とした。

- R^2 併用群：レナリドミド + リツキシマブ併用療法
- Rit 対照群：治験責任医師が以下のいずれかを選択
  - R-CHOP 療法：リツキシマブ + CHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-CVP 療法：リツキシマブ + CVP（cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone）療法
  - R-B 療法：リツキシマブ + bendamustine 療法

R^2 併用群に割り付けられた患者では、R^2 併用療法を 72 週（約 18 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 48 週（約 12 ヵ月）投与する。一方、Rit 対照群に割り付けられた患者では、Rit + 化学療法を 24 週（約 6 ヵ月）実施した後、リツキシマブを単独で 96 週（約 24 ヵ月）投与する。

治験薬の投与は（1）12 週（最初のコンピュータ断層撮影［CT］評価）時点で標的病変の二方向積和（SPD）の 25%減少を未達成、（2）24 週（2 回目の CT 評価）時点で部分寛解（PR）以上の治療効果を未達成、（3）疾患の再発又は進行、（4）同意の撤回、又は（5）許容できない毒性の発現のいずれかに該当するまで継続した。

治験薬投与終了後、患者は追跡調査期に移行し、病勢進行（PD）、次のリンパ腫治療、OS 及び二次発がんを追跡調査した。

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。ただし、患者の治験中止にかかわる判断（PD や上述の（1）及び（2）の 12 週及び 24 週の効果判定など）は治験責任医師が行った。また、PD の根拠としては IRC 判定による CT のデータを用いることとした。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時　：約 1000 名（R^2 併用群：500 名、Rit 対照群：500 名）
解析時　：1030 名（R^2 併用群：513 名、Rit 対照群：517 名）
　　このうち、日本人：34 名（R^2 併用群：20 名、Rit 対照群：14 名）

診断及び組入れ基準：

1.　選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験の登録適格者とした。

1)　治験責任医師等により組織学的に CD20 陽性の FL で、Grade 1、2 又は 3a が確認された患者
- 中央判定のため、同意取得前 18 ヵ月以内に採取したホルマリン固定パラフィン包埋標本及びホルマリン固定パラフィン包埋骨髄生検標本が入手可能であること

2)　リンパ腫の全身治療歴がない患者

3)　治療が必要であることが、以下の基準のいずれかで証明される患者

- 巨大腫瘤病変（定義は以下のとおり）
  - 長径が > 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は
  - 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径 ≥ 3 cm）の病変
- 以下の B 症状が少なくとも 1 つ認められる
  - 原因不明の発熱（> 38°C）
  - 寝汗
  - 過去 6 ヵ月以内に 10%を超える体重減少
- 症候性脾腫
- 圧迫症候群（尿管、眼窩、胃腸管）
- リンパ腫に起因する以下の血球減少のいずれかが認められる
  - ヘモグロビン量 < 10 g/dL（6.25 mmol/L）
  - 血小板数 < 100×10^9/L
  - 好中球絶対数 < 1.5×10^9/L
- 胸膜又は腹膜の漿液性滲出液（細胞成分の有無は問わない）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）が施設基準値の上限を超える、又は β2 ミクログロブリンが施設基準値の上限を超える

4) 以前に放射線治療を受けていない > 2 cm の腫瘤病変が 1 つ以上認められ、直交する 2 方向で明確に測定可能な患者
5) 病期 II、III 又は IV の FL 患者
6) 同意書への署名時に 18 歳以上の患者
7) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0、1 又は 2 の患者
8) 同意取得前 28 日間の血液学的検査の検査値が以下の基準を満たす患者（検査値異常が骨髄のリンパ腫浸潤に関連する場合を除く）
   - 好中球絶対数 ≥ 1.5×10^9/L
   - 血小板数 ≥ 75×10^9/L
   - ヘモグロビン量 ≥ 8.0 g/dL（5 mmol/L）
9) 来院スケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
10) 妊娠可能な女性（FCBP）の場合、以下の要件を満たす患者
    - 治験薬投与開始前に 2 回の妊娠反応検査で陰性が確認されていること。また、治験薬投与期間及び治験薬投与終了後も継続的に妊娠反応検査に同意できること。さらには、患者が異性との性交渉を完全に控えている場合でも、妊娠反応検査を受けることに同意できる
    - 治験薬投与開始前 28 日間、治験薬投与期間中（休薬期間を含む）、及び治験薬投与中止後 28 日間は、異性との性交渉を継続的に控えるか（月 1 回の確認が必要）、あるいは有効な避妊処置を継続的に施すこと、さらにそれを遵守することに同意できる
11) 男性の場合、以下の要件を満たす患者
    - 異性との性交渉を完全に控える、又は完全な精管切除を受けている場合でも、治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意できる
    - 治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、精液及び精子を提供しないことに同意できる
12) 以下の要件を満たす患者
    - 治験薬が催奇形性リスクの可能性を有することを理解している
    - 治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、献血をしないことに同意できる
    - 治験薬を他人に譲渡しないことに同意できる
    - 妊娠防止や胎児曝露のリスクのカウンセリングを受け、理解している（FCBP 及び男性患者）

- 女性は治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後少なくとも 28 日間は授乳を控えることに同意できる

13) リツキシマブが投与されるすべての患者
- 女性は、試験への参加中及びその後 6 ヵ月間は、授乳を控えること、有効な避妊措置を施すこと、妊娠しないことに同意できる
- 男性は、試験参加中及びその後 6 ヵ月間は適切な避妊措置を施すことに同意できる

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する場合は本試験から除外した。

1) 治験責任医師等により臨床的に形質転換型リンパ腫が確認された患者
2) Grade 3b の FL 患者
3) 4 週間以内に副腎皮質ステロイド薬を使用した患者（ただし、4 週間にわたり prednisone/prednisolone 当量として 10 mg/日未満に相当する場合は適格とする）
4) 同意取得前 28 日以内の大手術（リンパ節生検を除く）
5) B 型肝炎ウイルス（HBV）の血清陽性又は活動性ウイルス感染
   - B 型肝炎表面（HBs）抗原（Ag）陽性
   - HBsAg 陰性の場合、HBs 抗体又は B 型肝炎核心（HBc）抗体陽性でウイルス DNA が検出（ただし、HBsAg 陰性かつウイルス DNA 陰性の患者は適格とする。また、既往歴で B 型肝炎ワクチン接種により、血清反応陽性であることが確認された患者は適格とする）
6) 既往歴で C 型肝炎ウイルス（HCV）の血清反応陽性、又は活動性感染が認められている患者
7) 既往歴でヒト免疫不全ウイルス（HIV）の血清反応陽性が確認されている、又は活動性ウイルス感染が認められている患者
8) 余命が 6 ヵ月未満と考えられる患者
9) マウス由来製剤に対するアレルギーや過敏症が確認されている患者
10) FL 以外の悪性腫瘍の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者（ただし、無病期間が 10 年以上の場合、組入れ可能とする。また、以下の悪性腫瘍は除く）
   - 限局性非黒色腫皮膚癌
   - 子宮頸部上皮内癌
11) レナリドミドの使用歴のある患者
12) グレード > 1 のニューロパチーを有する患者
13) リンパ腫の中枢神経系（CNS）浸潤の既往がある、又は現在 CNS 浸潤が認められている患者
14) 血栓塞栓症のリスクが高く、静脈血栓塞栓症に対する予防措置を受け入れない患者
15) 以下の臨床検査値異常のいずれかが認められる患者
   - 血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）又はアラニントランスアミナーゼ（ALT/SGPT）が施設基準値の上限の > 3 倍。ただし、肝臓又は膵臓へのリンパ腫の浸潤が確認されている患者では問わない
   - 総ビリルビンが > 2.0 mg/dL（34 µmol/L）。ただし、ジルベール症候群の患者及び肝臓へのリンパ腫の浸潤が認められている患者では問わない
   - クレアチニンクリアランス（CrCl）が 30 mL/min 未満
16) コントロール不良の併発症を有する患者
17) 同意書への署名を妨げるようなあらゆる重大な症状、臨床検査値異常、精神疾患を有する患者
18) 妊娠中又は授乳中の女性患者
19) 本試験に参加した場合、容認できないリスクに曝されると考えられる、又は本試験で得られたデータの解釈に影響を及ぼすと考えられる症状（臨床検査値異常を含む）を有する患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬
   - レナリドミド：2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、及び 20 mg の経口カプセル製剤

- リツキシマブ、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、bendamustine：市販の静脈内投与製剤
- prednisone/prednisolone：市販の経口製剤

2. 用法・用量

R^2 併用群：

- レナリドミド：1 サイクルを 4 週（28 日）とし、各サイクルの 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。6 サイクル後に CR/CRu を示した患者にはその後も同じ投与スケジュールでレナリドミド 10 mg を 1 日 1 回 12 サイクル投与（計 18 サイクル：72 週）。一方、6 サイクル後に PR を示した患者には、CR/CRu に達するまでレナリドミド 20 mg をさらに 3 又は 6 サイクル継続投与し、CR/CRu に達した場合にはその後レナリドミド 10 mg をそれぞれ 9 又は 6 サイクル投与（計 18 サイクル、72 週）し、PR のままの場合にはその後レナリドミド 10 mg を計 18 サイクル（72 週）まで投与。
- リツキシマブ：1 サイクルを 28 日とし、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（計 30 サイクル：120 週）。

Rit 対照群：

- R-CHOP 療法：1 サイクルを 3 週（21 日）とし、R-CHOP 療法を 6 サイクル実施後、リツキシマブ 375 mg/m^2 を単独で 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 1 サイクルを 8 週として各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を単独で 12 サイクル投与（計 20 サイクル：120 週）。

R-CHOP 療法	投与経路	用量	各サイクルの投与日
リツキシマブ	静脈内	375 mg/m^2	1
cyclophosphamide	静脈内	750 mg/m^2	1
doxorubicin	静脈内	50 mg/m^2	1
vincristine	静脈内	1.4 mg/m^2（上限 2 mg）	1
prednisone/prednisolone	経口	100 mg/日	1～5

- R-CVP 療法：1 サイクルを 3 週（21 日）とし、R-CVP 療法を 8 サイクル実施。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 1 サイクルを 8 週として各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を単独で 12 サイクル投与（計 20 サイクル：120 週）。

R-CVP 療法	投与経路	用量	各サイクルの投与日
リツキシマブ	静脈内	375 mg/m^2	1
cyclophosphamide	静脈内	750 mg/m^2	1
vincristine	静脈内	1.4 mg/m^2（上限 2 mg）	1
prednisone/prednisolone	経口	40 mg/m^2	1～5

- R-B 療法：1 サイクルを 4 週（28 日）とし、R-B 療法を 6 サイクル実施。治療効果が認められた患者には、サイクル 6 開始の 8 週後から 1 サイクルを 8 週として各サイクルの 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を単独で 12 サイクル投与（計 18 サイクル：120 週）。

R-B 療法	投与経路	用量	各サイクルの投与日
リツキシマブ	静脈内	375 mg/m^2	1
bendamustine	静脈内	90 mg/m^2	1 及び 2

治療期間：

治験薬の投与は（1）12 週（最初の CT 評価）までの間で標的病変の SPD の 25%減少を未達成、（2）24 週（2 回目の CT 評価）までの間で PR 以上の治療効果を未達成、（3）疾患の再発又は進行、（4）同意の撤回、又は（5）許容できない毒性の発現まで継続した。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

- IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の完全奏効（CR/CRu）割合
- PFS

【副次評価項目】

- IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の CR 割合
- IWGRC 1999 に基づく EFS
- 次のリンパ腫治療までの期間
- OS

【探索的評価項目】

FDG-PET を含む悪性リンパ腫の治療効果判定規準の 2007 年改訂版（IWGRC 2007）（Cheson, 2007）に基づく 120 週時点の CR 割合及び PFS、IWGRC 1999 に基づく 120 週時点の全奏効割合、治療成功期間、次の化学療法までの期間、最初の進行時の組織学的形質転換率、MRD の評価、免疫能力の評価、Fc-γ 受容体多型、治療に対する反応又は抵抗の予測バイオマーカー、EORTC QLQ-C30 を指標とする健康関連 QoL、健康状態の標準化指標 EQ-5D

2. 安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、併用治療

統計手法：

1. 有効性

有効性の主要評価項目は、120 週時点の完全奏効割合及び PFS の 2 つを設定した。有効性の主解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団とし、modified ITT（ITT）集団に基づく解析も実施した。

主要評価項目の 1 つである 120 週時点の完全奏効割合は、ランダム割付けされたすべての患者が 120 週時までの有効性評価を終了（完了又は中止）した時点（2017 年 5 月 31 日）でデータをカットオフして最終解析を実施した。なお、120 週時点の完全奏効割合に対して、無益性に関する 2 回の中間解析が事前に計画された（最初の 200 名が 6 ヵ月時の有効性評価を終了した時点及び最初の 200 名が 120 週時の有効性評価を終了した時点）。120 週時点の完全奏効割合の解析では、120 週時点で CR/CRu を示した患者数とその割合を算出し、stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較した。

もう 1 つの主要評価項目である PFS は、120 週時点の完全奏効割合の最終解析時点（データカットオフ日：2017 年 5 月 31 日）で中間解析を実施した。さらに PFS イベントが 342 件（75%）発生した時点で 2 回目の中間解析を実施し、PFS イベントが 456 件発生した時点で最終解析を実施する計画とした。

PFS の解析では、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95%信頼区間を推定し、stratified log-rank 検定を用いて群間比較した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と両側 95%信頼区間を算出した。

有効性の副次評価項目としては 120 週時点の CR 割合、EFS、次のリンパ腫治療までの期間、OS を設定した。試験全体で両側 0.05 の第 I 種の過誤を調整するため、順序固定ゲートキーピング法を用いて 120 週時点の CR 割合、EFS、次のリンパ腫治療までの期間、OS の順に検定することとした。

2. 安全性

安全性は、安全性解析対象集団を対象に評価した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、そ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）の version 4.03（腫瘍フレア反応及び皮疹は version 3.0）を用いて判定した。また、腫瘍崩壊症候群は Cairo-Bishop Grading System に基づいて判定した。有害事象の発現割合は MedDRA の SOC 別、PT 別に集計した。同じ患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 件として集計し、その重症度は最も高いグレードで集計することとした。有害事象のほか、治験薬との関連性が否定できない有害事象、

グレード 3 又は 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象等もそれぞれを集計することとした。
臨床検査は NCI CTCAE（version 4.03）を用いてグレード分類した。

結果の要約：

1．患者背景
本試験には計 1030 名がランダム化され、R^2 併用群に 513 名、Rit 対照群に 517 名が割り付けられた。このうち、日本人は計 34 名で、R^2 併用群は 20 名、Rit 対照群は 14 名であった。
ランダム化された R^2 併用群の 513 名中 507 名、Rit 対照群の 517 名中 503 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 157 名、Rit 対照群で 146 名であり、主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 64 名、Rit 対照群 71 名）であった。
ITT 集団全体（R^2 併用群 513 名、Rit 対照群 517 名）での年齢の中央値（範囲）は R^2 併用群で 59.0 歳（30.0～89.0 歳）、Rit 対照群で 59.0 歳（23.0～83.0 歳）であり、いずれの群でも 65 歳以下が約 7 割を占めた。また、性別ではいずれの群でも女性が男性よりわずかに多かった。
ITT 集団全体でのベースライン時の疾患特性としては、FL の罹病期間の中央値は R^2 併用群で 1.4 ヵ月、Rit 対照群で 1.2 ヵ月であった。また、いずれの群でもほとんどの患者の Ann Arbor 病期は III～IV 期であり、ECOG Performance Status も大多数が 0 又は 1 であった。B 症状を有する患者は R^2 併用群で 27.5%（141 名）、Rit 対照群で 25.9%（134 名）であり、FL の予後予測因子である FLIPI スコアでは R^2 併用群の 49.3%（253 名）、Rit 対照群の 48.4%（250 名）が High（3～5）であった。

2．有効性の結果
未治療の FL 患者を対象に、2017 年 5 月 31 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法（R^2 併用群）の有効性を Rit + 化学療法（Rit 対照群）と比較した。
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 R^2 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］）。

3．安全性の結果
未治療の FL 患者を対象に、2017 年 5 月 31 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法（R^2 併用群）と Rit + 化学療法（Rit 対照群）の安全性を評価した。本試験では R^2 併用群 507 名、Rit 対照群 503 名に治験薬が投与され、その治験薬投与期間の中央値はいずれの群でも 27.8 ヵ月であった。
安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群、Rit 対照群のほぼすべての患者に発現した（それぞれの発現割合は 100.0%及び 98.6%）。主な有害事象（PT）は R^2 併用群で「好中球減少症」（39.3%）、「下痢」（36.9%）、「便秘」（35.1%）、「発疹」（28.8%）、「無力症」（28.6%）、「疲労」（22.7%）、「咳嗽」（20.3%）であり、Rit 対照群では「悪心」（41.6%）、「好中球減少症」（36.2%）、「便秘」（33.2%）、「疲労」（29.2%）、「無力症」（27.8%）であった。
また、グレード 3 又は 4 の主な有害事象（PT）として、R^2 併用群、Rit 対照群のいずれでも「好中球減少症」（R^2 併用群 38.3%、Rit 対照群 33.2%）が認められた。重篤な有害事象として最も多く発現した事象（PT）は R^2 併用群で「発熱」（2.6%）、Rit 対照群で「発熱性好中球減少症」（4.8%）であり、その他の事象の発現割合はすべて 2%未満であった。死亡は R^2 併用群の 37 名（7.3%）、Rit 対照群の 29 名（5.8%）で認められたが、このうち治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は R^2 併用群で 4 名（0.8%）、Rit 対照群で 5 名（1.0%）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）はいずれの群でも少なかった。
一方、日本人集団の R^2 併用群では、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傾向は全体集団と類似しており、治験薬の投与中止に至った有害事象も発現しておらず、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

以上、日本人を含む未治療の FL 患者に対して、R^2 併用療法で発現した有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であったことから、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。
結論： 日本人を含む未治療の FL 患者を対象に R^2 併用療法と Rit + 化学療法を比較した結果、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 R^2 併用群と Rit 対照群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。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。一方、安全性では、R^2 併用療法で発現した有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であり、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内であった。
報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2. 試験成績の詳細

本試験では、2017 年 5 月 31 日にデータをカットオフし、主要評価項目である 120 週時点の完全奏効割合の最終解析、及び無増悪生存期間（PFS）の中間解析を行った。

3.2.1. 患者の内訳

本試験の患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には計 1030 名がランダム化され、レナリドミド + リツキシマブ併用療法（R^2 併用療法：R^2 併用群）に 513 名、リツキシマブ + 化学療法（Rit + 化学療法：Rit 対照群）に 517 名が割り付けられた。このうち、日本人は計 34 名で、R^2 併用群は 20 名、Rit 対照群は 14 名であった。

ランダム化された R^2 併用群の 513 名中 507 名、Rit 対照群の 517 名中 503 名に治験薬が投与され、データカットオフ時点ですべての患者が治験薬の投与を完了又は中止していた。治験薬の投与を中止した患者は R^2 併用群で 157 名、Rit 対照群で 146 名であり、主な中止理由は「病勢進行」（R^2 併用群 64 名、Rit 対照群 71 名）であった。

Table 2: 患者の内訳［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^{2}併用群 (N = 513)	**Rit対照群 (N = 517)**	**R^{2}併用群 (N = 20)**	**Rit対照群 (N = 14)**
登録患者数	513	517	20	14
治験薬の未投与患者数	6	14	0	0
治験薬投与患者数	507	503	20	14
治験薬の投与を中止した患者数[a]、n (%)	157 (30.6)	146 (28.2)	4 (20.0)	4 (28.6)
病勢進行	64 (40.8)	71 (48.6)	2 (50.0)	3 (75.0)
有害事象	43 (27.4)	16 (11.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡[b]	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	3 (1.9)	14 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (0.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	11 (7.0)	22 (15.1)	2 (50.0)	0 (0.0)
合併症	12 (7.6)	9 (6.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
効果不十分	15 (9.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者による中止	8 (5.1)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
観察期間（ヵ月）[c]				
n	513	517	20	14
平均値	38.5	37.9	32.0	34.0
標準偏差	11.00	12.10	3.82	1.75
中央値	38.4	37.6	33.2	33.6
最小値、最大値	0.0, 59.3	0.0, 61.3	17.9, 36.1	30.2, 37.9

[a] 治験薬の投与中止に至った理由の各割合（%）は治験薬の投与を中止した患者数を分母として算出した。
[b] 1 名が心臓死により投与中止した。
[c] ランダム割付けから死亡又は最終観察時点までの期間
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 14.1.2, Table 14.1.3.1, Table J14.1.2, Table J14.1.3.1

3.2.2. 治験薬投与期間

治験薬が投与された患者集団（安全性解析対象集団）での治験薬投与期間を Table 3 に示す。なお、Rit 対照群では、治験薬が投与された全 503 名中、365 名に R-CHOP 療法、112 名に R-B 療法、26 名に R-CVP 療法が行われた。また、Rit 対照群の日本人集団 14 名では、いずれの患者にも R-CHOP 療法が行われた。

治験薬投与患者全体での治験薬投与期間の中央値（範囲）は R^2 併用群で 27.8 ヵ月（0.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群で 27.8 ヵ月（0.0～34.4 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（範囲）は R^2 併用群で 28.2 ヵ月（3.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群で 27.6 ヵ月（10.8～28.3 ヵ月）であった。

Table 3: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

治験薬投与期間（ヵ月）	全体集団					日本人集団	
	R^{2}併用群 (N = 507)	Rit対照群				R^{2}併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
		全体 (N = 503)	R-CHOP療法 (N = 365)	R-CVP療法 (N = 26)	R-B療法 (N = 112)		
n	507	503	365	26	112	20	14
平均値	22.5	24.0	24.3	22.9	23.2	24.4	24.5
標準偏差	9.67	7.97	7.61	9.49	8.70	9.65	6.05
中央値	27.8	27.8	27.8	27.6	27.6	28.2	27.6
最小値、最大値	0.1, 32.1	0.0, 34.4	0.0, 34.4	2.8, 30.6	0.1, 32.3	3.1, 32.1	10.8, 28.3

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 14.1.11.4, Table J14.1.11.4

3.2.3. 治験実施計画書からの逸脱

本試験にランダム割付けされた患者集団全体で、治験実施計画書からの逸脱は 83.4%（859/1030 名）に認められた（R^2 併用群 86.0%［441/513 名］、Rit 対照群 80.9%［418/517 名］）。

また、本試験でランダム割付けされた患者集団での治験実施計画書からの重大な逸脱を Table 4 に示す。重大な逸脱は全体で 7.2%（74/1030 名）に認められた（R^2 併用群の 7.8%［40/513 名］、Rit 対照群の 6.6%［34/517 名］）。主な重大な逸脱は「重篤な有害事象の報告漏れ／遅れ」、「組入れ時の適格性基準からの逸脱」であった。

Table 4: 治験実施計画書からの重大な逸脱（ランダム割付けされた患者集団）［GELARC-0683C 試験］

治験実施計画書からの重大な逸脱[a]	R^{2}併用群 (N = 513) n (%)	Rit対照群 (N = 517) n (%)	全体 (N = 1030) n (%)
治験実施計画書からの重大な逸脱	40 (7.8)	34 (6.6)	74 (7.2)
1件の重大な逸脱	36 (7.0)	32 (6.2)	68 (6.6)
2件の重大な逸脱	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
＞2件の重大な逸脱	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
重大な逸脱の内容1：患者の安全性、権利又は福祉に影響を及ぼす逸脱	39 (7.6)	34 (6.6)	73 (7.1)
重篤な有害事象の報告漏れ／遅れ	25 (4.9)	29 (5.6)	54 (5.2)
組入れ時の適格性基準からの逸脱	7 (1.4)	5 (1.0)	12 (1.2)
試験開始前に同意未取得又は不完全な同意取得	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.4)

治験実施計画書からの重大な逸脱[a]	R²併用群 (N = 513) n (%)	Rit対照群 (N = 517) n (%)	全体 (N = 1030) n (%)
安全性評価項目の未実施	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
あらゆる理由による治験薬の誤投与	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
重大な逸脱の内容2：データの質又は完全性に悪影響を及ぼす逸脱	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
治験実施計画書、GCP又は規制不遵守	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準
[a] 複数のカテゴリーに該当する場合もある
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 14.1.8

3.2.4. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 5 に、その内訳を Table 6 に示す。

本試験にランダム割付けされた全 1030 名（日本人 34 名）を intent-to-treat（ITT）集団とした。また、ITT 集団のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与され、濾胞性リンパ腫（FL）の確定診断を受け、リンパ腫の全身治療歴がなく、有効性に関する腫瘍の評価をベースライン時及びベースライン後少なくとも 1 回受けた 816 名（日本人 31 名）を modified ITT（mITT）集団とした。安全性解析対象集団は治験薬が少なくとも 1 回投与された 1010 名（日本人 34 名）とした。

Table 5: 解析対象集団の定義［GELARC-0683C 試験］

解析対象集団	定義
Intent-to-treat（ITT）集団	治験薬の投与の有無にかかわらず、本試験にランダム割付けされたすべての患者
Modified intent-to treat（mITT）集団	ランダム割付けされた患者で、治験薬が少なくとも 1 回投与され、濾胞性リンパ腫（FL）の確定診断を受け、リンパ腫の全身治療歴がなく、有効性に関する腫瘍の評価をベースライン時及びベースライン後少なくとも 1 回受けているすべての患者
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての患者

Table 6: 解析対象集団の内訳［GELARC-0683C 試験］

解析対象集団 n (%)	全体集団			日本人集団		
	R²併用群 (N = 513)	Rit対照群 (N = 517)	全体 (N = 1030)	R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)	全体 (N = 34)
Intent-to-treat（ITT）集団	513 (100.0)	517 (100.0)	1030 (100.0)	20 (100.0)	14 (100.0)	34 (100.0)
Modified intent-to-treat（mITT）集団	411 (80.1)	405 (78.3)	816 (79.2)	18 (90.0)	13 (92.9)	31 (91.2)
安全性解析対象集団	507 (98.8)	503 (97.3)	1010 (98.1)	20 (100.0)	14 (100.0)	34 (100.0)

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 14.1.2, Table J14.1.2

3.2.5. 患者背景

ITT 集団の主な患者背景を Table 7 に、ベースライン時の疾患特性を Table 8 に示す。

ITT 集団全体（R² 併用群 513 名、Rit 対照群 517 名）での年齢の中央値（範囲）は R² 併用群で 59.0 歳（30.0～89.0 歳）、Rit 対照群で 59.0 歳（23.0～83.0 歳）であり、いずれの群でも 65 歳以下が約 7 割を占めた。また、性別ではいずれの群でも女性が男性よりわずかに多かった。

ITT 集団全体でのベースライン時の疾患特性としては、FL の罹病期間の中央値は R2 併用群で 1.4 ヵ月、Rit 対照群で 1.2 ヵ月であった。また、いずれの群でもほとんどの患者の Ann Arbor 病期は III～IV 期であり、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status も大多数が 0 又は 1 であった。B 症状を有する患者は R2 併用群で 27.5%（141 名）、Rit 対照群で 25.9%（134 名）であり、FL の予後予測因子である国際予後指標（FLIPI）スコアでは R2 併用群の 49.3%（253 名）、Rit 対照群の 48.4%（250 名）が High（3～5）であった。

Table 7: 主な患者背景（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団					日本人集団	
	R2併用群 (N = 513)	Rit対照群				R2併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
		全体 (N = 517)	R-CHOP療法 (N = 372)	R-CVP療法 (N = 28)	R-B療法 (N = 117)		
年齢（歳）							
n	513	517	372	28	117	20	14
平均値	58.5	58.3	58.0	67.9	57.2	60.6	57.8
標準偏差	11.23	11.38	11.10	12.96	10.92	9.76	9.91
中央値	59.0	59.0	59.0	70.5	57.0	64.5	58.0
最小値、最大値	30.0, 89.0	23.0, 83.0	23.0, 83.0	27.0, 83.0	30.0, 83.0	40.0, 75.0	36.0, 74.0
年齢分布、n (%)							
≤ 60歳	281 (54.8)	282 (54.5)	204 (54.8)	5 (17.9)	73 (62.4)	8 (40.0)	9 (64.3)
> 60歳	232 (45.2)	235 (45.5)	168 (45.2)	23 (82.1)	44 (37.6)	12 (60.0)	5 (35.7)
≤ 65歳	363 (70.8)	374 (72.3)	276 (74.2)	9 (32.1)	89 (76.1)	11 (55.0)	11 (78.6)
> 65歳	150 (29.2)	143 (27.7)	96 (25.8)	19 (67.9)	28 (23.9)	9 (45.0)	3 (21.4)
≤ 70歳	433 (84.4)	439 (84.9)	322 (86.6)	14 (50.0)	103 (88.0)	18 (90.0)	13 (92.9)
> 70歳	80 (15.6)	78 (15.1)	50 (13.4)	14 (50.0)	14 (12.0)	2 (10.0)	1 (7.1)
性別、n (%)							
男性	251 (48.9)	251 (48.5)	170 (45.7)	14 (50.0)	67 (57.3)	8 (40.0)	6 (42.9)
女性	262 (51.1)	266 (51.5)	202 (54.3)	14 (50.0)	50 (42.7)	12 (60.0)	8 (57.1)
体表面積 (m^2)							
n	513	517	372	28	117	20	14
平均値	1.9	1.8	1.8	1.8	2.0	1.6	1.6
標準偏差	0.24	0.23	0.21	0.20	0.26	0.16	0.15
中央値	1.8	1.8	1.8	1.8	2.0	1.6	1.6
最小値、最大値	1.3, 2.6	1.3, 2.8	1.3, 2.7	1.5, 2.2	1.5, 2.8	1.3, 1.9	1.3, 1.9

ITT = intent-to-treat
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 14.1.5, Table J14.1.5

Table 8: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団					日本人集団	
	R2併用群 (N = 513)	Rit対照群				R2併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
		全体 (N = 517)	R-CHOP療法 (N = 372)	R-CVP療法 (N = 28)	R-B療法 (N = 117)		
ECOG Performance Status、n (%)							
0	341 (66.5)	345 (66.7)	250 (67.2)	15 (53.6)	80 (68.4)	18 (90.0)	12 (85.7)
1	157 (30.6)	157 (30.4)	111 (29.8)	11 (39.3)	35 (29.9)	2 (10.0)	2 (14.3)
2	13 (2.5)	14 (2.7)	11 (3.0)	2 (7.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

	全体集団					日本人集団	
	R²併用群 (N = 513)	Rit対照群				R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
		全体 (N = 517)	R-CHOP療法 (N = 372)	R-CVP療法 (N = 28)	R-B療法 (N = 117)		
Ann Arbor病期、n (%)							
I/II	30 (5.8)	40 (7.7)	34 (9.1)	2 (7.1)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (14.3)
III	106 (20.7)	109 (21.1)	78 (21.0)	4 (14.3)	27 (23.1)	4 (20.0)	5 (35.7)
IV	377 (73.5)	368 (71.2)	260 (69.9)	22 (78.6)	86 (73.5)	16 (80.0)	7 (50.0)
節外病変数、n (%)							
≤ 1	250 (48.7)	265 (51.3)	201 (54.0)	13 (46.4)	51 (43.6)	9 (45.0)	7 (50.0)
> 1	263 (51.3)	252 (48.7)	171 (46.0)	15 (53.6)	66 (56.4)	11 (55.0)	7 (50.0)
末梢リンパ節数、n (%)							
≤ 4	269 (52.4)	264 (51.1)	198 (53.2)	13 (46.4)	53 (45.3)	10 (50.0)	8 (57.1)
> 4	243 (47.4)	253 (48.9)	174 (46.8)	15 (53.6)	64 (54.7)	10 (50.0)	6 (42.9)
不明	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B症状の有無、n (%)							
あり	141 (27.5)	134 (25.9)	89 (23.9)	10 (35.7)	35 (29.9)	1 (5.0)	3 (21.4)
なし	372 (72.5)	383 (74.1)	283 (76.1)	18 (64.3)	82 (70.1)	19 (95.0)	11 (78.6)
最大リンパ節の最長径、n (%)							
≤ 6 cm	253 (49.3)	271 (52.4)	181 (48.7)	18 (64.3)	72 (61.5)	8 (40.0)	5 (35.7)
> 6 cm	260 (50.7)	246 (47.6)	191 (51.3)	10 (35.7)	45 (38.5)	12 (60.0)	9 (64.3)
巨大腫瘤病変[a]の有無、n (%)							
あり	357 (69.6)	337 (65.2)	246 (66.1)	15 (53.6)	76 (65.0)	13 (65.0)	10 (71.4)
なし	156 (30.4)	180 (34.8)	126 (33.9)	13 (46.4)	41 (35.0)	7 (35.0)	4 (28.6)
FLIPIスコア、n (%)							
Low (0-1)	77 (15.0)	76 (14.7)	59 (15.9)	0 (0.0)	17 (14.5)	2 (10.0)	4 (28.6)
Intermediate (2)	183 (35.7)	191 (36.9)	134 (36.0)	10 (35.7)	47 (40.2)	6 (30.0)	4 (28.6)
High (3-5)	253 (49.3)	250 (48.4)	179 (48.1)	18 (64.3)	53 (45.3)	12 (60.0)	6 (42.9)
FLIPI-2スコア、n (%)							
Low (0-1)	155 (30.2)	148 (28.6)	102 (27.4)	5 (17.9)	41 (35.0)	4 (20.0)	5 (35.7)
Intermediate (2)	137 (26.7)	154 (29.8)	111 (29.8)	10 (35.7)	33 (28.2)	0 (0.0)	3 (21.4)
High (3-5)	212 (41.3)	204 (39.5)	151 (40.6)	11 (39.3)	42 (35.9)	16 (80.0)	6 (42.9)
不明	9 (1.8)	11 (2.1)	8 (2.2)	2 (7.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
濾胞性リンパ腫の組織学的分類、n (%)							
Grade 1又は2	437 (85.2)	443 (85.7)	314 (84.4)	25 (89.3)	104 (88.9)	18 (90.0)	11 (78.6)
Grade 3a	65 (12.7)	63 (12.2)	50 (13.4)	2 (7.1)	11 (9.4)	2 (10.0)	3 (21.4)
非特定low grade	8 (1.6)	9 (1.7)	7 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ineligible	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
罹病期間（ヵ月）							
n	512	515	370	28	117	20	14
平均値	2.7	2.6	2.6	2.3	2.6	1.8	3.2
標準偏差	3.92	5.49	6.00	3.22	4.10	1.67	4.66
中央値	1.4	1.2	1.2	0.9	1.3	1.1	1.4
最小値、最大値	-0.0, 37.0	-0.4, 82.2	0.0, 82.2	0.3, 14.5	-0.4, 27.9	0.4, 6.2	0.5, 18.6
LDH上昇（> 基準値上限）、n (%)							
あり	156 (30.4)	137 (26.5)	96 (25.8)	14 (50.0)	27 (23.1)	-	-
なし	353 (68.8)	379 (73.3)	276 (74.2)	14 (50.0)	89 (76.1)	-	-
不明	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	-	-
β2ミクログロブリンが正常値上限超、n (%)							
該当	261 (50.9)	262 (50.7)	184 (49.5)	17 (60.7)	61 (52.1)	-	-
非該当	236 (46.0)	232 (44.9)	173 (46.5)	8 (28.6)	51 (43.6)	-	-
不明	16 (3.1)	23 (4.4)	15 (4.0)	3 (10.7)	5 (4.3)	-	-

	全体集団					日本人集団	
	R²併用群 (N = 513)	Rit対照群				R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
		全体 (N = 517)	R-CHOP療法 (N = 372)	R-CVP療法 (N = 28)	R-B療法 (N = 117)		
ヘモグロビン量が10 g/dL未満、n (%)							
該当	25 (4.9)	18 (3.5)	15 (4.0)	2 (7.1)	1 (0.9)	-	-
非該当	488 (95.1)	499 (96.5)	357 (96.0)	26 (92.9)	116 (99.1)	-	-
リンパ節性又は節外性腫瘤が7 cm超、n (%)							
該当	218 (42.5)	199 (38.5)	157 (42.2)	9 (32.1)	33 (28.2)	-	-
非該当	294 (57.3)	318 (61.5)	215 (57.8)	19 (67.9)	84 (71.8)	-	-
不明	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-

ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ； FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；FLIPI-2 = 濾胞性リンパ腫国際予後指標 2；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素

[a] 巨大腫瘤病変：長径が > 7 cm のリンパ節性又は節外性（脾臓を除く）腫瘤、又は 3 ヵ所以上のリンパ節部位又は節外部位（それぞれ直径 > 3 cm）の病変

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 14.1.6, Table P14.1.6.8, Table J14.1.6

3.2.6. 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、有効性を評価した。有効性の主解析対象集団は ITT 集団とし、mITT 集団に基づく解析も実施した。

3.2.6.1. 主要評価項目

本試験では、有効性の主要評価項目として、120 週時点の完全奏効割合（完全寛解［CR］又は未確定完全寛解［CRu］を示した患者の割合）及び PFS の 2 つを設定した。今回、2017 年 5 月 31 日カットオフデータを用いて、120 週時点の完全奏効割合の最終解析、及び PFS の中間解析を行った。

3.2.6.1.1. 120 週時点の完全奏効割合

FL に対する治療効果は、1999 年版の国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 1999）（Cheson, 1999）を用いて、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに基づき独立審査委員会（IRC）が中央判定した。120 週時点の完全奏効割合は、最良治療効果として CR 又は CRu を示した患者の割合とした。

ITT 集団での 120 週時点の最良治療効果（IRC 判定）の結果を Table 9 に示す。

ITT 集団全体での 120 週時点の完全奏効は R² 併用群で 513 名中 247 名、Rit 対照群で 517 名中 274 名に認められ、その完全奏効割合［95%信頼区間］は R² 併用群で 48.1%［43.7%～52.6%］、Rit 対照群で 53.0%［48.6%～57.4%］であった。stratified Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定の結果、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.128）。なお、mITT 集団での結果や治験責任医師判定に基づく結果でも同様であった。

日本人集団では、120 週時点の完全奏効割合は R² 併用群で 65.0%（13/20 名）、Rit 対照群で 50.0%（7/14 名）であった。

Table 9: 120 週時点の最良治療効果の結果（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

最良治療効果	全体集団		日本人集団	
	R²併用群 (N = 513)	Rit対照群 (N = 517)	R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
完全寛解（CR）、n (%)	142 (27.7)	169 (32.7)	10 (50.0)	4 (28.6)
未確定完全寛解（CRu）、n (%)	105 (20.5)	105 (20.3)	3 (15.0)	3 (21.4)
部分寛解（PR）、n (%)	65 (12.7)	62 (12.0)	3 (15.0)	2 (14.3)
病勢安定（SD）、n (%)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病勢進行（PD）／死亡[a]、n (%)	87 (17.0)	79 (15.3)	1 (5.0)	2 (14.3)
未評価／不明[b]、n (%)	112 (21.8)	102 (19.7)	3 (15.0)	3 (21.4)
全奏効割合（CR + CRu + PR）、n (%)	312 (60.8)	336 (65.0)	16 (80.0)	9 (64.3)
［95%信頼区間］	[56.4, 65.1]	[60.7, 69.1]	-	-
完全奏効割合（CR + CRu）、n (%)	247 (48.1)	274 (53.0)	13 (65.0)	7 (50.0)
［95%信頼区間］	[43.7, 52.6]	[48.6, 57.4]	-	-
p値[c]	0.128		-	

FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；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；QC = 品質管理

[a] 120 週時点以前に病勢進行又は死亡した患者を含む

[b] ベースライン時のスキャン未実施又は IRC による QC 未実施、110 週以前に次治療開始、120 週時点のスキャンの IRC による QC 未実施、治験薬の早期中止後 110 週から 130 週の間でのスキャン未実施の患者を含む

[c] FLIPI スコア、年齢、最大リンパ節の長径による stratified Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較

注：日本人集団では奏効割合の 95%信頼区間及び p 値は算出せず。

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 14.2.1.1.1, Table P14.34.1, Table J14.2.1.1.1

3.2.6.1.2. 無増悪生存期間

PFS は「ランダム割付けから PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義し、PD は IWGRC 1999 を用いて FDA のガイダンスに基づき IRC が評価した。

ITT 集団での PFS の中間解析結果を Table 10 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示す。

ITT 集団全体では、データカットオフ時点で PFS イベント（PD 又は死亡）は R² 併用群の 513 名中 119 名（23.2%）、Rit 対照群の 517 名中 111 名（21.5%）に認められた。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値はいずれの群でも未到達であり、stratified log-rank 検定の結果、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］）。

日本人集団では、データカットオフ時点で PFS イベントは R² 併用群の 20 名中 1 名（5.0%）、Rit 対照群の 14 名中 2 名（14.3%）に認められた。

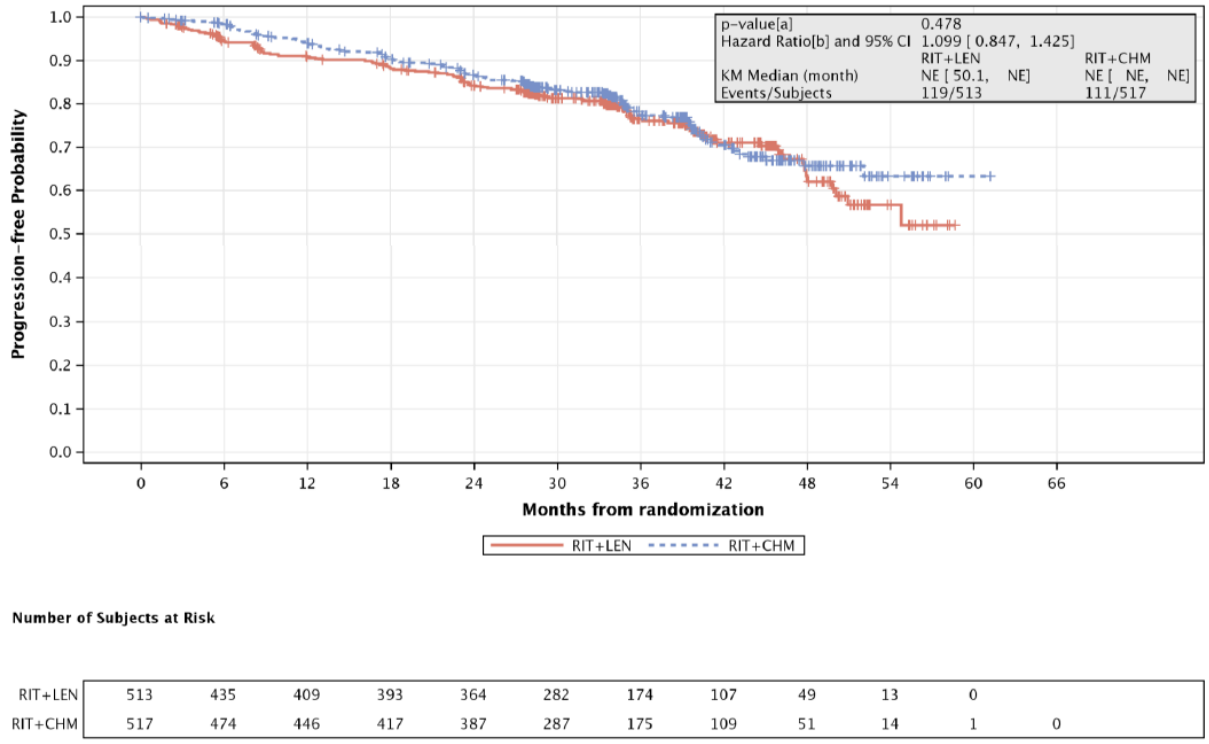
Table 10: 無増悪生存期間の結果（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R²併用群 (N = 513)	Rit対照群 (N = 517)	R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
イベント発生、n (%)	119 (23.2)	111 (21.5)	1 (5.0)	2 (14.3)
評価打ち切り、n (%)	394 (76.8)	406 (78.5)	19 (95.0)	12 (85.7)
PFSの中央値（ヵ月）［95%信頼区間］	NE [50.1, NE]	NE [NE, NE]	-	-
p値[a]	0.478		-	

	全体集団		日本人集団	
	R²併用群 (N = 513)	**Rit対照群 (N = 517)**	**R²併用群 (N = 20)**	**Rit対照群 (N = 14)**
ハザード比[b] ［95%信頼区間］	1.099 [0.847, 1.425]		-	
24ヵ月無増悪生存率 ［95%信頼区間］ （%）	84.2 [80.6, 87.3]	86.6 [83.1, 89.4]	-	-
36ヵ月無増悪生存率 ［95%信頼区間］ （%）	76.5 [71.8, 80.4]	78.2 [73.7, 82.1]	-	-
48ヵ月無増悪生存率 ［95%信頼区間］ （%）	62.1 [54.2, 69.0]	65.7 [59.0, 71.6]	-	-

FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；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] FLIPI スコア、年齢、最大節の長径による stratified log-rank 検定を用いて比較
[b] FLIPI スコア、年齢、最大節の長径によって調整した Cox モデルを用いて算出
注：日本人集団では PFS の中央値、24～48 ヵ月無増悪生存率、ハザード比とその 95%信頼区間を算出せず。
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 14.2.2.1, Table J14.2.2.1

Figure 1: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IWGRC 1999 に基づく IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］



CI = 信頼区間；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 + CHM = Rit 対照群；RIT + LEN = R² 併用群
[a] FLIPI スコア、年齢、最大節の長径による stratified log-rank 検定を用いて比較
[b] FLIPI スコア、年齢、最大節の長径によって調整した Cox モデルを用いて算出
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 Graph 14.2.2.1

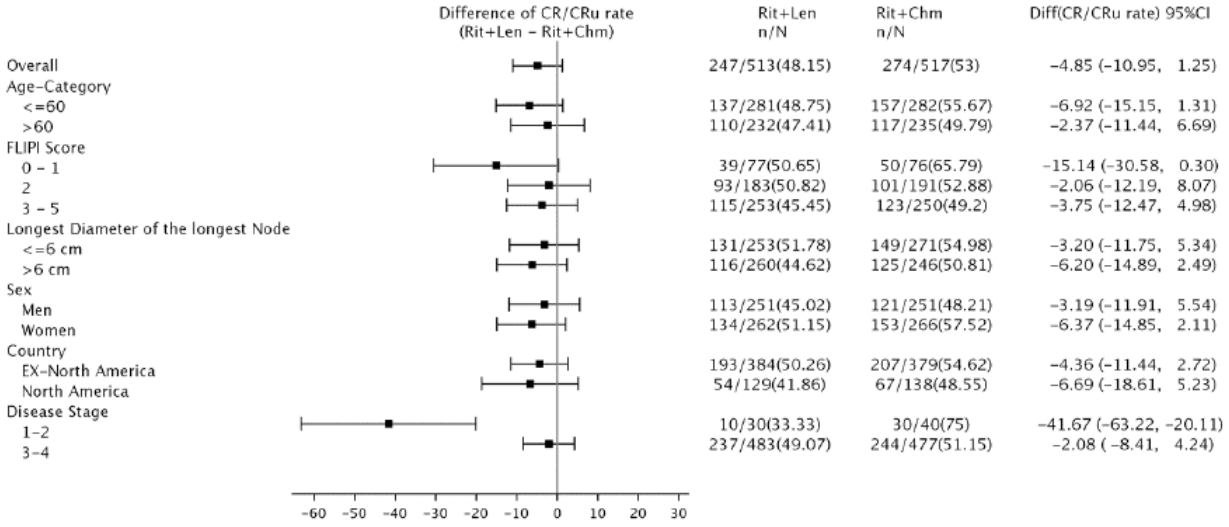
3.2.6.2. 主要評価項目のサブグループ解析

3.2.6.2.1. 120 週時点の完全奏効割合のサブグループ解析

ITT 集団での 120 週時点の完全奏効割合に対し、ベースライン時の患者背景や疾患特性によるサブグループ解析を実施した。サブグループ別の 120 週時点の完全奏効割合の群間差の Forest Plot を Figure 2 に示す。

ベースライン時の「FLPI スコア 0～1」、「FL の Ann Arbor 病期 I～II」を除き、いずれのサブグループでも、120 週時点の完全奏効割合の群間差は ITT 集団全体での結果と同様であった。

Figure 2: サブグループ別の 120 週時点の完全奏効割合の群間差の Forest Plot（IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］



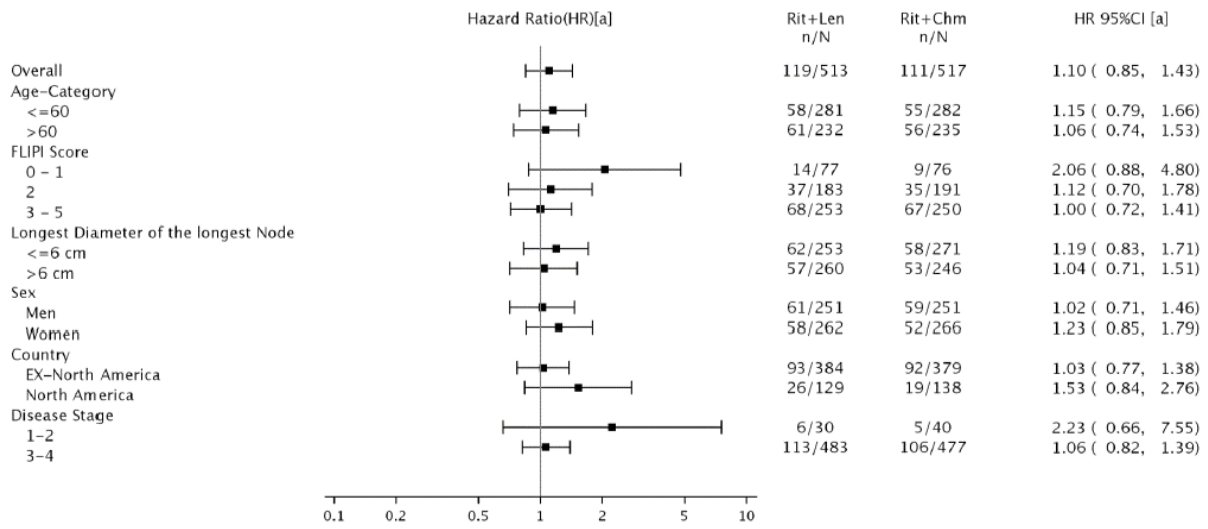
CI = 信頼区間；CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；Rit + Chm = Rit 対照群；Rit + Len = R^2 併用群
データカットオフ日：2017 年 5 月 31 日
Source: 5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Graph 14.2.2.11

3.2.6.2.2. 無増悪生存期間のサブグループ解析

ITT 集団での PFS 評価に対し、ベースライン時の患者背景や疾患特性によるサブグループ解析を実施した。サブグループ別の PFS のハザード比の Forest Plot を Figure 3 に示す。

ほとんどのサブグループで、PFS のハザード比は ITT 集団全体での結果と同様であった。

Figure 3: サブグループ別の無増悪生存期間のハザード比の Forest Plot（IRC 判定）（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］



CI = 信頼区間；FLIPI = 濾胞性リンパ腫国際予後指標；HR = ハザード比；IRC = 独立審査委員会；ITT = intent-to-treat；Rit + Chm = Rit 対照群；Rit + Len = R^2 併用群

[a] Cox モデルに基づく Rit 対照群に対する R^2 併用群のハザード比

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 Graph 14.2.2.9

3.2.6.3. 副次評価項目

副次評価項目は 120 週時点の CR 割合、無イベント生存期間（EFS）、次のリンパ腫治療までの期間及び全生存期間（OS）であり、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。しかし、主要評価項目で統計学的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解析することとした。

3.2.6.3.1. 120 週時点の完全寛解割合

ITT 集団での IWGRC 1999 に基づく IRC 判定による 120 週時点の CR 割合［95%信頼区間］は R^2 併用群で 27.7%［23.8%～31.8%］、Rit 対照群で 32.7%［28.7%～36.9%］であった。

3.2.6.3.2. 無イベント生存期間

EFS は「ランダム割付けから PD、再発、新たなリンパ腫治療の実施又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義した。

データカットオフ時点で ITT 集団での EFS イベントは R^2 併用群の 513 名中 143 名（27.9%）、Rit 対照群の 517 名中 127 名（24.6%）に認められた。Kaplan-Meier 法による EFS の中央値はいずれの群でも未到達であった。

3.2.6.3.3. 次のリンパ腫治療までの期間

次のリンパ腫治療までの期間は「ランダム割付けから新たなリンパ腫治療の開始又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義した。

データカットオフ時点で ITT 集団での次のリンパ腫治療を開始した患者は R^2 併用群で 513 名中 116 名（22.6%）、Rit 対照群で 517 名中 80 名（15.5%）であった。Kaplan-Meier 法による次のリンパ腫治療までの期間の中央値はいずれの群でも未到達であった。

3.2.6.3.4. 全生存期間

OS は「ランダム割付けから死亡までの期間」と定義した。

ITT 集団での OS を Table 11 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4 に示す。

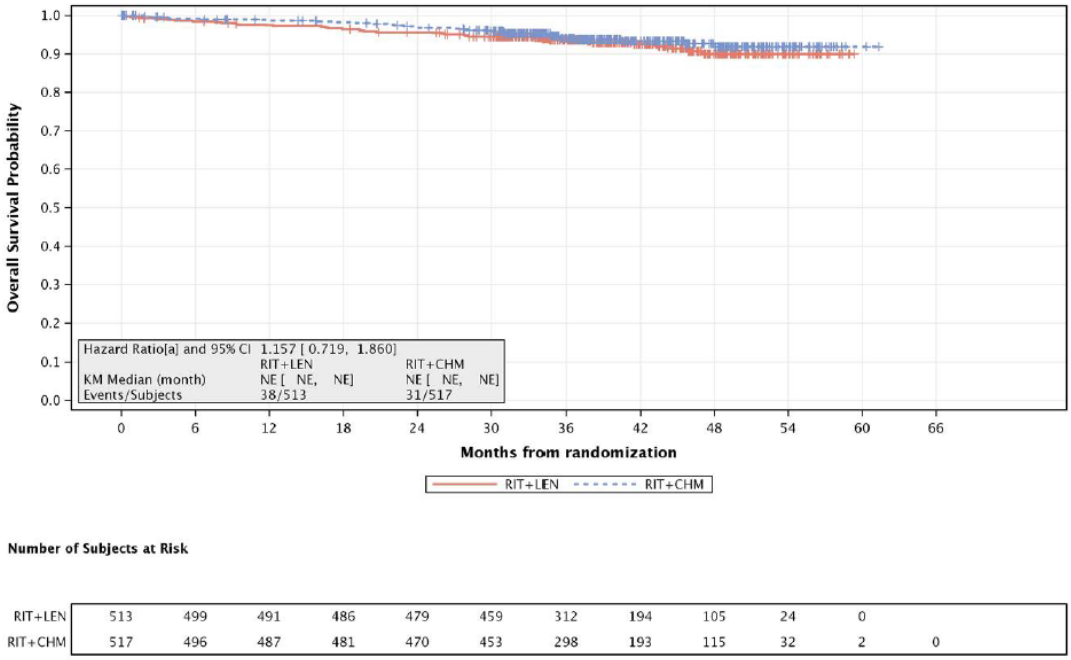
データカットオフ時点で死亡イベントは R^2 併用群の 513 名中 38 名（7.4%）、Rit 対照群の 517 名中 31 名（6.0%）に認められた。両群間での OS のハザード比［95%信頼区間］は 1.157［0.719～1.860］であった。

Table 11: 全生存期間（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団		日本人集団	
	R^{2}併用群 (N = 513)	**Rit対照群 (N = 517)**	**R^{2}併用群 (N = 20)**	**Rit対照群 (N = 14)**
イベント発生、n (%)	38 (7.4)	31 (6.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
評価打ち切り、n (%)	475 (92.6)	486 (94.0)	19 (95.0)	14 (100.0)
24ヵ月生存率［95%信頼区間］（%）	95.6 [93.5, 97.1]	96.8 [94.8, 98.0]	-	-
36ヵ月生存率［95%信頼区間］（%）	93.7 [91.1, 95.5]	94.1 [91.4, 95.9]	-	-
ハザード比[a]［95%信頼区間］	1.157 [0.719, 1.860]		-	

ITT = intent-to-treat
[a] 層別因子を調整した Cox モデルに基づく
注：日本人集団では 24、36 ヵ月生存率、ハザード比とその 95%信頼区間を算出せず。
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 14.2.5.1, Table J14.2.5.1

Figure 4: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［GELARC-0683C 試験］



Number of Subjects at Risk

RIT+LEN	513	499	491	486	479	459	312	194	105	24	0
RIT+CHM	517	496	487	481	470	453	298	193	115	32	2	0

CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；KM = Kaplan-Meier；NE = 推定不可；RIT + CHM = Rit 対照群；RIT + LEN = R^2 併用群
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 Graph 14.2.5.1

3.2.6.4. 有効性の結論

未治療の FL 患者を対象に、2017 年 5 月 31 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法（R^2 併用群）の有効性を Rit + 化学療法（Rit 対照群）と比較した。

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 R^2 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］）。

3.2.7. 安全性の結果

安全性は、治験薬が少なくとも 1 回投与された患者を安全性解析対象集団（R^2 併用群 507 名［日本人 20 名］、Rit 対照群 503 名［日本人 14 名］）として、2017 年 5 月 31 日カットオフデータを用いて評価した。

3.2.7.1. 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を Table 12 に示す。なお、本試験での治験薬の用法・用量を考慮し、治験薬投与期全体のほか、治験薬投与期を以下の 3 投与期に分けた解析も実施した。

- 投与期 1：投与 1～28 週（28 週間）。当該期間中、R²併用群ではレナリドミドとリツキシマブが併用で投与され、Rit 対照群ではリツキシマブと化学療法が併用で投与された。
- 投与期 2：投与 29～76 週（48 週間）。当該期間中、R²併用群ではレナリドミドとリツキシマブが併用で投与され、Rit 対照群ではリツキシマブが単独で投与された。
- 投与期 3：投与 77～120 週（44 週間）。当該期間中、R²併用群及び Rit 対照群のいずれでもリツキシマブが単独で投与された。

安全性解析対象集団全体で、全投与期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は R²併用群（507 名）で 27.8 ヵ月（0.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群（503 名）で 27.8 ヵ月（0.0～34.4 ヵ月）であった。

また、日本人集団では、全投与期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は R²併用群（20 名）で 28.2 ヵ月（3.1～32.1 ヵ月）、Rit 対照群（14 名）で 27.6 ヵ月（10.8～28.3 ヵ月）であった。

Table 12: 投与期別の治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

治験薬投与期間（ヵ月）		全体集団					日本人集団	
		R²併用群 (N = 507)	Rit対照群				R²併用群 (N = 20)	Rit対照群 (N = 14)
			全体 (N = 503)	R-CHOP療法 (N = 365)	R-CVP療法 (N = 26)	R-B療法 (N = 112)		
投与期1	n	507	503	365	26	112	20	14
	平均値	6.2	6.4	6.5	6.5	6.2	6.6	6.6
	標準偏差	1.48	1.14	1.05	0.97	1.42	1.04	0.32
	中央値	6.5	6.5	6.6	6.5	6.4	6.8	6.5
	最小値、最大値	0.1, 9.0	0.0, 8.6	0.0, 8.6	2.8, 8.0	0.1, 8.3	3.1, 8.5	6.4, 7.6
投与期2及び3	n	376	406	297	20	89	16	12
	平均値	21.2	20.9	21.0	21.1	20.7	22.2	19.9
	標準偏差	1.59	2.20	2.17	1.99	2.35	0.91	3.11
	中央値	21.4	21.3	21.3	21.2	21.2	22.0	21.2
	最小値、最大値	11.1, 24.5	10.7, 26.2	10.7, 26.2	15.1, 23.5	12.4, 25.9	21.2, 24.5	11.1, 21.7
投与期全体	n	507	503	365	26	112	20	14
	平均値	22.5	24.0	24.3	22.9	23.2	24.4	24.5
	標準偏差	9.67	7.97	7.61	9.49	8.70	9.65	6.05
	中央値	27.8	27.8	27.8	27.6	27.6	28.2	27.6
	最小値、最大値	0.1, 32.1	0.0, 34.4	0.0, 34.4	2.8, 30.6	0.1, 32.3	3.1, 32.1	10.8, 28.3

治験薬投与期間＝サイクル 1 の開始日から最終サイクルの終了日
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 14.1.11.4, Table J14.1.11.4

3.2.7.1.1. レナリドミドの曝露状況

安全性解析対象集団での R²併用群のレナリドミドの曝露状況を Table 13 に、有害事象によるレナリドミドの休薬状況を Table 14 に示す。

R²併用群の安全性解析対象集団全体（507 名）で、レナリドミドの開始用量（腎機能［クレアチニンクリアランス；CrCl］に基づき調節）は 454 名（89.5%）が 20 mg、53 名（10.5%）が 10 mg であった（1 名では 10 mg を投与予定であったが、実際には 20 mg が投与された）。全投与期でのレナリドミドの投与期間の中央値（範囲）は 536.0 日（8.0～644.0 日）であり、相対用量強度（実際の用量強度／計画上の用量強度）の中央値は 90.4%であった。また、全投与期で有害事象によりレナリドミドを一度でも休薬した患者の割合は 38.7%（196 名）であった。

また、R2 併用群の日本人集団（20 名）では、レナリドミドの開始用量は 17 名（85.0%）が 20 mg、3 名（15.0%）が 10 mg であった。全投与期でのレナリドミドの投与期間の中央値（範囲）は 550.0 日（118.0～644.0 日）であり、相対用量強度の中央値は 71.0%であった。また、全投与期で有害事象によりレナリドミドを一度でも休薬した患者の割合は 45.0%（9 名）であった。

Table 13: R2 併用群でのレナリドミドの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

	全体集団			日本人集団		
	投与期1 (N = 507)	投与期2 (N = 418)	投与期全体 (N = 507)	投与期1 (N = 20)	投与期2 (N = 17)	投与期全体 (N = 20)
開始用量、n (%)						
10 mg	53 (10.5)	NA	NA	3 (15.0)	NA	NA
20 mg	454 (89.5)	NA	NA	17 (85.0)	NA	NA
累積投与量 (mg)						
n	499	418	491	20	17	20
平均値	2317.4	2272.4	4239.6	2268.8	1630.1	3654.4
標準偏差	715.84	735.70	1631.89	571.21	792.66	1233.00
中央値	2690.0	2310.0	4905.0	2427.5	1390.0	3848.8
最小値、最大値	20.0, 2940.0	40.0, 3570.0	20.0, 6310.0	780.0, 2940.0	210.0, 2940.0	780.0, 5880.0
治験薬投与期間（日）						
n	499	418	491	20	17	20
平均値	189.7	323.7	463.0	205.6	339.1	493.8
標準偏差	42.91	68.73	165.76	26.73	74.73	161.67
中央値	197.0	337.0	536.0	210.0	357.0	550.0
最小値、最大値	8.0, 275.0	28.0, 417.0	8.0, 644.0	118.0, 259.0	56.0, 385.0	118.0, 644.0
用量強度 (mg/日)						
n	499	418	491	20	17	20
平均値	12.2	7.1	9.5	11.0	4.8	8.0
標準偏差	2.92	2.18	2.55	2.63	2.14	2.94
中央値	13.4	6.9	9.4	11.2	4.1	7.5
最小値、最大値	0.7, 17.5	1.4, 15.0	0.7, 17.5	5.1, 15.0	1.5, 8.2	2.8, 15.0
相対用量強度 (%)[a]						
n	499	418	491	20	17	20
平均値	88.1	87.5	87.5	80.2	61.9	73.9
標準偏差	19.51	27.36	21.58	14.46	24.45	16.98
中央値	92.9	93.9	90.4	82.3	59.3	71.0
最小値、最大値	4.8, 200.0	9.5, 200.6	4.8, 200.0	49.8, 100.0	18.1, 100.0	31.1, 100.0

NA = 該当せず
[a] 1 名では 10 mg を投与予定であったが、実際には 20 mg が投与された
注： 用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.1.12.1, Table J14.1.12.1

Table 14: R² 併用群での有害事象によるレナリドミドの休薬状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

有害事象によるレナリドミドの休薬状況 n (%)		R² 併用群の全体集団 (N = 507)	R² 併用群の日本人集団 (N = 20)
全投与期	休薬あり	196 (38.7)	9 (45.0)
	休薬なし	311 (61.3)	11 (55.0)
投与期 1（1～28 週）	休薬あり	173 (34.1)	9 (45.0)
	休薬なし	334 (65.9)	11 (55.0)
投与期 2（29～76 週）	休薬あり	37 (8.7)	1 (5.9)
	休薬なし	390 (91.3)	16 (94.1)

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 14.1.16, Table J14.1.16

3.2.7.1.2. リツキシマブの曝露状況

R² 併用群でのリツキシマブの曝露状況を Table 15 に、Rit 対照群でのリツキシマブの曝露状況を Table 16 に示す。

安全性解析対象集団全体で、全投与期でのリツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R² 併用群（507 名）で 845.0 日（9.0～978.0 日）、Rit 対照群（503 名）で 846.0 日（21.0～1047.0 日）であり、相対用量強度（実際の用量強度／計画上の用量強度）の中央値は R² 併用群で 99.9%、Rit 対照群で 99.9%であった。

また、日本人集団では、全投与期でのリツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は R² 併用群（20 名）で 858.0 日（118.0～978.0 日）、Rit 対照群（14 名）で 840.0 日（365.0～860.0 日）であり、相対用量強度の中央値は R² 併用群で 99.9%、Rit 対照群で 100.0%であった。

Table 15: R² 併用群でのリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

	R² 併用群の全体集団				R² 併用群の日本人集団			
	投与期 1 (N = 507)	投与期 2 (N = 427)	投与期 3 (N = 376)	投与期全体 (N = 507)	投与期 1 (N = 20)	投与期 2 (N = 17)	投与期 3 (N = 16)	投与期全体 (N = 20)
累積投与量 (mg)								
n	507	427	376	507	20	17	16	20
平均値	5889.2	3915.2	4018.4	12,166.7	5339.1	3400.8	3541.3	11,062.8
標準偏差	1218.83	937.54	767.50	4246.24	565.14	807.07	429.14	3162.80
中央値	6000.0	4035.0	4052.5	13,545.0	5400.0	3528.0	3564.0	11,938.5
最小値、最大値	650.0, 8770.0	520.0, 5940.0	574.0, 5940.0	650.0, 20,244.0	4326.0, 6372.0	610.0, 4248.0	2720.0, 4248.0	4326.0, 14,868.0
治験薬投与期間（日）								
n	507	427	376	507	20	17	16	20
平均値	189.3	323.8	302.2	686.1	202.8	342.4	313.9	745.0
標準偏差	42.89	69.75	42.01	291.74	27.30	75.82	16.96	289.94
中央値	197.0	337.0	308.0	845.0	208.0	357.0	308.0	858.0
最小値、最大値	9.0, 275.0	28.0, 417.0	56.0, 376.0	9.0, 978.0	118.0, 259.0	56.0, 392.0	308.0, 376.0	118.0, 978.0
用量強度 (mg/日)								
n	507	427	376	507	20	17	16	20
平均値	32.7	12.3	13.3	21.9	26.8	10.0	11.3	17.4
標準偏差	9.16	2.08	1.74	12.20	4.25	1.15	1.53	7.20
中央値	31.0	12.1	13.1	17.7	26.5	9.8	11.6	14.6
最小値、最大値	18.6, 107.6	6.6, 27.1	8.8, 19.3	11.6, 107.6	19.5, 36.7	8.3, 12.1	8.8, 13.7	12.0, 36.7

	R² 併用群の全体集団				R² 併用群の日本人集団			
	投与期 1 (N = 507)	投与期 2 (N = 427)	投与期 3 (N = 376)	投与期全体 (N = 507)	投与期 1 (N = 20)	投与期 2 (N = 17)	投与期 3 (N = 16)	投与期全体 (N = 20)
相対用量強度 (%)								
n	507	427	376	507	20	17	16	20
平均値	97.3	99.6	99.9	97.8	99.7	99.6	98.6	99.5
標準偏差	9.70	4.03	2.80	9.41	1.01	0.82	4.13	1.41
中央値	99.9	100.0	100.0	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
最小値、最大値	25.0, 111.1	49.9, 111.1	82.1, 111.2	25.0, 111.1	97.8, 102.4	97.8, 100.5	83.4, 100.5	95.3, 102.4

注：用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.1.13.1, Table J14.1.13.1

Table 16: Rit 対照群でのリツキシマブの曝露状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

	Rit 対照群の全体集団				Rit 対照群の日本人集団 (N = 14)
	全体 (N = 503)	R-CHOP 療法 (N = 365)	R-CVP 療法 (N = 26)	R-B 療法 (N = 112)	
累積投与量 (mg)					
n	503	365	26	112	14
平均値	11,698.9	11,900.6	11,328.4	11,127.5	11,268.1
標準偏差	3462.70	3246.00	3661.40	4019.88	2455.83
中央値	12,560.0	12,640.0	12,585.0	11,960.0	12,190.0
最小値、最大値	580.0, 18,105.0	580.0, 18,105.0	2620.0, 15,960.0	773.0, 17,300.0	6490.0, 14,320.0
治験薬投与期間（日）					
n	503	365	26	112	14
平均値	735.0	744.8	702.2	710.7	753.1
標準偏差	238.47	227.16	286.19	261.46	169.69
中央値	846.0	847.0	840.5	840.0	840.0
最小値、最大値	21.0, 1047.0	21.0, 1047.0	84.0, 932.0	28.0, 984.0	365.0, 860.0
用量強度 (mg/日)					
n	503	365	26	112	14
平均値	17.1	17.2	18.2	16.7	15.1
標準偏差	4.61	4.67	6.02	4.00	1.48
中央値	16.0	16.1	15.8	15.9	15.2
最小値、最大値	10.4, 43.6	11.3, 43.6	13.4, 37.3	10.4, 33.0	11.9, 17.8
相対用量強度 (%)					
n	503	365	26	112	14
平均値	99.2	99.4	98.5	98.8	99.9
標準偏差	3.60	3.38	2.67	4.38	0.84
中央値	99.9	99.9	99.2	99.9	100.0
最小値、最大値	66.4, 112.4	73.2, 112.4	90.5, 101.6	66.4, 105.5	98.7, 101.8

注：用量強度 = 累積投与量／治験薬投与期間、相対用量強度 = 実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.1.14.1.4, Table J14.1.14.1.4

3.2.7.1.3. その他の治験薬の曝露状況

その他の治験薬として、Rit 対照群の化学療法の曝露状況を投与サイクルごとに解析した（CHOP 療法：6 サイクル、CVP 療法：8 サイクル、bendamustine：6 サイクル）。

Rit 対照群の化学療法として CHOP 療法が行われた患者（365 名）で、サイクル 1～6 の薬剤別の相対用量強度の中央値は cyclophosphamide で 99.8%～100.0%、doxorubicin で 100.0%、vincristine で

100.0%、prednisone/prednisolone で 100.0%であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.15.2）。

Rit 対照群の化学療法として CVP 療法が行われた患者（26 名）で、サイクル 1～8 の薬剤別の相対用量強度の中央値は cyclophosphamide で 99.1%～100.0%、vincristine で 100.0%、prednisone/prednisolone で 101.2%～102.1%であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.15.1）。

Rit 対照群の化学療法として bendamustine が投与された患者（112 名）で、サイクル 1～6 の bendamustine の相対用量強度の中央値は 99.8%～ 99.9%であった（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table 14.1.15.3）。

3.2.7.2. 有害事象の概要

有害事象として治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに発現した事象を示した。

2017 年 5 月 31 日データカットオフ時点での安全性解析対象集団全体及び日本人集団の有害事象の発現状況の概要をそれぞれ Table 17、Table 18 に示す。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群（507 名）の 100.0%（507 名）、Rit 対照群（503 名）の 98.6%（496 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 67.1%（340 名）、Rit 対照群の 55.3%（278 名）に、グレード 5 の有害事象は R^2 併用群の 0.8%（4 名）、Rit 対照群の 1.0%（5 名）に認められた。重篤な有害事象は R^2 併用群の 34.9%（177 名）、Rit 対照群の 29.2%（147 名）に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は R^2 併用群の 11.4%（58 名）、Rit 対照群の 3.2%（16 名）に認められた。

日本人集団では、有害事象は R^2 併用群（20 名）の 100.0%（20 名）、Rit 対照群（14 名）の 100.0%（14 名）に発現した。また、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 85.0%（17 名）、Rit 対照群の 100.0%（14 名）に認められた。グレード 5 の有害事象はいずれの群でも発現しなかった。重篤な有害事象は R^2 併用群の 20.0%（4 名）、Rit 対照群の 35.7%（5 名）に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は R^2 併用群で発現せず、Rit 対照群では 7.1%（1 名）に認められた。

Table 17: 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	R^{2}併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
有害事象	507 (100.0)	496 (98.6)	360 (98.6)	26 (100.0)	110 (98.2)
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	NA	NA	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)	259 (71.0)	18 (69.2)	95 (84.8)
化学療法との関連性が否定できない有害事象	NA	458 (91.1)	332 (91.0)	25 (96.2)	101 (90.2)
重篤な有害事象	177 (34.9)	147 (29.2)	108 (29.6)	7 (26.9)	32 (28.6)
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	NA	NA	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)	30 (8.2)	3 (11.5)	9 (8.0)
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)	35 (9.6)	2 (7.7)	11 (9.8)
グレード3又は4の有害事象	340 (67.1)	278 (55.3)	209 (57.3)	15 (57.7)	54 (48.2)
グレード5の有害事象	4 (0.8)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
治験薬[a]の投与中止に至った有害事象	58 (11.4)	16 (3.2)	10 (2.7)	0 (0.0)	6 (5.4)

カテゴリー	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	180 (35.5)	71 (14.1)	52 (14.2)	8 (30.8)	11 (9.8)
治験薬[c]の休薬に至った有害事象	301 (59.4)	174 (34.6)	120 (32.9)	8 (30.8)	46 (41.1)
治験薬の減量[b]又は休薬[c]に至った有害事象	310 (61.1)	214 (42.5)	152 (41.6)	13 (50.0)	49 (43.8)

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有害事象共通用語規準（NCI 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 18: 日本人集団での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	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
有害事象	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	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	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	14 (100.0)
重篤な有害事象	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	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	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	3 (21.4)
グレード3又は4の有害事象	17 (85.0)	14 (100.0)
グレード5の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬[a]の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (7.1)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	12 (60.0)	5 (35.7)
治験薬[c]の休薬に至った有害事象	16 (80.0)	5 (35.7)
治験薬の減量[b]又は休薬[c]に至った有害事象	16 (80.0)	6 (42.9)

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有害事象共通用語規準（NCI 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 J14 3 1 1.4

なお、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が R^2 併用群でより高かったことから、臨床検査の血液学的検査値を確認した結果、好中球減少症が R^2 併用群で過剰報告、Rit 対照群で過少報告されていたことが判明した。そのため、追加の Post-Hoc 解析として臨床検査値（米国国立がん研究所有害事象共通用語規準［NCI CTCAE］ version 4.03 を用いて好中球絶対数をグレード化）に基づき好中球減少症を再集計した。当該 Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況の概要を Table 19 に示す。Post-Hoc 解析の結果、有害事象は R^2 併用群の 99.8%（506 名）、Rit 対照群の 99.0%（498 名）に発現し、グレード 3 又は 4 の有害事象は R^2 併用群の 65.1%（330 名）、Rit 対照群の 68.4%（344 名）に発現した。

Table 19: Post-Hoc 解析に基づく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	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
有害事象	506 (99.8)	498 (99.0)	362 (99.2)	26 (100.0)	110 (98.2)
グレード 3 又は 4 の有害事象	330 (65.1)	344 (68.4)	266 (72.9)	19 (73.1)	59 (52.7)

注：好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析
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 P14.29.1.1.4

3.2.7.3. 有害事象

安全性解析対象集団でのすべての有害事象の発現状況を Table 20（全体集団）及び Table 21（日本人集団）に示す。また、Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況を Table 22 に示す。

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器官別大分類（SOC）別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は R^2 併用群（507 名）で「感染症および寄生虫症」（367 名、72.4%）、「胃腸障害」（365 名、72.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（362 名、71.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（330 名、65.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」（280 名、55.2%）であり、Rit 対照群（503 名）で「胃腸障害」（379 名、75.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（345 名、68.6%）、「感染症および寄生虫症」（338 名、67.2%）、「神経系障害」（259 名、51.5%）であった。

安全性解析対象集団全体での基本語（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。

なお、安全性解析対象集団全体での SOC「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R^2 併用群で 228 名（45.0%）、Rit 対照群で 232 名（46.1%）であり、PT「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群で 199 名（39.3%）、Rit 対照群で 182 名（36.2%）であったが、Post-Hoc 解析では SOC「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R^2 併用群で 392 名（77.3%）、Rit 対照群で 402 名（79.9%）であり、PT「好中球減少症」の発現割合は R^2 併用群で 381 名（75.1%）、Rit 対照群で 388 名（77.1%）であった。

Table 20: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
有害事象	**507 (100.0)**	**496 (98.6)**	**360 (98.6)**	**26 (100.0)**	**110 (98.2)**
感染症および寄生虫症	**367 (72.4)**	**338 (67.2)**	**256 (70.1)**	**15 (57.7)**	**67 (59.8)**
気管支炎	83 (16.4)	91 (18.1)	80 (21.9)	5 (19.2)	6 (5.4)
鼻炎	56 (11.0)	34 (6.8)	34 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	48 (9.5)	32 (6.4)	22 (6.0)	2 (7.7)	8 (7.1)
上気道感染	47 (9.3)	55 (10.9)	22 (6.0)	5 (19.2)	28 (25.0)
尿路感染	46 (9.1)	36 (7.2)	27 (7.4)	0 (0.0)	9 (8.0)
副鼻腔炎	42 (8.3)	34 (6.8)	20 (5.5)	3 (11.5)	11 (9.8)
鼻咽頭炎	41 (8.1)	22 (4.4)	22 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	24 (4.7)	14 (2.8)	11 (3.0)	2 (7.7)	1 (0.9)
インフルエンザ	24 (4.7)	23 (4.6)	19 (5.2)	2 (7.7)	2 (1.8)
咽頭炎	20 (3.9)	21 (4.2)	17 (4.7)	2 (7.7)	2 (1.8)
肺炎	18 (3.6)	8 (1.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	5 (4.5)
肺感染	16 (3.2)	11 (2.2)	10 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
結膜炎	15 (3.0)	29 (5.8)	23 (6.3)	2 (7.7)	4 (3.6)
気道感染	15 (3.0)	16 (3.2)	15 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯感染	14 (2.8)	9 (1.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔ヘルペス	13 (2.6)	8 (1.6)	7 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
蜂巣炎	10 (2.0)	7 (1.4)	2 (0.5)	1 (3.8)	4 (3.6)
膀胱炎	10 (2.0)	12 (2.4)	10 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
歯膿瘍	10 (2.0)	7 (1.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染	9 (1.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	9 (1.8)	8 (1.6)	7 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳感染	8 (1.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	8 (1.6)	26 (5.2)	15 (4.1)	0 (0.0)	11 (9.8)
口腔カンジダ症	8 (1.6)	7 (1.4)	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	7 (1.4)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	7 (1.4)	4 (0.8)	3 (0.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
扁桃炎	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	7 (1.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	6 (1.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
ウイルス感染	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	5 (1.0)	8 (1.6)	3 (0.8)	2 (7.7)	3 (2.7)
歯肉炎	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
下気道感染	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	3 (0.6)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	3 (0.6)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔感染	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
ウイルス性気管支炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (3.8)	1 (0.9)
皮膚糸状菌症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘリコバクター感染	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
爪感染	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	2 (0.4)	14 (2.8)	13 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)
精巣炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
爪囲炎	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹膜炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
敗血症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯槽骨炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚皮下組織炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精巣上体炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
フソバクテリウム感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
性器感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
H1N1 インフルエンザ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
E 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライム病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
シュードモナス性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
膿性痰	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
腟感染	1 (0.2)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性肛門感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
細菌性腟症	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
条虫感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙小管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
陰部帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
真菌性性器感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジアルジア症	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヒトのエールリッヒア症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
咬傷感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
クレブシエラ感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
乳様突起炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
粘膜感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前庭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**365 (72.0)**	**379 (75.3)**	**265 (72.6)**	**23 (88.5)**	**91 (81.3)**
下痢	187 (36.9)	95 (18.9)	52 (14.2)	6 (23.1)	37 (33.0)
便秘	178 (35.1)	167 (33.2)	111 (30.4)	13 (50.0)	43 (38.4)
悪心	100 (19.7)	209 (41.6)	130 (35.6)	7 (26.9)	72 (64.3)
腹痛	78 (15.4)	46 (9.1)	32 (8.8)	2 (7.7)	12 (10.7)
上腹部痛	37 (7.3)	53 (10.5)	46 (12.6)	1 (3.8)	6 (5.4)
嘔吐	34 (6.7)	94 (18.7)	61 (16.7)	2 (7.7)	31 (27.7)
消化不良	26 (5.1)	28 (5.6)	19 (5.2)	2 (7.7)	7 (6.3)
痔核	20 (3.9)	17 (3.4)	15 (4.1)	1 (3.8)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	18 (3.6)	22 (4.4)	15 (4.1)	0 (0.0)	7 (6.3)
口内乾燥	15 (3.0)	13 (2.6)	9 (2.5)	0 (0.0)	4 (3.6)
口内炎	15 (3.0)	36 (7.2)	26 (7.1)	1 (3.8)	9 (8.0)
歯痛	12 (2.4)	9 (1.8)	4 (1.1)	1 (3.8)	4 (3.6)
腹部膨満	11 (2.2)	7 (1.4)	2 (0.5)	1 (3.8)	4 (3.6)
腹部不快感	10 (2.0)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
嚥下障害	8 (1.6)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	8 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	6 (1.2)	15 (3.0)	15 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (1.2)	5 (1.0)	4 (1.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
下腹部痛	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	5 (1.0)	9 (1.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
肛門出血	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	3 (0.6)	6 (1.2)	5 (1.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
歯肉出血	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	3 (0.6)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	2 (0.4)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	2 (0.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
痔出血	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍径ヘルニア	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
口腔知覚不全	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (0.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯周病	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部硬直	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便習慣変化	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血性下痢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
小腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症性腸疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
口唇水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腸間膜脂肪織炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
食道痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯状態不良	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜イレウス	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌苔	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門失禁	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
萎縮性舌炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
糞塊	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
消化管メラノーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内臓ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇変色	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道運動低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌変色	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**362 (71.4)**	**345 (68.6)**	**244 (66.8)**	**13 (50.0)**	**88 (78.6)**
無力症	145 (28.6)	140 (27.8)	129 (35.3)	6 (23.1)	5 (4.5)
疲労	115 (22.7)	147 (29.2)	67 (18.4)	6 (23.1)	74 (66.1)
発熱	97 (19.1)	73 (14.5)	45 (12.3)	4 (15.4)	24 (21.4)
末梢性浮腫	69 (13.6)	47 (9.3)	31 (8.5)	4 (15.4)	12 (10.7)
胸痛	23 (4.5)	11 (2.2)	8 (2.2)	1 (3.8)	2 (1.8)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
悪寒	20 (3.9)	14 (2.8)	2 (0.5)	1 (3.8)	11 (9.8)
インフルエンザ様疾患	19 (3.7)	12 (2.4)	5 (1.4)	0 (0.0)	7 (6.3)
浮腫	17 (3.4)	15 (3.0)	12 (3.3)	1 (3.8)	2 (1.8)
粘膜の炎症	15 (3.0)	21 (4.2)	19 (5.2)	0 (0.0)	2 (1.8)
倦怠感	12 (2.4)	14 (2.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	6 (5.4)
疼痛	9 (1.8)	15 (3.0)	9 (2.5)	2 (7.7)	4 (3.6)
末梢腫脹	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾燥症	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	5 (1.0)	6 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (4.5)
嚢胞	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
顔面浮腫	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高熱	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位反応	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
局所腫脹	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
限局性浮腫	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
医療機器使用部位疼痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与部位漏出	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
捻髪音	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
医療機器関連血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物不耐性	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
全身性浮腫	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
埋込み部位瘢痕	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
医療機器による疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
泣き	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
溢出	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
熱感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
異物反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
低体温	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位血栓	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
苦悶感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
絞扼性ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
温度変化不耐症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口渇	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**330 (65.1)**	**204 (40.6)**	**140 (38.4)**	**11 (42.3)**	**53 (47.3)**
発疹	146 (28.8)	39 (7.8)	21 (5.8)	1 (3.8)	17 (15.2)
そう痒症	82 (16.2)	33 (6.6)	22 (6.0)	3 (11.5)	8 (7.1)
皮膚乾燥	42 (8.3)	17 (3.4)	13 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.6)
紅斑	38 (7.5)	11 (2.2)	9 (2.5)	2 (7.7)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	21 (4.1)	13 (2.6)	6 (1.6)	1 (3.8)	6 (5.4)
湿疹	18 (3.6)	11 (2.2)	9 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
寝汗	18 (3.6)	17 (3.4)	4 (1.1)	2 (7.7)	11 (9.8)
蕁麻疹	16 (3.2)	8 (1.6)	6 (1.6)	1 (3.8)	1 (0.9)
多汗症	14 (2.8)	11 (2.2)	7 (1.9)	1 (3.8)	3 (2.7)
紅斑性皮疹	9 (1.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬	8 (1.6)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	8 (1.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
アレルギー性皮膚炎	7 (1.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
紫斑	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	7 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
丘疹性皮疹	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	6 (1.2)	15 (3.0)	12 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
脱毛症	5 (1.0)	45 (8.9)	39 (10.7)	2 (7.7)	4 (3.6)
顔面腫脹	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	4 (0.8)	5 (1.0)	3 (0.8)	1 (3.8)	1 (0.9)
全身性そう痒症	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
脂漏性皮膚炎	4 (0.8)	6 (1.2)	5 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
ざ瘡	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線角化症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
過角化	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
痒疹	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
異汗性湿疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間擦疹	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
爪甲脱落症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾皮症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部粃糠疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.2)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
薬疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
環状肉芽腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛孔性角化症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒子	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状皮斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒皮症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪変色	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪線状隆起	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形日光疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老人性紫斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
皮膚浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚局面	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
結節性紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球性皮膚症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
皮膚疼痛	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (3.8)	2 (1.8)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻疹様発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**280 (55.2)**	**241 (47.9)**	**177 (48.5)**	**12 (46.2)**	**52 (46.4)**
背部痛	78 (15.4)	65 (12.9)	49 (13.4)	5 (19.2)	11 (9.8)
筋肉痛	73 (14.4)	29 (5.8)	16 (4.4)	2 (7.7)	11 (9.8)
関節痛	71 (14.0)	70 (13.9)	42 (11.5)	5 (19.2)	23 (20.5)
筋痙縮	68 (13.4)	21 (4.2)	16 (4.4)	2 (7.7)	3 (2.7)
四肢痛	39 (7.7)	24 (4.8)	15 (4.1)	2 (7.7)	7 (6.3)
筋骨格痛	23 (4.5)	17 (3.4)	13 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.6)
骨痛	22 (4.3)	42 (8.3)	38 (10.4)	1 (3.8)	3 (2.7)
頚部痛	21 (4.1)	17 (3.4)	14 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.7)
変形性関節症	9 (1.8)	6 (1.2)	5 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
肢径部痛	8 (1.6)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
筋骨格系胸痛	8 (1.6)	8 (1.6)	7 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
腱炎	8 (1.6)	10 (2.0)	10 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	7 (1.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (3.8)	1 (0.9)
側腹部痛	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
肩回旋筋腱板症候群	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板圧迫	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	3 (0.6)	8 (1.6)	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節滲出液	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
四肢不快感	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格硬直	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
骨減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
筋萎縮症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節強直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝関節変形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋力低下	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
顎骨壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
足底筋膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬性関節症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性障害	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
軟部組織壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚部腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
多発性関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**228 (45.0)**	**232 (46.1)**	**186 (51.0)**	**11 (42.3)**	**35 (31.3)**
好中球減少症	199 (39.3)	182 (36.2)	154 (42.2)	6 (23.1)	22 (19.6)
貧血	25 (4.9)	55 (10.9)	44 (12.1)	3 (11.5)	8 (7.1)
白血球減少症	21 (4.1)	48 (9.5)	39 (10.7)	2 (7.7)	7 (6.3)
血小板減少症	20 (3.9)	26 (5.2)	15 (4.1)	0 (0.0)	11 (9.8)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	30 (6.0)	23 (6.3)	1 (3.8)	6 (5.4)
リンパ球減少症	7 (1.4)	21 (4.2)	19 (5.2)	1 (3.8)	1 (0.9)
リンパ節痛	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
有熱性骨髄無形成	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
単球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**227 (44.8)**	**187 (37.2)**	**122 (33.4)**	**12 (46.2)**	**53 (47.3)**
咳嗽	103 (20.3)	69 (13.7)	44 (12.1)	4 (15.4)	21 (18.8)
呼吸困難	55 (10.8)	52 (10.3)	33 (9.0)	5 (19.2)	14 (12.5)
口腔咽頭痛	25 (4.9)	24 (4.8)	14 (3.8)	1 (3.8)	9 (8.0)
鼻出血	15 (3.0)	6 (1.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.7)
胸水	12 (2.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	12 (2.4)	9 (1.8)	3 (0.8)	2 (7.7)	4 (3.6)
鼻漏	12 (2.4)	12 (2.4)	7 (1.9)	1 (3.8)	4 (3.6)
アレルギー性鼻炎	11 (2.2)	13 (2.6)	5 (1.4)	0 (0.0)	8 (7.1)
鼻閉	9 (1.8)	5 (1.0)	1 (0.3)	1 (3.8)	3 (2.7)
咽喉刺激感	9 (1.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
発声障害	6 (1.2)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	5 (1.0)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
肺塞栓症	5 (1.0)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
慢性気管支炎	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	4 (0.8)	9 (1.8)	3 (0.8)	2 (7.7)	4 (3.6)
副鼻腔うっ血	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
上気道咳症候群	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
喘息	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支痙攣	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.6)	6 (1.2)	4 (1.1)	1 (3.8)	1 (0.9)
低音性連続性ラ音	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺水腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
副鼻腔痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭刺激感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺浸潤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜痛	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
肺腫瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器症状	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道刺激症状	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道刺激症状	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.3)	1 (3.8)	3 (2.7)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭の炎症	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
喉頭痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラ音	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
副鼻腔障害	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	**219 (43.2)**	**259 (51.5)**	**189 (51.8)**	**13 (50.0)**	**57 (50.9)**
頭痛	67 (13.2)	60 (11.9)	32 (8.8)	3 (11.5)	25 (22.3)
浮動性めまい	45 (8.9)	37 (7.4)	17 (4.7)	0 (0.0)	20 (17.9)
錯感覚	37 (7.3)	57 (11.3)	46 (12.6)	3 (11.5)	8 (7.1)
末梢性ニューロパチー	35 (6.9)	79 (15.7)	71 (19.5)	2 (7.7)	6 (5.4)
味覚異常	25 (4.9)	34 (6.8)	27 (7.4)	0 (0.0)	7 (6.3)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (3.6)	29 (5.8)	21 (5.8)	3 (11.5)	5 (4.5)
記憶障害	13 (2.6)	8 (1.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	5 (4.5)
坐骨神経痛	11 (2.2)	12 (2.4)	9 (2.5)	1 (3.8)	2 (1.8)
異常感覚	10 (2.0)	11 (2.2)	10 (2.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
失神	9 (1.8)	4 (0.8)	1 (0.3)	1 (3.8)	2 (1.8)
感覚鈍麻	8 (1.6)	14 (2.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	6 (5.4)
片頭痛	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
平衡障害	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
灼熱感	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
注意力障害	4 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
脳血管発作	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
失神寸前の状態	3 (0.6)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
下肢静止不能症候群	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
振戦	3 (0.6)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚消失	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚腕症候群	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面部神経痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蟻走感	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
失声症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
反射消失	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
脳梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
痙攣発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アカシジア	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
片側感覚消失	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚減退	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚消失	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
視覚路障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**122 (24.1)**	**100 (19.9)**	**57 (15.6)**	**3 (11.5)**	**40 (35.7)**
注入に伴う反応	66 (13.0)	56 (11.1)	25 (6.8)	1 (3.8)	30 (26.8)
挫傷	6 (1.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
靱帯捻挫	4 (0.8)	6 (1.2)	5 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
動物咬傷	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	3 (0.6)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.7)
創傷	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
足骨折	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
過量投与	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
節足動物刺傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道熱傷	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の熱傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
筋断裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペレグリーニ・シュティーダ病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱断裂	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸椎骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の完全脱臼	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
大動脈損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
硬膜外血腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内異物	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪裂離	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創合併症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
漿液腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
脊柱損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	**95 (18.7)**	**84 (16.7)**	**50 (13.7)**	**6 (23.1)**	**28 (25.0)**
高血圧	24 (4.7)	23 (4.6)	12 (3.3)	2 (7.7)	9 (8.0)
ほてり	16 (3.2)	11 (2.2)	5 (1.4)	0 (0.0)	6 (5.4)
低血圧	16 (3.2)	9 (1.8)	5 (1.4)	2 (7.7)	2 (1.8)
血腫	11 (2.2)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
潮紅	8 (1.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
深部静脈血栓症	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢静脈疾患	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	3 (0.6)	12 (2.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	6 (5.4)
表在性血栓性静脈炎	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
血栓症	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
大動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤破裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レイノー現象	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管圧迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
出血	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ嚢腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経原性ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
蒼白	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
血管痛	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
大静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	**84 (16.6)**	**78 (15.5)**	**50 (13.7)**	**2 (7.7)**	**26 (23.2)**
低カリウム血症	23 (4.5)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
食欲減退	21 (4.1)	25 (5.0)	14 (3.8)	1 (3.8)	10 (8.9)
痛風	10 (2.0)	11 (2.2)	7 (1.9)	1 (3.8)	3 (2.7)
低マグネシウム血症	9 (1.8)	6 (1.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (3.6)
低ナトリウム血症	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	7 (1.4)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
脱水	5 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
低リン酸血症	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
高血糖	4 (0.8)	9 (1.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.9)
高尿酸血症	4 (0.8)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
低アルブミン血症	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
高カリウム血症	3 (0.6)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	2 (0.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
高カルシウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
高脂血症	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
低カルシウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
葉酸欠乏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多飲症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**80 (15.8)**	**90 (17.9)**	**63 (17.3)**	**8 (30.8)**	**19 (17.0)**
体重減少	20 (3.9)	23 (4.6)	13 (3.6)	2 (7.7)	8 (7.1)
白血球数減少	14 (2.8)	37 (7.4)	35 (9.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.6)	10 (2.0)	8 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.6)	9 (1.8)	7 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.8)
体重増加	8 (1.6)	10 (2.0)	7 (1.9)	2 (7.7)	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
リンパ球数減少	4 (0.8)	10 (2.0)	6 (1.6)	2 (7.7)	2 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
滑液中結晶陽性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン T 増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中テストステロン減少	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	**80 (15.8)**	**117 (23.3)**	**76 (20.8)**	**5 (19.2)**	**36 (32.1)**
不眠症	31 (6.1)	58 (11.5)	34 (9.3)	3 (11.5)	21 (18.8)
不安	27 (5.3)	35 (7.0)	24 (6.6)	0 (0.0)	11 (9.8)
うつ病	20 (3.9)	34 (6.8)	24 (6.6)	2 (7.7)	8 (7.1)
睡眠障害	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
異常な夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
自殺念慮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
不安障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
無感情	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
双極性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
燃え尽き症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臥床癖	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
転換性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物使用障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気分変化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
強迫性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
パニック発作	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
睡眠時随伴症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
統合失調感情障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
物質使用障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害	**78 (15.4)**	**50 (9.9)**	**32 (8.8)**	**2 (7.7)**	**16 (14.3)**
眼乾燥	23 (4.5)	12 (2.4)	8 (2.2)	0 (0.0)	4 (3.6)
霧視	19 (3.7)	9 (1.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	4 (3.6)
眼痛	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
視力障害	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	4 (0.8)	8 (1.6)	3 (0.8)	1 (3.8)	4 (3.6)
網膜剥離	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
硝子体剥離	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失明	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼皮膚乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注視麻痺	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
近視	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
視神経症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
光視症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球乾燥症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**64 (12.6)**	**46 (9.1)**	**30 (8.2)**	**2 (7.7)**	**14 (12.5)**
腫瘍フレア	30 (5.9)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	4 (0.8)	7 (1.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	5 (4.5)
基底細胞癌	3 (0.6)	9 (1.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	4 (3.6)
子宮平滑筋腫	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性腺腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異形成母斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ケラトアカントーマ	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ローサイ・ドーフマン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部癌第 0 期	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性毛包腫瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
直腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
脂漏性角化症	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**55 (10.8)**	**45 (8.9)**	**30 (8.2)**	**3 (11.5)**	**12 (10.7)**
排尿困難	15 (3.0)	12 (2.4)	10 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
腎不全	10 (2.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	8 (1.6)	6 (1.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.7)
血尿	6 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性腎障害	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
腎結石症	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
夜間頻尿	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
腎仙痛	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓痛	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿閉	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱脱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**52 (10.3)**	**40 (8.0)**	**25 (6.8)**	**1 (3.8)**	**14 (12.5)**
過敏症	17 (3.4)	14 (2.8)	11 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
薬物過敏症	12 (2.4)	11 (2.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	5 (4.5)
低γグロブリン血症	8 (1.6)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
季節性アレルギー	7 (1.4)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
アナフィラキシー反応	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	3 (0.6)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
アナフィラキシーショック	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合アレルギー	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
心臓障害	**43 (8.5)**	**46 (9.1)**	**29 (7.9)**	**3 (11.5)**	**14 (12.5)**
動悸	8 (1.6)	15 (3.0)	9 (2.5)	0 (0.0)	6 (5.4)
頻脈	6 (1.2)	7 (1.4)	6 (1.6)	1 (3.8)	0 (0.0)
心房細動	5 (1.0)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
徐脈	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
狭心症	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
不整脈	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
心筋虚血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブルガダ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心腎症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心毒性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**38 (7.5)**	**28 (5.6)**	**19 (5.2)**	**0 (0.0)**	**9 (8.0)**
回転性めまい	17 (3.4)	11 (2.2)	9 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
耳痛	6 (1.2)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
耳鳴	5 (1.0)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
耳不快感	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
片耳難聴	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳閉	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳部腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
中耳の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**37 (7.3)**	**40 (8.0)**	**25 (6.8)**	**3 (11.5)**	**12 (10.7)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
骨盤痛	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱瘤	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
勃起不全	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
前立腺炎	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
陰嚢浮腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	2 (0.4)	6 (1.2)	5 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
腺筋症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無月経	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性交困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.2)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不正子宮出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夢精	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎癒着	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮脱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
乳房嚢胞	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
性器発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
月経過多	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (3.8)	1 (0.9)
陰茎分泌物	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
陰茎痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精液漏	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
子宮肥大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮ポリープ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟部異臭	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外陰腟の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**23 (4.5)**	**17 (3.4)**	**15 (4.1)**	**1 (3.8)**	**1 (0.9)**
肝細胞損傷	6 (1.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
肝機能異常	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
胆石症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管拡張	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
胆管閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**19 (3.7)**	**7 (1.4)**	**5 (1.4)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
甲状腺機能低下症	10 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
甲状腺炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性甲状腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体肥大	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	**5 (1.0)**	**12 (2.4)**	**5 (1.4)**	**1 (3.8)**	**6 (5.4)**
副鼻腔手術	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯内療法	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜切開	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
智歯抜歯	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓ペースメーカー挿入	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
股関節形成	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
鼠径部ヘルニア修復	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素性母斑切除	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
抜歯	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
臍ヘルニア修復	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道ステント除去	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
手首手術	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胃腸奇形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
医療機器破損	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器内血栓	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
社会環境	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
装具使用者	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.1.2.4

Table 21: 日本人集団でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
有害事象	**20 (100.0)**	**14 (100.0)**
皮膚および皮下組織障害	**19 (95.0)**	**13 (92.9)**
発疹	18 (90.0)	2 (14.3)
そう痒症	5 (25.0)	2 (14.3)
湿疹	3 (15.0)	1 (7.1)
接触皮膚炎	1 (5.0)	3 (21.4)
皮膚乾燥	1 (5.0)	3 (21.4)
斑状出血	1 (5.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)	0 (0.0)
爪変色	1 (5.0)	1 (7.1)
爪甲脱落症	1 (5.0)	0 (0.0)
多形日光疹	1 (5.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (5.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (5.0)	1 (7.1)
皮膚色素減少	1 (5.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (5.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	8 (57.1)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (7.1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (7.1)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (7.1)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (7.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	**16 (80.0)**	**9 (64.3)**
ウイルス性上気道感染	12 (60.0)	4 (28.6)
肺炎	3 (15.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (10.0)	2 (14.3)
白癬感染	2 (10.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (10.0)	1 (7.1)
慢性副鼻腔炎	1 (5.0)	1 (7.1)
細菌性結膜炎	1 (5.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (5.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (5.0)	1 (7.1)
外耳炎	1 (5.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (5.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (7.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (14.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (7.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (7.1)
腟感染	0 (0.0)	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	**16 (80.0)**	**8 (57.1)**
注入に伴う反応	13 (65.0)	7 (50.0)
過量投与	2 (10.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (5.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (5.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
手骨折	1 (5.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
好中球減少症	14 (70.0)	14 (100.0)
白血球減少症	4 (20.0)	5 (35.7)
貧血	2 (10.0)	5 (35.7)
リンパ球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	4 (28.6)
単球増加症	0 (0.0)	1 (7.1)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
便秘	12 (60.0)	10 (71.4)
悪心	5 (25.0)	6 (42.9)
下痢	3 (15.0)	3 (21.4)
腹部不快感	2 (10.0)	3 (21.4)
腹痛	2 (10.0)	1 (7.1)
歯周病	2 (10.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (5.0)	4 (28.6)
慢性胃炎	1 (5.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (5.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (5.0)	7 (50.0)
歯痛	1 (5.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (5.0)	3 (21.4)
消化不良	0 (0.0)	1 (7.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (14.3)
痔出血	0 (0.0)	1 (7.1)
口唇変色	0 (0.0)	1 (7.1)
唾液腺痛	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11 (55.0)**	**9 (64.3)**
発熱	5 (25.0)	2 (14.3)
疲労	3 (15.0)	4 (28.6)
倦怠感	3 (15.0)	3 (21.4)
浮腫	2 (10.0)	2 (14.3)
顔面浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (5.0)	1 (7.1)
溢出	0 (0.0)	1 (7.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	**11 (55.0)**	**13 (92.9)**
味覚異常	5 (25.0)	7 (50.0)
頭痛	4 (20.0)	1 (7.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0)	5 (35.7)
浮動性めまい	1 (5.0)	1 (7.1)
神経痛	1 (5.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (5.0)	3 (21.4)
パーキンソン病	1 (5.0)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (7.1)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	4 (28.6)
筋骨格系および結合組織障害	**10 (50.0)**	**5 (35.7)**
背部痛	5 (25.0)	2 (14.3)
関節痛	3 (15.0)	1 (7.1)
四肢痛	2 (10.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (5.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (5.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (5.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (5.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (5.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (5.0)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	1 (7.1)
単径部痛	0 (0.0)	2 (14.3)
臨床検査	**9 (45.0)**	**7 (50.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	4 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	3 (21.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	1 (7.1)
リンパ球数減少	2 (10.0)	3 (21.4)
白血球数減少	2 (10.0)	6 (42.9)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (5.0)	0 (0.0)
遊離サイロキシン減少	1 (5.0)	0 (0.0)
トリヨードチロニン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (7.1)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (7.1)
体重増加	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (25.0)**	**6 (42.9)**
咳嗽	2 (10.0)	1 (7.1)
喘息	1 (5.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (5.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (5.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (7.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (21.4)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	**4 (20.0)**	**6 (42.9)**
食欲減退	1 (5.0)	3 (21.4)
糖尿病	1 (5.0)	0 (0.0)
体液貯留	1 (5.0)	1 (7.1)
低アルブミン血症	1 (5.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (5.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (7.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (7.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)
高脂血症	0 (0.0)	1 (7.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (7.1)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit 対照群 (N = 14) n (%)
肝胆道系障害	**3 (15.0)**	**3 (21.4)**
肝機能異常	2 (10.0)	2 (14.3)
胆嚢炎	1 (5.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (5.0)	0 (0.0)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (7.1)
免疫系障害	**3 (15.0)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシー反応	1 (5.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (5.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (5.0)	0 (0.0)
血管障害	**3 (15.0)**	**3 (21.4)**
高血圧	2 (10.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (5.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	2 (14.3)
血管炎	0 (0.0)	3 (21.4)
眼障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
白内障	1 (5.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (5.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
血尿	1 (5.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (5.0)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
動悸	1 (5.0)	1 (7.1)
精神障害	**1 (5.0)**	**4 (28.6)**
不眠症	1 (5.0)	4 (28.6)
生殖系および乳房障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
腺筋症	1 (5.0)	0 (0.0)
無月経	0 (0.0)	1 (7.1)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
回転性めまい	0 (0.0)	1 (7.1)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	2 (14.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
肺腺癌	0 (0.0)	1 (7.1)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 J14.3.1.2.4

Table 22: Post-Hoc 解析に基づく有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
有害事象	**506 (99.8)**	**498 (99.0)**	**362 (99.2)**	**26 (100.0)**	**110 (98.2)**
血液およびリンパ系障害	**392 (77.3)**	**402 (79.9)**	**301 (82.5)**	**24 (92.3)**	**77 (68.8)**
好中球減少症	381 (75.1)	388 (77.1)	290 (79.5)	23 (88.5)	75 (67.0)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	34 (6.8)	27 (7.4)	1 (3.8)	6 (5.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
注：本表には Post-Hoc 解析（好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析）によって変更が生じた結果のみを示した
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 P14.29.1.2.4

3.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

3.2.7.4.1. レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 23、Table 24 に示す。

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、SOC 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 30%以上）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（232 名、45.8%）、「胃腸障害」（225 名、44.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（214 名、42.2%）、「血液およびリンパ系障害」（206 名、40.6%）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。

Table 23: R^2 併用群でレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R^2 併用群 (N = 507) n (%)
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)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**232 (45.8)**
無力症	95 (18.7)
疲労	92 (18.1)
発熱	38 (7.5)
末梢性浮腫	25 (4.9)
浮腫	13 (2.6)
粘膜の炎症	10 (2.0)
倦怠感	6 (1.2)
胸痛	5 (1.0)
悪寒	5 (1.0)
疼痛	4 (0.8)
末梢腫脹	4 (0.8)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	**R[2] 併用群 (N = 507) n (%)**
顔面浮腫	3 (0.6)
インフルエンザ様疾患	3 (0.6)
限局性浮腫	2 (0.4)
医薬品副作用	1 (0.2)
医療機器関連血栓症	1 (0.2)
薬物不耐性	1 (0.2)
全身性浮腫	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)
局所腫脹	1 (0.2)
医療機器使用部位疼痛	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.2)
乾燥症	1 (0.2)
胃腸障害	**225 (44.4)**
便秘	118 (23.3)
下痢	104 (20.5)
悪心	60 (11.8)
腹痛	25 (4.9)
上腹部痛	13 (2.6)
嘔吐	13 (2.6)
消化不良	12 (2.4)
口内乾燥	9 (1.8)
口内炎	9 (1.8)
腹部膨満	6 (1.2)
痔核	5 (1.0)
胃食道逆流性疾患	4 (0.8)
胃腸障害	3 (0.6)
鼓腸	2 (0.4)
胃炎	2 (0.4)
歯肉痛	2 (0.4)
腹部不快感	1 (0.2)
腹部硬直	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)
慢性胃炎	1 (0.2)
虚血性大腸炎	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.2)
小腸炎	1 (0.2)
おくび	1 (0.2)
軟便	1 (0.2)
びらん性胃炎	1 (0.2)
消化管運動障害	1 (0.2)
歯肉出血	1 (0.2)
血栓性痔核	1 (0.2)
口唇腫脹	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)
嚥下痛	1 (0.2)
口腔浮腫	1 (0.2)
食道痛	1 (0.2)
口腔知覚不全	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)
歯痛	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**214 (42.2)**
発疹	105 (20.7)
そう痒症	39 (7.7)
皮膚乾燥	26 (5.1)
斑状丘疹状皮疹	15 (3.0)
紅斑	13 (2.6)
蕁麻疹	11 (2.2)
湿疹	7 (1.4)
寝汗	7 (1.4)
全身性皮疹	7 (1.4)
紅斑性皮疹	6 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	5 (1.0)
丘疹性皮疹	5 (1.0)
そう痒性皮疹	5 (1.0)
紫斑	4 (0.8)
中毒性皮疹	4 (0.8)
脱毛症	3 (0.6)
剥脱性皮膚炎	3 (0.6)
過敏性血管炎	3 (0.6)
全身性そう痒症	3 (0.6)
乾癬	3 (0.6)
皮膚病変	3 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)
多汗症	2 (0.4)
斑状皮疹	2 (0.4)
脂漏性皮膚炎	2 (0.4)
皮膚剥脱	2 (0.4)
ざ瘡	1 (0.2)
水疱	1 (0.2)
毛細血管炎	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)
多形紅斑	1 (0.2)
黒皮症	1 (0.2)
爪変色	1 (0.2)
爪線状隆起	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)
点状出血	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.2)
痒疹	1 (0.2)
皮膚色素減少	1 (0.2)
皮膚毒性	1 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (0.2)
日光皮膚炎	1 (0.2)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.2)
血管性紫斑病	1 (0.2)
乾皮症	1 (0.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)
血液およびリンパ系障害	**206 (40.6)**
好中球減少症	185 (36.5)
白血球減少症	16 (3.2)
血小板減少症	15 (3.0)
貧血	14 (2.8)
発熱性好中球減少症	10 (2.0)
リンパ球減少症	6 (1.2)
汎血球減少症	2 (0.4)
好酸球増加症	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)
リンパ節痛	1 (0.2)
リンパ節炎	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**123 (24.3)**
筋肉痛	50 (9.9)
筋痙縮	41 (8.1)
関節痛	27 (5.3)
四肢痛	10 (2.0)
背部痛	8 (1.6)
骨痛	4 (0.8)
筋骨格痛	4 (0.8)
関節炎	3 (0.6)
鼡径部痛	3 (0.6)
頚部痛	2 (0.4)
軟骨石灰化症	1 (0.2)
側腹部痛	1 (0.2)
関節強直	1 (0.2)
筋拘縮	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)
顎骨壊死	1 (0.2)
リウマチ性障害	1 (0.2)
軟部組織壊死	1 (0.2)
腱障害	1 (0.2)
開口障害	1 (0.2)
神経系障害	**114 (22.5)**
浮動性めまい	26 (5.1)
末梢性ニューロパチー	22 (4.3)
味覚異常	21 (4.1)
錯感覚	18 (3.6)
末梢性感覚ニューロパチー	16 (3.2)
頭痛	15 (3.0)
記憶障害	12 (2.4)
異常感覚	5 (1.0)
注意力障害	4 (0.8)
感覚鈍麻	4 (0.8)
灼熱感	2 (0.4)
脳血管発作	2 (0.4)
傾眠	2 (0.4)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	**R[2] 併用群 (N = 507) n (%)**
失神	2 (0.4)
味覚消失	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)
反射消失	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.2)
頚髄症	1 (0.2)
視神経炎	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**92 (18.1)**
気管支炎	14 (2.8)
上気道感染	13 (2.6)
肺炎	9 (1.8)
尿路感染	8 (1.6)
鼻炎	7 (1.4)
副鼻腔炎	7 (1.4)
インフルエンザ	6 (1.2)
ウイルス性上気道感染	6 (1.2)
口腔ヘルペス	4 (0.8)
気道感染	4 (0.8)
口腔カンジダ症	3 (0.6)
結膜炎	2 (0.4)
膀胱炎	2 (0.4)
歯肉炎	2 (0.4)
帯状疱疹	2 (0.4)
感染	2 (0.4)
肺感染	2 (0.4)
鼻咽頭炎	2 (0.4)
敗血症性ショック	2 (0.4)
皮膚感染	2 (0.4)
歯感染	2 (0.4)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)
コロナウイルス感染	1 (0.2)
耳感染	1 (0.2)
丹毒	1 (0.2)
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)
皮膚真菌感染	1 (0.2)
フソバクテリウム感染	1 (0.2)
胃感染	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)
ヘモフィルス感染	1 (0.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	**R[2] 併用群 (N = 507) n (%)**
単純ヘルペス	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.2)
限局性感染	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.2)
外耳炎	1 (0.2)
腹膜炎	1 (0.2)
シュードモナス感染	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.2)
ライノウイルス感染	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	1 (0.2)
白癬感染	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.2)
気管気管支炎	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.2)
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**58 (11.4)**
呼吸困難	23 (4.5)
咳嗽	20 (3.9)
口腔咽頭痛	6 (1.2)
肺塞栓症	5 (1.0)
胸水	4 (0.8)
肺障害	3 (0.6)
湿性咳嗽	3 (0.6)
アレルギー性鼻炎	3 (0.6)
発声障害	2 (0.4)
鼻出血	2 (0.4)
慢性気管支炎	1 (0.2)
カタル	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)
労作性呼吸困難	1 (0.2)
喉頭浮腫	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.2)
鼻乾燥	1 (0.2)
胸膜炎	1 (0.2)
肺臓炎	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)
上気道の炎症	1 (0.2)
臨床検査	**43 (8.5)**
白血球数減少	14 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.6)
体重減少	8 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)
リンパ球数減少	3 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	2 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)
体重増加	2 (0.4)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)
血中リン減少	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)
好酸球数増加	1 (0.2)
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**41 (8.1)**
腫瘍フレア	29 (5.7)
皮膚有棘細胞癌	3 (0.6)
結腸腺癌	2 (0.4)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)
胆嚢腺癌	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)
喉頭扁平上皮癌	1 (0.2)
肺腺癌	1 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.2)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)
扁平上皮癌	1 (0.2)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.2)
代謝および栄養障害	**37 (7.3)**
食欲減退	10 (2.0)
低カリウム血症	7 (1.4)
低マグネシウム血症	6 (1.2)
腫瘍崩壊症候群	5 (1.0)
脱水	3 (0.6)
痛風	3 (0.6)
低リン酸血症	3 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)
高血糖	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.2)
眼障害	**34 (6.7)**
眼乾燥	15 (3.0)
霧視	14 (2.8)
眼痛	2 (0.4)
流涙増加	2 (0.4)
視力障害	2 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.2)
白内障	1 (0.2)
眼刺激	1 (0.2)
眼そう痒症	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)
網膜剥離	1 (0.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 507) n (%)
網膜血管障害	1 (0.2)
血管障害	**30 (5.9)**
深部静脈血栓症	6 (1.2)
ほてり	4 (0.8)
高血圧	4 (0.8)
潮紅	3 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	3 (0.6)
血腫	2 (0.4)
血栓症	2 (0.4)
大動脈解離	1 (0.2)
動脈血栓症	1 (0.2)
低血圧	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)
表在性静脈炎	1 (0.2)
血管炎	1 (0.2)
静脈血栓症	1 (0.2)
四肢静脈血栓症	1 (0.2)
免疫系障害	**15 (3.0)**
過敏症	9 (1.8)
低γグロブリン血症	3 (0.6)
薬物過敏症	2 (0.4)
アナフィラキシーショック	1 (0.2)
精神障害	**14 (2.8)**
不眠症	9 (1.8)
不安	2 (0.4)
うつ病	2 (0.4)
易刺激性	1 (0.2)
リビドー減退	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)
心臓障害	**13 (2.6)**
動悸	2 (0.4)
心嚢液貯留	2 (0.4)
不整脈	1 (0.2)
心房細動	1 (0.2)
徐脈	1 (0.2)
ブルガダ症候群	1 (0.2)
心障害	1 (0.2)
心筋症	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)
肝胆道系障害	**12 (2.4)**
肝機能異常	3 (0.6)
肝細胞損傷	3 (0.6)
肝毒性	2 (0.4)
門脈血栓症	2 (0.4)
急性胆嚢炎	1 (0.2)
胆汁うっ滞	1 (0.2)
耳および迷路障害	**11 (2.2)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 507) n (%)
回転性めまい	6 (1.2)
耳鳴	2 (0.4)
耳不快感	1 (0.2)
耳そう痒症	1 (0.2)
聴力低下	1 (0.2)
腎および尿路障害	**10 (2.0)**
頻尿	3 (0.6)
腎不全	2 (0.4)
急性腎障害	1 (0.2)
排尿困難	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.2)
尿路痛	1 (0.2)
内分泌障害	**9 (1.8)**
甲状腺機能低下症	5 (1.0)
甲状腺機能亢進症	3 (0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.8)**
挫傷	2 (0.4)
注入に伴う反応	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	**3 (0.6)**
夢精	1 (0.2)
骨盤不快感	1 (0.2)
陰嚢浮腫	1 (0.2)
社会環境	**1 (0.2)**
装具使用者	1 (0.2)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.1.3.4

Table 24: 日本人集団の R2 併用群でのレナリドミドとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R2 併用群 (N = 20) n (%)
レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象	**20 (100.0)**
皮膚および皮下組織障害	**17 (85.0)**
発疹	16 (80.0)
そう痒症	4 (20.0)
湿疹	3 (15.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)
爪変色	1 (5.0)
脂漏性皮膚炎	1 (5.0)
皮膚色素減少	1 (5.0)
顔面腫脹	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**
好中球減少症	14 (70.0)
白血球減少症	4 (20.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2] 併用群 (N = 20) n (%)
貧血	2 (10.0)
リンパ球減少症	1 (5.0)
胃腸障害	**13 (65.0)**
便秘	11 (55.0)
悪心	4 (20.0)
下痢	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)
慢性胃炎	1 (5.0)
小腸炎	1 (5.0)
神経系障害	**9 (45.0)**
味覚異常	5 (25.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0)
頭痛	1 (5.0)
末梢性ニューロパチー	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (40.0)**
発熱	4 (20.0)
疲労	2 (10.0)
倦怠感	2 (10.0)
浮腫	2 (10.0)
顔面浮腫	1 (5.0)
臨床検査	**7 (35.0)**
リンパ球数減少	2 (10.0)
白血球数減少	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)
遊離サイロキシン減少	1 (5.0)
トリヨードチロニン増加	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	**5 (25.0)**
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)
インフルエンザ	2 (10.0)
肺炎	2 (10.0)
肺感染	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (15.0)**
関節痛	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)
筋痙縮	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (15.0)**
咳嗽	2 (10.0)
上気道の炎症	1 (5.0)
肝胆道系障害	**2 (10.0)**
肝機能異常	2 (10.0)
腎および尿路障害	**2 (10.0)**
血尿	1 (5.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R² 併用群 (N = 20) n (%)
頻尿	1 (5.0)
心臓障害	**1 (5.0)**
動悸	1 (5.0)
眼障害	**1 (5.0)**
眼そう痒症	1 (5.0)
免疫系障害	**1 (5.0)**
過敏症	1 (5.0)
代謝および栄養障害	**1 (5.0)**
食欲減退	1 (5.0)
血管障害	**1 (5.0)**
高血圧	1 (5.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 J14.3.1.3.4

3.2.7.4.2. リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 25、Table 26 に示す。

リツキシマブ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 R² 併用群で 73.8%（374/507 名）、Rit 対照群で 74.0%（372/503 名）であり、日本人集団での R² 併用群で 95.0%（19/20 名）、Rit 対照群で 92.9%（13/14 名）であった。

安全性解析対象集団全体での SOC 別のリツキシマブとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は R² 併用群（507 名）で「一般・全身障害および投与部位の状態」（169 名、33.3%）であり、Rit 対照群（503 名）では「胃腸障害」（171 名、34.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（160 名、31.8%）、「血液およびリンパ系障害」（154 名、30.6%）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別のリツキシマブ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 R² 併用群（507 名）で「好中球減少症」（105 名、20.7%）、「疲労」（70 名、13.8%）、「注入に伴う反応」（66 名、13.0%）、「無力症」（64 名、12.6%）、「下痢」（58 名、11.4%）、「便秘」（57 名、11.2%）、「悪心」（56 名、11.0%）であり、Rit 対照群（503 名）では「好中球減少症」（121 名、24.1%）、「悪心」（106 名、21.1%）、「疲労」（75 名、14.9%）、「無力症」（62 名、12.3%）、「便秘」（57 名、11.3%）、「注入に伴う反応」（54 名、10.7%）であった。

日本人集団での PT 別のリツキシマブ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 R² 併用群（20 名）で「注入に伴う反応」（13 名、65.0%）、「好中球減少症」（10 名、50.0%）、「発疹」（7 名、35.0%）、「便秘」（6 名、30.0%）、「悪心」（5 名、25.0%）、「白血球減少症」（4 名、20.0%）、「発熱」、「ウイルス性上気道感染」（各 3 名、15.0%）であり、Rit 対照群（14 名）では「好中球減少症」（9 名、64.3%）、「注入に伴う反応」（7 名、50.0%）、「白血球減少症」、「悪心」、「口内炎」、「ウイルス性上気道感染」（各 4 名、28.6%）、「リンパ球減少症」、「貧血」、「発熱性好中球減少症」、「便秘」、「上腹部痛」、「味覚異常」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、「血管炎」（各 3 名、21.4%）であった。

Table 25: リツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
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)**	**259 (71.0)**	**18 (69.2)**	**95 (84.8)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**169 (33.3)**	**160 (31.8)**	**97 (26.6)**	**5 (19.2)**	**58 (51.8)**
疲労	70 (13.8)	75 (14.9)	30 (8.2)	1 (3.8)	44 (39.3)
無力症	64 (12.6)	62 (12.3)	54 (14.8)	4 (15.4)	4 (3.6)
発熱	35 (6.9)	21 (4.2)	11 (3.0)	0 (0.0)	10 (8.9)
末梢性浮腫	18 (3.6)	9 (1.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	4 (3.6)
浮腫	12 (2.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪寒	10 (2.0)	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.0)
粘膜の炎症	9 (1.8)	9 (1.8)	7 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.8)
倦怠感	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
注入部位反応	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疼痛	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢腫脹	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与部位漏出	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
全身性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
局所腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
限局性浮腫	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾燥症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
泣き	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
苦悶感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	**135 (26.6)**	**171 (34.0)**	**109 (29.9)**	**6 (23.1)**	**56 (50.0)**
下痢	58 (11.4)	42 (8.3)	18 (4.9)	2 (7.7)	22 (19.6)
便秘	57 (11.2)	57 (11.3)	35 (9.6)	3 (11.5)	19 (17.0)
悪心	56 (11.0)	106 (21.1)	61 (16.7)	1 (3.8)	44 (39.3)
腹痛	14 (2.8)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
嘔吐	14 (2.8)	41 (8.2)	22 (6.0)	0 (0.0)	19 (17.0)
口内炎	9 (1.8)	17 (3.4)	11 (3.0)	0 (0.0)	6 (5.4)
上腹部痛	7 (1.4)	17 (3.4)	12 (3.3)	1 (3.8)	4 (3.6)
消化不良	7 (1.4)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
口内乾燥	6 (1.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
アフタ性潰瘍	3 (0.6)	9 (1.8)	9 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹水	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔知覚不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
直腸出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
萎縮性舌炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇変色	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	**124 (24.5)**	**154 (30.6)**	**122 (33.4)**	**6 (23.1)**	**26 (23.2)**
好中球減少症	105 (20.7)	121 (24.1)	100 (27.4)	4 (15.4)	17 (15.2)
白血球減少症	17 (3.4)	33 (6.6)	26 (7.1)	1 (3.8)	6 (5.4)
血小板減少症	12 (2.4)	14 (2.8)	7 (1.9)	0 (0.0)	7 (6.3)
貧血	8 (1.6)	20 (4.0)	15 (4.1)	0 (0.0)	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	6 (1.2)	23 (4.6)	19 (5.2)	1 (3.8)	3 (2.7)
リンパ球減少症	4 (0.8)	16 (3.2)	15 (4.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
汎血球減少症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
有熱性骨髄無形成	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**107 (21.1)**	**63 (12.5)**	**41 (11.2)**	**4 (15.4)**	**18 (16.1)**
発疹	47 (9.3)	20 (4.0)	10 (2.7)	1 (3.8)	9 (8.0)
そう痒症	23 (4.5)	11 (2.2)	6 (1.6)	1 (3.8)	4 (3.6)
紅斑	10 (2.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	9 (1.8)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
寝汗	7 (1.4)	5 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (3.6)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
蕁麻疹	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
過敏性血管炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
多汗症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
紫斑	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
斑状皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.2)	8 (1.6)	6 (1.6)	1 (3.8)	1 (0.9)
毛細血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
爪の障害	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**95 (18.7)**	**113 (22.5)**	**87 (23.8)**	**4 (15.4)**	**22 (19.6)**
気管支炎	19 (3.7)	18 (3.6)	16 (4.4)	0 (0.0)	2 (1.8)
上気道感染	11 (2.2)	11 (2.2)	5 (1.4)	2 (7.7)	4 (3.6)
副鼻腔炎	9 (1.8)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)
肺炎	8 (1.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔ヘルペス	6 (1.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	6 (1.2)	9 (1.8)	9 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	6 (1.2)	10 (2.0)	9 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	6 (1.2)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (1.0)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	5 (1.0)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	3 (0.6)	6 (1.2)	4 (1.1)	1 (3.8)	1 (0.9)
口腔カンジダ症	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
慢性副鼻腔炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (0.4)	17 (3.4)	11 (3.0)	0 (0.0)	6 (5.4)
感染	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (0.4)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
E 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ライノウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙小管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
毛包炎	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヒトのエールリッヒア症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
粘膜感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**70 (13.8)**	**80 (15.9)**	**52 (14.2)**	**5 (19.2)**	**23 (20.5)**
浮動性めまい	20 (3.9)	17 (3.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	11 (9.8)
味覚異常	14 (2.8)	15 (3.0)	11 (3.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
頭痛	14 (2.8)	16 (3.2)	9 (2.5)	2 (7.7)	5 (4.5)
記憶障害	12 (2.4)	6 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (4.5)
末梢性ニューロパチー	10 (2.0)	23 (4.6)	18 (4.9)	0 (0.0)	5 (4.5)
錯感覚	10 (2.0)	16 (3.2)	13 (3.6)	2 (7.7)	1 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (1.8)	7 (1.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	3 (2.7)
異常感覚	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
視神経炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
振戦	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**67 (13.2)**	**58 (11.5)**	**26 (7.1)**	**1 (3.8)**	**31 (27.7)**
注入に伴う反応	66 (13.0)	54 (10.7)	24 (6.6)	1 (3.8)	29 (25.9)
挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
漿液腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**67 (13.2)**	**34 (6.8)**	**22 (6.0)**	**1 (3.8)**	**11 (9.8)**
筋肉痛	34 (6.7)	13 (2.6)	6 (1.6)	1 (3.8)	6 (5.4)
筋痙縮	14 (2.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	13 (2.6)	7 (1.4)	5 (1.4)	1 (3.8)	1 (0.9)
背部痛	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼡径部痛	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
頚部痛	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
側腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
筋力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**63 (12.4)**	**46 (9.1)**	**28 (7.7)**	**2 (7.7)**	**16 (14.3)**
呼吸困難	21 (4.1)	16 (3.2)	10 (2.7)	0 (0.0)	6 (5.4)
咳嗽	20 (3.9)	13 (2.6)	7 (1.9)	0 (0.0)	6 (5.4)
口腔咽頭痛	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
咽喉刺激感	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	3 (0.6)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.7)
鼻出血	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
低酸素症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
免疫系障害	**35 (6.9)**	**30 (6.0)**	**18 (4.9)**	**0 (0.0)**	**12 (10.7)**
過敏症	12 (2.4)	12 (2.4)	9 (2.5)	0 (0.0)	3 (2.7)
薬物過敏症	9 (1.8)	10 (2.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (4.5)
低γグロブリン血症	7 (1.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
サイトカイン放出症候群	3 (0.6)	6 (1.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.8)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
アナフィラキシー反応	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**29 (5.7)**	**19 (3.8)**	**8 (2.2)**	**1 (3.8)**	**10 (8.9)**
低血圧	8 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
潮紅	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
高血圧	5 (1.0)	6 (1.2)	3 (0.8)	1 (3.8)	2 (1.8)
血腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
血管痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**26 (5.1)**	**12 (2.4)**	**6 (1.6)**	**0 (0.0)**	**6 (5.4)**
霧視	15 (3.0)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼乾燥	13 (2.6)	6 (1.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.7)
流涙増加	2 (0.4)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
眼瞼炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**25 (4.9)**	**46 (9.1)**	**39 (10.7)**	**2 (7.7)**	**5 (4.5)**
白血球数減少	11 (2.2)	30 (6.0)	30 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	5 (1.0)	8 (1.6)	6 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.2)	9 (1.8)	6 (1.6)	1 (3.8)	2 (1.8)
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**25 (4.9)**	**19 (3.8)**	**9 (2.5)**	**1 (3.8)**	**9 (8.0)**
食欲減退	9 (1.8)	7 (1.4)	5 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.8)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
腫瘍崩壊症候群	6 (1.2)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
低マグネシウム血症	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (2.7)
脱水	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
痛風	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
低アルブミン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**18 (3.6)**	**3 (0.6)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
腫瘍フレア	15 (3.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**12 (2.4)**	**11 (2.2)**	**7 (1.9)**	**0 (0.0)**	**4 (3.6)**
不眠症	7 (1.4)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不安	2 (0.4)	6 (1.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (3.6)
うつ病	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**6 (1.2)**	**10 (2.0)**	**5 (1.4)**	**0 (0.0)**	**5 (4.5)**
動悸	2 (0.4)	6 (1.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.7)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブルガダ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心房細動	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	**6 (1.2)**	**2 (0.4)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
排尿困難	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**4 (0.8)**	**6 (1.2)**	**3 (0.8)**	**0 (0.0)**	**3 (2.7)**
回転性めまい	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
聴覚不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害	**3 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能亢進症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
肝胆道系障害	**3 (0.6)**	**6 (1.2)**	**6 (1.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性胆嚢炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**2 (0.4)**	**4 (0.8)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**3 (2.7)**
骨盤不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
社会環境	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
装具使用者	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
医療機器内血栓	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
副鼻腔手術	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.1.3.8

Table 26: 日本人集団でのリツキシマブとの関連性が否定できないすべての有害事象（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象	**19 (95.0)**	**13 (92.9)**
傷害、中毒および処置合併症	**13 (65.0)**	**7 (50.0)**
注入に伴う反応	13 (65.0)	7 (50.0)
血液およびリンパ系障害	**10 (50.0)**	**10 (71.4)**
好中球減少症	10 (50.0)	9 (64.3)
白血球減少症	4 (20.0)	4 (28.6)
リンパ球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
貧血	0 (0.0)	3 (21.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	3 (21.4)
単球増加症	0 (0.0)	1 (7.1)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	**10 (50.0)**	**6 (42.9)**
発疹	7 (35.0)	1 (7.1)
そう痒症	2 (10.0)	2 (14.3)
湿疹	1 (5.0)	1 (7.1)
脂漏性皮膚炎	1 (5.0)	1 (7.1)
顔面腫脹	1 (5.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (7.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (14.3)
胃腸障害	**9 (45.0)**	**9 (64.3)**
便秘	6 (30.0)	3 (21.4)
悪心	5 (25.0)	4 (28.6)
下痢	2 (10.0)	1 (7.1)
上腹部痛	1 (5.0)	3 (21.4)
小腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (7.1)
消化不良	0 (0.0)	1 (7.1)
口唇変色	0 (0.0)	1 (7.1)
唾液腺痛	0 (0.0)	1 (7.1)
口内炎	0 (0.0)	4 (28.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (25.0)**	**2 (14.3)**
発熱	3 (15.0)	1 (7.1)
疲労	2 (10.0)	1 (7.1)
倦怠感	1 (5.0)	1 (7.1)
浮腫	1 (5.0)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	**5 (25.0)**	**8 (57.1)**
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	4 (28.6)
インフルエンザ	2 (10.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (10.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (5.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (5.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (5.0)	1 (7.1)
白癬感染	1 (5.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (7.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (14.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (7.1)
腟感染	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	**5 (25.0)**	**4 (28.6)**
味覚異常	2 (10.0)	3 (21.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0)	1 (7.1)
頭痛	1 (5.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (20.0)**	**2 (14.3)**
咳嗽	2 (10.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (5.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (5.0)	0 (0.0)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (7.1)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)
臨床検査	**3 (15.0)**	**3 (21.4)**
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
遊離サイロキシン減少	1 (5.0)	0 (0.0)
トリヨードチロニン増加	1 (5.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
白血球数減少	1 (5.0)	3 (21.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (7.1)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (7.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	3 (21.4)
体重増加	0 (0.0)	1 (7.1)
血管障害	**2 (10.0)**	**3 (21.4)**
ほてり	1 (5.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (5.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	1 (7.1)
血管炎	0 (0.0)	3 (21.4)
心臓障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
動悸	1 (5.0)	1 (7.1)
肝胆道系障害	**1 (5.0)**	**2 (14.3)**
肝機能異常	1 (5.0)	2 (14.3)
免疫系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシー反応	1 (5.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
食欲減退	1 (5.0)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
背部痛	1 (5.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
血尿	1 (5.0)	0 (0.0)
精神障害	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
不眠症	0 (0.0)	2 (14.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 J14.3.1.3.8

3.2.7.5. グレード 3 又は 4 の有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 27、Table 28 に示す。また、追加の Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況を Table 29 に示す。

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 対照群の 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、SOC 別の主なグレード 3 又は 4 の有害事象（発現割合 10%以上）はいずれの群でも「血液およびリンパ系障害」（R^2 併用群：210/507 名［41.4%］、Rit 対照群：185/503 名［36.8%］）であった。

安全性解析対象集団全体で、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、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（発現者患数 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。

なお、安全性解析対象集団全体での SOC のグレード 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R[2] 併用群で 41.4%（210 名）、Rit 対照群で 36.8%（185 名）であり、PT のグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合は R[2] 併用群で 38.3%（194 名）、Rit 対照群で 33.2%（167 名）であったが、Post-Hoc 解析では SOC のグレード 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の発現割合は R[2] 併用群で 38.7%（196 名）、Rit 対照群で 55.7%（280 名）であり、PT のグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現割合は R[2] 併用群で 36.5%（185 名）、Rit 対照群で 52.3%（263 名）であった。

Table 27: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象	**340 (67.1)**	**278 (55.3)**	**209 (57.3)**	**15 (57.7)**	**54 (48.2)**
血液およびリンパ系障害	**210 (41.4)**	**185 (36.8)**	**153 (41.9)**	**7 (26.9)**	**25 (22.3)**
好中球減少症	194 (38.3)	167 (33.2)	144 (39.5)	6 (23.1)	17 (15.2)
貧血	12 (2.4)	7 (1.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	30 (6.0)	23 (6.3)	1 (3.8)	6 (5.4)
血小板減少症	11 (2.2)	10 (2.0)	6 (1.6)	0 (0.0)	4 (3.6)
白血球減少症	8 (1.6)	30 (6.0)	26 (7.1)	1 (3.8)	3 (2.7)
リンパ球減少症	4 (0.8)	17 (3.4)	16 (4.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
汎血球減少症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有熱性骨髄無形成	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**48 (9.5)**	**38 (7.6)**	**28 (7.7)**	**2 (7.7)**	**8 (7.1)**
肺炎	8 (1.6)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
肺感染	5 (1.0)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
虫垂炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹膜炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フソバクテリウム感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
H1N1 インフルエンザ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
E 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヒトのエールリッヒア症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染性大腸炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**46 (9.1)**	**11 (2.2)**	**8 (2.2)**	**1 (3.8)**	**2 (1.8)**
発疹	20 (3.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	6 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
乾癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
好中球性皮膚症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**31 (6.1)**	**15 (3.0)**	**11 (3.0)**	**0 (0.0)**	**4 (3.6)**
低カリウム血症	9 (1.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
腫瘍崩壊症候群	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
低ナトリウム血症	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**30 (5.9)**	**32 (6.4)**	**23 (6.3)**	**3 (11.5)**	**6 (5.4)**
下痢	10 (2.0)	6 (1.2)	4 (1.1)	1 (3.8)	1 (0.9)
腹痛	4 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
嘔吐	2 (0.4)	7 (1.4)	5 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.8)
痔瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.2)	5 (1.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
悪心	0 (0.0)	8 (1.6)	5 (1.4)	1 (3.8)	2 (1.8)
好中球減少性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜イレウス	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**24 (4.7)**	**18 (3.6)**	**11 (3.0)**	**1 (3.8)**	**6 (5.4)**
腫瘍フレア	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸腺癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.8)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
乳癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
直腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**23 (4.5)**	**42 (8.3)**	**34 (9.3)**	**2 (7.7)**	**6 (5.4)**
白血球数減少	7 (1.4)	31 (6.2)	30 (8.2)	0 (0.0)	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	3 (0.6)	8 (1.6)	5 (1.4)	1 (3.8)	2 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン T 増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
体重減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中リン減少	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**20 (3.9)**	**14 (2.8)**	**8 (2.2)**	**1 (3.8)**	**5 (4.5)**
高血圧	10 (2.0)	8 (1.6)	4 (1.1)	1 (3.8)	3 (2.7)
深部静脈血栓症	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
大動脈解離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
起立性低血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ嚢腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**19 (3.7)**	**14 (2.8)**	**9 (2.5)**	**0 (0.0)**	**5 (4.5)**
失神	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.8)
脳血管発作	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
顔面部神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失声症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓障害	**17 (3.4)**	**6 (1.2)**	**3 (0.8)**	**1 (3.8)**	**2 (1.8)**
心房細動	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
ブルガダ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心腎症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心毒性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**17 (3.4)**	**10 (2.0)**	**7 (1.9)**	**0 (0.0)**	**3 (2.7)**
注入に伴う反応	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腿骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
手骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創合併症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**16 (3.2)**	**16 (3.2)**	**13 (3.6)**	**2 (7.7)**	**1 (0.9)**
胸水	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
呼吸不全	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (2.8)**	**13 (2.6)**	**9 (2.5)**	**2 (7.7)**	**2 (1.8)**
無力症	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
絞扼性ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**14 (2.8)**	**8 (1.6)**	**7 (1.9)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
関節痛	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
骨痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板圧迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**11 (2.2)**	**8 (1.6)**	**6 (1.6)**	**1 (3.8)**	**1 (0.9)**
腎不全	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
頻尿	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	**10 (2.0)**	**5 (1.0)**	**5 (1.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肝細胞損傷	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
胆管閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**8 (1.6)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
過敏症	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシーショック	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害	**5 (1.0)**	**3 (0.6)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
白内障	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**5 (1.0)**	**7 (1.4)**	**6 (1.6)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
うつ病	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
双極性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
膀胱瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮脱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胃腸奇形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
耳鳴	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
製品の問題	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
医療機器破損	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
筋膜切開	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節形成	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
臍ヘルニア修復	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.1.6.4

Table 28: 日本人集団でのグレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象	**17 (85.0)**	**14 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**14 (70.0)**	**14 (100.0)**
好中球減少症	14 (70.0)	14 (100.0)
白血球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
リンパ球減少症	1 (5.0)	3 (21.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	4 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (15.0)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	2 (10.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (5.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (15.0)**	**1 (7.1)**
発疹	2 (10.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (5.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	**2 (10.0)**	**6 (42.9)**
リンパ球数減少	1 (5.0)	3 (21.4)
白血球数減少	1 (5.0)	6 (42.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (7.1)
眼障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
白内障	1 (5.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
胆石症	1 (5.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**1 (5.0)**	**3 (21.4)**
肺炎	1 (5.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (7.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (7.1)
肺感染	0 (0.0)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
低血糖	1 (5.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (7.1)
血管障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	1 (5.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
肺腺癌	0 (0.0)	1 (7.1)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 J14.3.1.6.4

Table 29: Post-Hoc 解析に基づくグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
グレード 3 又は 4 の有害事象	**330 (65.1)**	**344 (68.4)**	**266 (72.9)**	**19 (73.1)**	**59 (52.7)**
血液およびリンパ系障害	**196 (38.7)**	**280 (55.7)**	**230 (63.0)**	**14 (53.8)**	**36 (32.1)**
好中球減少症	185 (36.5)	263 (52.3)	219 (60.0)	14 (53.8)	30 (26.8)
発熱性好中球減少症	11 (2.2)	33 (6.6)	26 (7.1)	1 (3.8)	6 (5.4)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
注：本表には Post-Hoc 解析（好中球減少症を臨床検査値に基づいて再解析）によって変更が生じた事象のみを示した
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 P14.29.1.6.4

3.2.7.6. 死亡

データカットオフ時点での安全性解析対象集団全体のすべての死亡の発生状況を Table 30 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 31 に示す。

安全性解析対象集団全体で、すべての死亡は 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。このうち治験薬投与期間中の死亡（最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡）は R² 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 R² 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、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。治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡は R² 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」（R² 併用群 22 名、Rit 対照群 10 名）であった。

日本人集団では、治験薬投与期間中の死亡（最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡）は R² 併用群、Rit 対照群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（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.9）。

Table 30: すべての死亡の発生状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

死因	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
すべての死亡[a]	**37 (7.3)**	**29 (5.8)**	**22 (6.0)**	**3 (11.5)**	**4 (3.6)**
リンパ腫[b]	23 (4.5)	10 (2.0)	8 (2.2)	1 (3.8)	1 (0.9)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
合併症（二次発がんを除く）	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
二次発がん	4 (0.8)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他[c]	3 (0.6)	6 (1.2)	5 (1.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
不明	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)

死因	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
治験薬投与期間中の死亡[d]	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**3 (0.8)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
リンパ腫[b]	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
合併症（二次発がんを除く）	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
二次発がん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他[c]	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期の死亡[e]	**33 (6.5)**	**24 (4.8)**	**19 (5.2)**	**3 (11.5)**	**2 (1.8)**
リンパ腫[b]	22 (4.3)	10 (2.0)	8 (2.2)	1 (3.8)	1 (0.9)
治験薬の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症（二次発がんを除く）	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
二次発がん	4 (0.8)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
追加治療の毒性（二次発がんを除く）	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他[c]	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
不明	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)

[a] 治験薬の投与開始から治験薬投与中及び追跡調査中のすべての死亡
[b] リンパ腫の病勢進行による死亡は「リンパ腫」を死因として選択することとした
[c] R² 併用群：出血性卒中、脳出血、大動脈瘤（各 1 名）、Rit 対照群：敗血症性ショック（2 名）、心停止、心障害、多臓器機能不全症候群、脳梗塞（各 1 名）
[d] 治験薬投与期間中の死亡：治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までの死亡又は治験薬の毒性による死亡
[e] 追跡調査期の死亡：治験薬最終投与後 29 日目以降の死亡
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 14.3.2.9, Listing 16.2.7.8.1

Table 31: すべてのグレード 5 の有害事象（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
グレード5の有害事象	**4 (0.8)**	**5 (1.0)**	**4 (1.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
心臓障害	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
心停止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腎不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
大動脈瘤破裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
心臓死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.1.8.4

3.2.7.7. 重篤な有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況をそれぞれ Table 32、Table 33 に示す。

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 R² 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 R² 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 SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は R² 併用群（507 名）で「感染症および寄生虫症」（43 名、8.5%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（30 名、5.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（26 名、5.1%）であり、Rit 対照群（503 名）では「感染症および寄生虫症」（36 名、7.2%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（31 名、6.2%）、「血液およびリンパ系障害」（30 名、6.0%）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 R² 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。

Table 32: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
重篤な有害事象	**177 (34.9)**	**147 (29.2)**	**108 (29.6)**	**7 (26.9)**	**32 (28.6)**
感染症および寄生虫症	**43 (8.5)**	**36 (7.2)**	**26 (7.1)**	**3 (11.5)**	**7 (6.3)**
肺炎	6 (1.2)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
尿路感染	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	4 (0.8)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
虫垂炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
細菌性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フソバクテリウム感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
E 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヒトのエールリッヒア症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染性大腸炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**30 (5.9)**	**31 (6.2)**	**18 (4.9)**	**1 (3.8)**	**12 (10.7)**
腫瘍フレア	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	4 (0.8)	7 (1.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	5 (4.5)
基底細胞癌	3 (0.6)	9 (1.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	4 (3.6)
結腸腺癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ケラトアカントーマ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
直腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**26 (5.1)**	**13 (2.6)**	**9 (2.5)**	**2 (7.7)**	**2 (1.8)**
発熱	13 (2.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
全身健康状態低下	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
異物反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
絞扼性ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**22 (4.3)**	**3 (0.6)**	**2 (0.5)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
発疹	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球性皮膚症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (4.1)**	**18 (3.6)**	**12 (3.3)**	**2 (7.7)**	**4 (3.6)**
胸水	9 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
気胸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**20 (3.9)**	**30 (6.0)**	**23 (6.3)**	**1 (3.8)**	**6 (5.4)**
発熱性好中球減少症	9 (1.8)	24 (4.8)	17 (4.7)	1 (3.8)	6 (5.4)
好中球減少症	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有熱性骨髄無形成	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**19 (3.7)**	**9 (1.8)**	**6 (1.6)**	**1 (3.8)**	**2 (1.8)**
心房細動	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
心筋虚血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブルガダ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心腎症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心毒性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**17 (3.4)**	**22 (4.4)**	**18 (4.9)**	**2 (7.7)**	**2 (1.8)**
下痢	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
上腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (3.8)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜イレウス	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内臓ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
好中球減少性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	**17 (3.4)**	**6 (1.2)**	**4 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
大動脈解離	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
表在性血栓性静脈炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈瘤破裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
動静脈瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**15 (3.0)**	**12 (2.4)**	**8 (2.2)**	**0 (0.0)**	**4 (3.6)**
注入に伴う反応	9 (1.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腿骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
手骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創合併症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**12 (2.4)**	**6 (1.2)**	**4 (1.1)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
腫瘍崩壊症候群	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
食欲減退	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**12 (2.4)**	**8 (1.6)**	**6 (1.6)**	**1 (3.8)**	**1 (0.9)**
脳血管発作	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
脳梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (3.8)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**11 (2.2)**	**9 (1.8)**	**8 (2.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
背部痛	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板圧迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**11 (2.2)**	**7 (1.4)**	**6 (1.6)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
腎不全	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
血尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**6 (1.2)**	**4 (0.8)**	**4 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管拡張	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**5 (1.0)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
アナフィラキシーショック	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
過敏症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
臨床検査	**4 (0.8)**	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン T 増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿量減少	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
膀胱瘤	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎癒着	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
眼障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
白内障	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胃腸奇形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
製品の問題	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
医療機器破損	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**1 (0.2)**	**3 (0.6)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
うつ病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
双極性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
転換性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
臍ヘルニア修復	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 14.3.2.1.4

Table 33: 日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
重篤な有害事象	**4 (20.0)**	**5 (35.7)**
胃腸障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
手骨折	1 (5.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (5.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
胆石症	1 (5.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (7.1)
肺感染	0 (0.0)	1 (7.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**2 (14.3)**
肺腺癌	0 (0.0)	1 (7.1)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
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 J14.3.2.1.4

3.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団全体での治験薬（すべて）の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 34 に示す。

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 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。

安全性解析対象集団全体で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 R² 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%）の発現であった。

日本人集団での PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は R² 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。

Table 34: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
治験薬[b]の投与中止に至った有害事象	**58 (11.4)**	**16 (3.2)**	**10 (2.7)**	**0 (0.0)**	**6 (5.4)**
皮膚および皮下組織障害	**11 (2.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**9 (1.8)**	**8 (1.6)**	**6 (1.6)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
結腸腺癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性リンパ性白血病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ローサイ・ドーフマン症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
直腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**7 (1.4)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブルガダ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心腎症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
頻脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (1.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
全身健康状態低下	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物不耐性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**6 (1.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
フソバクテリウム感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
E 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**6 (1.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
脳血管発作	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**5 (1.0)**	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
好中球減少症	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	**5 (1.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
大動脈瘤破裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**4 (0.8)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腹痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (0.8)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
気管支痙攣	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
アナフィラキシーショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
うつ病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
網膜剥離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
注入に伴う反応	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
関節痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
[b] すべての治験薬
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 14.3.2.3.4

3.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団での治験薬（リツキシマブ以外）の減量に至ったすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 35、Table 36 に示す。

治験薬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 SOC 別の治験薬の減量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「血液およびリンパ系障害」（111 名、21.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（51 名、10.1%）であり、Rit 対照群（503 名）で「神経系障害」（38 名、7.6%）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の治験薬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 別の治験薬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」、「末梢性感覚ニューロパチー」（各 2 名、14.3%）であった。

Table 35: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R^{2}併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	**180 (35.5)**	**71 (14.1)**	**52 (14.2)**	**8 (30.8)**	**11 (9.8)**
血液およびリンパ系障害	**111 (21.9)**	**13 (2.6)**	**5 (1.4)**	**0 (0.0)**	**8 (7.1)**
好中球減少症	103 (20.3)	11 (2.2)	4 (1.1)	0 (0.0)	7 (6.3)
発熱性好中球減少症	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**51 (10.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
発疹	24 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**10 (2.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
気管支炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**10 (2.0)**	**4 (0.8)**	**3 (0.8)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
白血球数減少	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (1.8)**	**2 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
発熱	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
胃腸障害	**6 (1.2)**	**15 (3.0)**	**11 (3.0)**	**2 (7.7)**	**2 (1.8)**
下痢	6 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	12 (2.4)	9 (2.5)	2 (7.7)	1 (0.9)
悪心	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**6 (1.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**5 (1.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肝毒性	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**5 (1.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
過敏症	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
アナフィラキシーショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**5 (1.0)**	**38 (7.6)**	**34 (9.3)**	**4 (15.4)**	**0 (0.0)**
平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	12 (2.4)	10 (2.7)	2 (7.7)	0 (0.0)
異常感覚	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	14 (2.8)	14 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	7 (1.4)	6 (1.6)	1 (3.8)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (1.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
胸水	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (0.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
筋肉痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍崩壊症候群	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**3 (0.6)**	**2 (0.4)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腎不全	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
心障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心毒性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
注入に伴う反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
[b] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
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 14.3.2.4.4

Table 36: 日本人集団での治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
治験薬[b]の減量に至った有害事象	**12 (60.0)**	**5 (35.7)**
血液およびリンパ系障害	**9 (45.0)**	**1 (7.1)**
好中球減少症	9 (45.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
湿疹	1 (5.0)	0 (0.0)
発疹	1 (5.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
顔面浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (7.1)
免疫系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
過敏症	1 (5.0)	0 (0.0)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	**0 (0.0)**	**4 (28.6)**
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	2 (14.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
[b] リツキシマブ以外のいずれかの治験薬
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 J14.3.2.4.4

3.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団でのいずれかの治験薬（レナリドミド／リツキシマブ／化学療法）の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 37、Table 38 に示す。

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 R² 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 R² 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 SOC 別の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は R² 併用群（507 名）で「血液およびリンパ系障害」（171 名、33.7%）、「感染症および寄生虫症」（78 名、15.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（66 名、13.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（34 名、6.7%）、「胃腸障害」（26 名、5.1%）であり、Rit 対照群（503 名）では「血液およびリンパ系障害」（70 名、13.9%）、「感染症および寄生虫症」（55 名、10.9%）であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の休薬に至った主な有害事象（発現割合 2%以上）は R² 併用群（507 名）で「好中球減少症」（160 名、31.6%）、「発疹」（36 名、7.1%）、「気管支炎」、「発熱」（各 12 名、2.4%）、「腫瘍フレア」（11 名、2.2%）、「斑状丘疹状皮疹」、「下痢」（各 10

名、2.0%）であり、Rit 対照群（503 名）で「好中球減少症」（61 名、12.1%）、「気管支炎」（14 名、2.8%）、「注入に伴う反応」（13 名、2.6%）であった。

日本人集団での PT 別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。

Table 37: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R[2]併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
治験薬[b]の休薬に至った有害事象	**301 (59.4)**	**174 (34.6)**	**120 (32.9)**	**8 (30.8)**	**46 (41.1)**
血液およびリンパ系障害	**171 (33.7)**	**70 (13.9)**	**53 (14.5)**	**2 (7.7)**	**15 (13.4)**
好中球減少症	160 (31.6)	61 (12.1)	47 (12.9)	2 (7.7)	12 (10.7)
発熱性好中球減少症	7 (1.4)	5 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.8)
血小板減少症	7 (1.4)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.7)
白血球減少症	5 (1.0)	8 (1.6)	6 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
無顆粒球症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**78 (15.4)**	**55 (10.9)**	**42 (11.5)**	**4 (15.4)**	**9 (8.0)**
気管支炎	12 (2.4)	14 (2.8)	11 (3.0)	2 (7.7)	1 (0.9)
上気道感染	8 (1.6)	7 (1.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (4.5)
肺感染	7 (1.4)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	5 (1.0)	4 (0.8)	3 (0.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
気道感染	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿路感染	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚皮下組織炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エンテロウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライム病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
口腔感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙小管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
真菌性性器感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
気管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**66 (13.0)**	**6 (1.2)**	**4 (1.1)**	**1 (3.8)**	**1 (0.9)**
発疹	36 (7.1)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.8)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	10 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**34 (6.7)**	**11 (2.2)**	**8 (2.2)**	**1 (3.8)**	**2 (1.8)**
発熱	12 (2.4)	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
無力症	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸痛	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢腫脹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
胃腸障害	**26 (5.1)**	**10 (2.0)**	**7 (1.9)**	**0 (0.0)**	**3 (2.7)**
下痢	10 (2.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
嘔吐	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹部膨満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
糞塊	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	**21 (4.1)**	**10 (2.0)**	**7 (1.9)**	**0 (0.0)**	**3 (2.7)**
白血球数減少	7 (1.4)	5 (1.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (4.1)**	**13 (2.6)**	**9 (2.5)**	**1 (3.8)**	**3 (2.7)**
胸水	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭刺激感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
気管支肺症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	**15 (3.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
腫瘍崩壊症候群	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**14 (2.8)**	**3 (0.6)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
腫瘍フレア	11 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓障害	**11 (2.2)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
心房細動	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**10 (2.0)**	**3 (0.6)**	**3 (0.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肝細胞損傷	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**10 (2.0)**	**18 (3.6)**	**6 (1.6)**	**0 (0.0)**	**12 (10.7)**
注入に伴う反応	7 (1.4)	13 (2.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	10 (8.9)
転倒	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (1.8)**	**4 (0.8)**	**4 (1.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
関節痛	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板圧迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織壊死	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**9 (1.8)**	**2 (0.4)**	**2 (0.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈解離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
免疫系障害	**8 (1.6)**	**8 (1.6)**	**3 (0.8)**	**0 (0.0)**	**5 (4.5)**
薬物過敏症	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
過敏症	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.8)
アナフィラキシーショック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**7 (1.4)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
急性腎障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	**5 (1.0)**	**17 (3.4)**	**12 (3.3)**	**3 (11.5)**	**2 (1.8)**
浮動性めまい	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
脳血管発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面部神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	7 (1.4)	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
失神	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
内分泌障害	**3 (0.6)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.9)**
耳鳴	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
前立腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	**1 (0.2)**	**2 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.8)**
眼瞼炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
流涙増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
不安	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
股関節形成	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
[b] いずれかの治験薬（レナリドミド／リツキシマブ／化学療法）
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 14.3.2.5.4

Table 38: 日本人集団での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）[a]	R²併用群 (N = 20) n (%)	Rit対照群 (N = 14) n (%)
治験薬[b]の休薬に至った有害事象	**16 (80.0)**	**5 (35.7)**
血液およびリンパ系障害	**13 (65.0)**	**2 (14.3)**
好中球減少症	13 (65.0)	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	**3 (15.0)**	**2 (14.3)**
胃腸炎	1 (5.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (5.0)	1 (7.1)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	**3 (15.0)**	**0 (0.0)**
発疹	2 (10.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (5.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
顔面浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
発熱	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (5.0)	0 (0.0)
免疫系障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
過敏症	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (5.0)**	**1 (7.1)**
注入に伴う反応	1 (5.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (7.1)**
肺臓炎	0 (0.0)	1 (7.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
[b] いずれかの治験薬（レナリドミド／リツキシマブ／化学療法）
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 J14.3.2.5.4

3.2.7.11. 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状況を Table 39 に、100 人年当たりの二次発がんの発現率を Table 40 に示す。

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 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 R² 併用群で 2.42/100 人年、Rit 対照群で 3.13/100 人年であった。二次発がんのうち、浸潤性の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。浸潤性の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 R² 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 R² 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 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（5.3.5.1.3 項 RV-FOL-GELARC-0683C 治験総括報告書 Table J14.3.2.10.1）。

Table 39: 二次発がんの発現状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

二次発がんのカテゴリー	R²併用群 (N = 507) n (%)	Rit対照群			
		全体 (N = 503) n (%)	R-CHOP療法 (N = 365) n (%)	R-CVP療法 (N = 26) n (%)	R-B療法 (N = 112) n (%)
血液がん	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病へ移行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B細胞性悪性腫瘍[a]	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他[b]	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
固形癌	21 (4.1)	26 (5.2)	19 (5.2)	0 (0.0)	7 (6.3)
浸潤性二次発がん	**25 (4.9)**	**27 (5.4)**	**20 (5.5)**	**0 (0.0)**	**7 (6.3)**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**13 (2.6)**	**21 (4.2)**	**9 (2.5)**	**3 (11.5)**	**9 (8.0)**
二次発がん全体	**38 (7.5)**	**48 (9.5)**	**29 (7.9)**	**3 (11.5)**	**16 (14.3)**

[a] B 細胞性悪性腫瘍：ホジキン病 3 名、急性リンパ性白血病 1 名（いずれも R² 併用群）
[b] その他：リンパ増殖性障害 1 名（R-CHOP 療法）、慢性骨髄性白血病 1 名（R-B 療法）
注：同一患者に複数の二次発がんが発現した場合は 1 とカウントした。
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 14.3.2.10.1, Listing 16.2.7.9.1

Table 40: 二次発がんの 100 人年当たりの発現率（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

二次発がんのカテゴリー	100 人年当たりの発現率[a] ［95%信頼区間］				
	R² 併用群 (N = 507)	Rit 対照群			
		全体 (N = 503)	R-CHOP 療法 (N = 365)	R-CVP 療法 (N = 26)	R-B 療法 (N = 112)
血液がん	0.25 [0.09, 0.65]	0.12 [0.03, 0.50]	0.08 [0.01, 0.60]	NA	0.30 [0.04, 2.14]
固形癌	1.31 [0.86, 2.02]	1.64 [1.12, 2.41]	1.63 [1.04, 2.55]	NA	2.16 [1.03, 4.52]
浸潤性二次発がん	**1.57 [1.06, 2.32]**	**1.71 [1.17, 2.49]**	**1.72 [1.11, 2.66]**	**NA**	**2.16 [1.03, 4.52]**
非浸潤性二次発がん（非黒色腫皮膚癌）	**0.81 [0.47, 1.39]**	**1.34 [0.87, 2.05]**	**0.77 [0.40, 1.48]**	**3.49 [1.13, 10.82]**	**2.86 [1.49, 5.49]**
二次発がん全体	**2.42 [1.76, 3.32]**	**3.13 [2.36, 4.15]**	**2.54 [1.76, 3.65]**	**3.49 [1.13, 10.82]**	**5.22 [3.20, 8.51]**

NA = 該当せず
[a] 人年は治験薬の投与開始日から二次発がんの発現日（二次発がんを発現した患者）又は最終観察日（二次発がんを発現していない患者）までの期間と定義
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 14.3.2.10.4

3.2.7.12. 有害事象のサブグループ解析

有害事象の発現割合に対し、年齢、地域、Ann Arbor 病期、性別、CrCl 分布別にサブグループ解析を行った。その結果を Table 41 に示す。

R² 併用群で、有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象のサブグループ間での発現割合はおおむね同様であった。評価患者数が 100 名以上のサブグループのうち、R² 併用群のサブグループ間で発現割合 10%以上の差が認められたのは、グレード 3 又は 4 の有害事象の年齢分布の 65

歳以下（62.4%［224/359 名］）対 65 歳超（78.4%［116/148 名］）、重篤な有害事象の年齢分布の 65 歳以下（31.5%［113/359 名］）対 65 歳超（43.2%［64/148 名］）であった。これらのサブグループ間での有害事象の発現割合の差は Rit 対照群でも同様であった。

Table 41: 有害事象のサブグループ解析（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

項目			R²併用群 (N = 507)	Rit対照群 (N = 503)
年齢	≤65 歳	有害事象	359/359 (100.0)	357/364 (98.1)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	224/359 (62.4)	184/364 (50.5)
		重篤な有害事象	113/359 (31.5)	93/364 (25.5)
	> 65 歳	有害事象	148/148 (100.0)	139/139 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	116/148 (78.4)	94/139 (67.6)
		重篤な有害事象	64/148 (43.2)	54/139 (38.8)
地域	北アメリカ	有害事象	126/126 (100.0)	129/131 (98.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	82/126 (65.1)	65/131 (49.6)
		重篤な有害事象	39/126 (31.0)	39/131 (29.8)
	欧州	有害事象	360/360 (100.0)	351/356 (98.6)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	240/360 (66.7)	197/356 (55.3)
		重篤な有害事象	134/360 (37.2)	103/356 (28.9)
	アジア太平洋	有害事象	21/21 (100.0)	16/16 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	18/21 (85.7)	16/16 (100.0)
		重篤な有害事象	4/21 (19.0)	5/16 (31.3)
Ann Arbor 病期	I～II	有害事象	30/30 (100.0)	40/40 (100.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	17/30 (56.7)	21/40 (52.5)
		重篤な有害事象	11/30 (36.7)	17/40 (42.5)
	III～IV	有害事象	477/477 (100.0)	456/463 (98.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	323/477 (67.7)	257/463 (55.5)
		重篤な有害事象	166/477 (34.8)	130/463 (28.1)
性別	男性	有害事象	250/250 (100.0)	237/243 (97.5)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	162/250 (64.8)	124/243 (51.0)
		重篤な有害事象	86/250 (34.4)	75/243 (30.9)
	女性	有害事象	257/257 (100.0)	259/260 (99.6)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	178/257 (69.3)	154/260 (59.2)
		重篤な有害事象	91/257 (35.4)	72/260 (27.7)
CrCl	< 60 mL/min	有害事象	53/53 (100.0)	50/51 (98.0)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	45/53 (84.9)	35/51 (68.6)
		重篤な有害事象	21/53 (39.6)	19/51 (37.3)
	≥ 60 mL/min	有害事象	454/454 (100.0)	446/452 (98.7)
		グレード 3 又は 4 の有害事象	295/454 (65.0)	243/452 (53.8)
		重篤な有害事象	156/454 (34.4)	128/452 (28.3)

CrCl = クレアチニンクリアランス
n/N (%)：有害事象発現患者数／評価患者数（発現割合）
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 14.3.1.14.1～Table 14.3.1.14.15

3.2.7.13. 臨床検査

3.2.7.13.1. 血液学的検査

治験薬投与開始前後で血液学的検査値を有する患者を対象に、血液学的検査項目でベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況を Table 42 に示す。

ヘモグロビン濃度、血小板数では、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者の割合は R^2 併用群と Rit 対照群とで同様であった。一方、白血球数、リンパ球数、好中球数では治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者の割合は Rit 対照群の方が高かった。

Table 42: 血液学的検査値のベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［GELARC-0683C 試験］

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン	治験薬投与開始後の最悪値				
			n	正常	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
R^{2}併用群	ヘモグロビン濃度	正常	326	155 (47.5)	171 (52.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード1	179	4 (2.2)	175 (97.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	505	159 (31.5)	346 (68.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数	正常	412	96 (23.3)	195 (47.3)	106 (25.7)	14 (3.4)	1 (0.2)
		グレード1	81	0 (0.0)	21 (25.9)	48 (59.3)	11 (13.6)	1 (1.2)
		グレード2	11	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (63.6)	4 (36.4)	0 (0.0)
		グレード3	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	505	96 (19.0)	217 (43.0)	161 (31.9)	29 (5.7)	2 (0.4)
	リンパ球数	正常	306	126 (41.2)	67 (21.9)	86 (28.1)	25 (8.2)	2 (0.7)
		グレード1	89	13 (14.6)	21 (23.6)	42 (47.2)	12 (13.5)	1 (1.1)
		グレード2	85	4 (4.7)	3 (3.5)	37 (43.5)	38 (44.7)	3 (3.5)
		グレード3	23	2 (8.7)	1 (4.3)	6 (26.1)	12 (52.2)	2 (8.7)
		グレード4	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	505	146 (28.9)	92 (18.2)	172 (34.1)	87 (17.2)	8 (1.6)
	好中球数	正常	486	116 (23.9)	60 (12.3)	144 (29.6)	124 (25.5)	42 (8.6)
		グレード1	9	0 (0.0)	1 (11.1)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)
		グレード2	6	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)
		グレード3	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
		グレード4	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		計	505	116 (23.0)	61 (12.1)	155 (30.7)	128 (25.3)	45 (8.9)
	血小板数	正常	402	228 (56.7)	164 (40.8)	6 (1.5)	3 (0.7)	1 (0.2)
		グレード1	92	6 (6.5)	71 (77.2)	10 (10.9)	5 (5.4)	0 (0.0)
		グレード2	7	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)
		グレード3	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
		グレード4	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	505	234 (46.3)	235 (46.5)	23 (4.6)	10 (2.0)	3 (0.6)

投与群	パラメータ	グレード[a]	ベースライン	治験薬投与開始後の最悪値				
			n	正常	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
Rit対照群	ヘモグロビン濃度	正常	323	48 (14.9)	274 (84.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード1	175	1 (0.6)	174 (99.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	498	49 (9.8)	448 (90.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数	正常	405	35 (8.6)	108 (26.7)	124 (30.6)	123 (30.4)	15 (3.7)
		グレード1	83	1 (1.2)	10 (12.0)	31 (37.3)	33 (39.8)	8 (9.6)
		グレード2	7	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)
		グレード3	3	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
		グレード4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		計	498	36 (7.2)	119 (23.9)	157 (31.5)	161 (32.3)	25 (5.0)
	リンパ球数	正常	310	32 (10.3)	34 (11.0)	110 (35.5)	115 (37.1)	19 (6.1)
		グレード1	78	1 (1.3)	6 (7.7)	26 (33.3)	40 (51.3)	5 (6.4)
		グレード2	85	0 (0.0)	4 (4.7)	16 (18.8)	52 (61.2)	13 (15.3)
		グレード3	22	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	13 (59.1)	7 (31.8)
		グレード4	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
		計	497	33 (6.6)	44 (8.9)	154 (31.0)	221 (44.5)	45 (9.1)
	好中球数	正常	479	109 (22.8)	48 (10.0)	85 (17.7)	93 (19.4)	144 (30.1)
		グレード1	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (83.3)
		グレード2	9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (33.3)
		グレード3	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード4	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
		計	498	110 (22.1)	48 (9.6)	87 (17.5)	99 (19.9)	154 (30.9)
	血小板数	正常	408	224 (54.9)	175 (42.9)	6 (1.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
		グレード1	80	6 (7.5)	61 (76.3)	10 (12.5)	3 (3.8)	0 (0.0)
		グレード2	8	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
		グレード3	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		グレード4	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		計	498	230 (46.2)	236 (47.4)	23 (4.6)	6 (1.2)	3 (0.6)

[a] 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 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 14.3.4.2.1

3.2.7.13.2. 血液生化学的検査

血液生化学的検査項目で、ベースライン時に「正常、グレード 1 又は 2」で治験薬投与開始後に「グレード 3 又は 4」に悪化した患者はいずれの群でも少なかった。

3.2.7.14. バイタルサイン

血圧、心拍数、体温のベースラインからの変化に対して、R^2 併用群と Rit 対照群で顕著な群間差はみられなかった。

3.2.7.15. 安全性の結論

未治療の FL 患者を対象に、2017 年 5 月 31 日でデータをカットオフして、R^2 併用療法（R^2 併用群）と Rit + 化学療法（Rit 対照群）の安全性を評価した。本試験では R^2 併用群 507 名、Rit 対照群 503 名に治験薬が投与され、その治験薬投与期間の中央値はいずれの群でも 27.8 ヵ月であった。

安全性解析対象集団全体で、有害事象は R^2 併用群、Rit 対照群のほぼすべての患者に発現した（それぞれの発現割合は 100.0%及び 98.6%）。主な有害事象（PT）は R^2 併用群で「好中球減少症」（39.3%）、「下痢」（36.9%）、「便秘」（35.1%）、「発疹」（28.8%）、「無力症」（28.6%）、「疲労」（22.7%）、「咳嗽」（20.3%）であり、Rit 対照群では「悪心」（41.6%）、「好中球減少症」（36.2%）、「便秘」（33.2%）、「疲労」（29.2%）、「無力症」（27.8%）であった。

また、グレード 3 又は 4 の主な有害事象（PT）として、R^2 併用群、Rit 対照群のいずれでも「好中球減少症」（R^2 併用群 38.3%、Rit 対照群 33.2%）が認められた。重篤な有害事象として最も多く発現した事象（PT）は R^2 併用群で「発熱」（2.6%）、Rit 対照群で「発熱性好中球減少症」（4.8%）であり、その他の事象の発現割合はすべて 2%未満であった。死亡は R^2 併用群の 37 名（7.3%）、Rit 対照群の 29 名（5.8%）で認められたが、このうち治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は R^2 併用群で 4 名（0.8%）、Rit 対照群で 5 名（1.0%）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）はいずれの群でも少なかった。

一方、日本人集団の R^2 併用群では、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傾向は全体集団と類似しており、治験薬の投与中止に至った有害事象も発現しておらず、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

以上、日本人を含む未治療の FL 患者に対して、R^2 併用療法で発現した有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であったことから、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

3.3. 全体の結論

日本人を含む未治療の FL 患者を対象に R^2 併用療法（R^2 併用群）と Rit + 化学療法（Rit 対照群）を比較した結果、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 R^2 併用群と Rit 対照群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。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。一方、安全性では、R^2 併用群で発現した有害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治療を中止することなく臨床的にコントロール可能であり、全体として R^2 併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内であった。

TABLE OF CONTENTS

4. 第 2 相試験【CC-5013-NHL-001】（海外） 3
4.1. 試験の概要 3
4.2. 試験成績の詳細 8
4.2.1. 患者の内訳 8
4.2.2. 治験薬投与期間 8
4.2.3. 治験実施計画書からの逸脱 9
4.2.4. 解析対象集団 9
4.2.5. 患者背景 10
4.2.6. 有効性の結果 13
4.2.6.1. 全奏効割合（主要評価項目） 13
4.2.6.2. 副次評価項目 13
4.2.6.3. 有効性の結論 15
4.2.7. 安全性の結果 15
4.2.7.1. 治験薬の曝露状況 15
4.2.7.2. 有害事象の概要 17
4.2.7.3. 有害事象 18
4.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 22
4.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象 24
4.2.7.6. 死亡 26
4.2.7.7. 重篤な有害事象 27
4.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 28
4.2.7.9. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象 29
4.2.7.10. 臨床検査 30
4.2.7.11. バイタルサイン 31
4.2.7.12. 安全性の結論 31
4.3. 全体の結論 32

LIST OF TABLES

Table 1: 第 2 相試験【CC-5013-NHL-001】の概要 3
Table 2: 患者の内訳［NHL-001 試験］ 8
Table 3: 試験期間（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 9
Table 4: 治験実施計画書からの逸脱［NHL-001 試験］ 9
Table 5: 解析対象集団の定義［NHL-001 試験］ 10
Table 6: 解析対象集団の内訳［NHL-001 試験］ 10
Table 7: 患者背景及びベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［NHL-001 試験］ 10
Table 8: 最良治療効果に基づく全奏効割合（治験責任医師判定、ITT 集団及び MITT 集団）［NHL-001 試験］ 13
Table 9: 奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-001 試験］ 14
Table 10: 無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-001 試験］ 15
Table 11: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 16
Table 12: 有害事象による治験薬の減量又は休薬（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 16
Table 13: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 17
Table 14: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 18
Table 15: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 22
Table 16: すべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 24
Table 17: 死亡一覧（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 26
Table 18: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 26
Table 19: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 27
Table 20: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 28
Table 21: 治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 29
Table 22: 血液学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］ 30

4. 第 2 相試験【CC-5013-NHL-001】（海外）

4.1. 試験の概要

再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象に、海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 2 相試験【CC-5013-NHL-001】の概要

治験の標題： 再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫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検討する第 2 相多施設共同単群オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-NHL-001	
治験実施施設（実施国）：15 施設（米国及びカナダ）（このうち 10 施設で患者が登録）	
治験期間： 最初の患者の登録日：2005 年 8 月 15 日 最後の患者の完了日：2008 年 4 月 18 日	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 1．主要目的 再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象に、レナリドミド単独療法の有効性（全奏効割合、病勢コントロール割合、奏効持続期間及び無増悪生存期間［PFS］）を検討する。 2．副次目的 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を検討する。	
治験方法： 本試験では、再発又は難治性の iNHL 患者を対象に、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、レナリドミド単独療法の有効性及び安全性を検討した。本試験は治療期及び追跡調査期で構成された。 適格であることが確認された患者は本試験に登録され、治療期が開始された。治療期では、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回投与した。治療期は病勢進行（PD）、何らかの理由による治験薬投与中止、又は試験全体の中止まで継続した（最長 52 週間）。治療期は 2 段階（ステージ 1 及び 2）に分けて実施した。ステージ 1 としてまず最大 20 名を登録し、X 線検査で 1 名以上に奏効が認められた場合、ステージ 2 として患者を追加し、全体で計 40 名となるまで登録することとした。一方、ステージ 1 で 20 人目の患者が 6 サイクルを完了するまでに X 線検査による奏効患者が認められなかった場合、治験薬の効果不十分と判断し、試験を終了することとした。 治療期中の有効性及び安全性の観察検査は各サイクルの 1 日目を含む規定の時期に実施することとし、特にサイクル 1 から 4 の間の血液学的検査は少なくとも 2 週に 1 回実施した。 治療期を完了又は何らかの理由で中止した患者はすべて追跡調査期に移行し、PD 又は次の抗腫瘍治療開始のいずれか早い時点まで追跡調査した。なお、52 週以内に完全寛解（CR）に達した患者は追加で治験薬を 2 サイクル投与した後に治療期を終了し、追跡調査期へ移行することとした。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時　登録予定数：40 名 解析時　登録患者数：43 名 Intent-to-treat（ITT）集団：43 名、modified ITT（MITT）集団：35 名 安全性解析対象集団：43 名	
診断及び組入れ基準： 1．　選択基準 以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。 1)　同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により同意書に署名できる患者	

2) 同意書への署名時に 18 歳以上の患者
3) 来院スケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
4) 生検で非ホジキンリンパ腫（NHL）であることが確定診断された患者（直近の生検時から本試験登録までに形質転換を示唆する臨床徴候が認められた場合、試験登録前に再度生検を実施）
5) 以下の組織学的所見を示す低悪性度リンパ腫患者
    a. Grade 1 又は 2 の濾胞性リンパ腫（FL）
    b. 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）
    c. 節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）
    d. 脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）
    e. 小リンパ球性リンパ腫（SLL）
    f. リンパ形質細胞性リンパ腫
6) 以前のリンパ腫治療に対し再発又は難治性を示した患者（放射線療法、免疫療法、化学療法又は放射免疫療法等の治療を 1 回以上受けたことがあり、かつ、自家幹細胞移植に不適格又は自家幹細胞移植を希望しない患者。前治療歴の数は問わない）
7) 測定可能病変（断層像で最長部の直径が 2 cm 以上）を有する患者
8) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0、1 又は 2 の患者
9) 妊娠可能な女性の場合、少なくとも以下の期間中に 2 種類の信頼性の高い避妊法を同時に用いるか、異性との性交渉を完全に控えることに同意できる患者
    a. 治験薬投与開始前 28 日間
    b. 試験期間中
    c. 試験中止後 28 日間

【治験薬投与開始前】

女性患者

- 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与開始前に 2 回の妊娠反応検査で陰性（検出感度 50 mIU/mL 以上）が確認されていることとし、1 回目は治験薬投与開始前 10～14 日以内、2 回目は治験薬投与開始前 24 時間以内に実施すること。治験責任医師が陰性結果を確認するまで治験薬投与は開始しないこと
- 治験薬を他者と共有せず、避妊措置及び胎児曝露の潜在的リスクのカウンセリングを受けること
- 試験期間中及び試験中止後 28 日間は、献血を控えること

男性患者

- 試験期間中及び試験中止後 28 日間は、妊娠可能な女性との性交渉時にラテックス製コンドームを使用すること（精管切除者も含む）
- 治験薬を他者と共有せず、避妊措置及び胎児曝露の潜在的リスクのカウンセリングを受けること
- 試験期間中及び試験中止後 28 日間は、献血並びに精液及び精子の提供を控えること

【試験期間中及び試験中止後 28 日間】

全患者

- 1 回の治験薬交付量は 28 日分を超えないこと

女性患者

- 妊娠可能で月経周期が規則的な女性の場合の妊娠反応検査は、試験参加後最初の 28 日間は毎週、その後の試験期間中は 28 日ごと、試験中止時及び試験中止後 28 日目に実施すること。月経周期が不規則な女性の場合では、試験参加後最初の 28 日間は毎週、試験期間中は 14 日ごと、試験中止時、試験中止後 14 及び 28 日目に実施すること
- 患者が 2 種類の信頼性の高い避妊法を継続しているか、治験責任医師は来院時に確認すること

- 少なくとも 28 日間隔で、避妊措置及び胎児曝露の潜在的リスクのカウンセリングを受けること（カウンセリング時に治験薬を他者と共有しないこと及び献血をしないことを確認）
- 無月経、妊娠反応検査陽性、又は月経出血異常が認められた場合、妊娠反応検査を再度実施し、カウンセリングを受けること（検査結果が出るまで治験薬投与は中断）
- 試験期間中及び試験中止後 28 日間は、授乳を控えること

男性患者

- 少なくとも 28 日間隔で、妊娠可能な女性との性交渉時にラテックス製コンドームを使用する必要性及び胎児曝露の潜在的リスクのカウンセリングを受けること（カウンセリング時に治験薬を他者と共有しないこと、献血しないこと、精液及び精子を提供しないことを確認）

10) 試験期間中、女性患者又は男性患者のパートナーに妊娠又は妊娠反応検査陽性が認められた場合、速やかに治験薬投与を中止すること

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する場合は本試験の登録から除外した。

1) 以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者
   - 好中球絶対数 < 1500/mm^3（1.5 × 10^9/L）
   - 血小板数 < 100,000/mm^3（100 × 10^9/L）
   - 血清クレアチニン > 2.5 mg/dL（221 μmol/L）
   - 血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）又はアラニントランスアミナーゼ（ALT/SGPT）> 正常値上限の 5 倍
   - 血清総ビリルビン > 2.0 mg/dL（34 μmol/L）
2) 試験に参加した場合、容認できないリスクに曝されると考えられる状態（臨床検査値異常を含む）又は本試験で得られたデータの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態にある患者
3) 中枢神経系疾患を有する患者（ただし、当該疾患が既に化学療法、放射線療法又は外科手術による治療を受け、腰椎穿刺、コンピュータ断層撮影法［CT］スキャン又は磁気共鳴映像法［MRI］によって 6 ヵ月間以上無症候性で非活動性であることが確認されている患者は登録可）
4) NHL 以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者（ただし、無病期間が 1 年以上の場合は登録可。また、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌、粘膜内乳癌も登録可）
5) 同意書への署名を妨げるような重篤な疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する患者
6) ヒト免疫不全ウイルス陽性が確認されている患者
7) 妊娠中又は授乳中の女性患者
8) サリドマイドに対し、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上のアレルギー反応又は過敏性の既往を有する患者
9) サリドマイド投与中に NCI CTCAE グレード 3 以上の発疹又は落屑性発疹（水疱性発疹）の既往を有する患者
10) レナリドミド投与歴がある患者
11) 治験薬投与開始前 28 日以内に標準的又は研究段階の抗がん剤療法を受けた患者
12) 活動性 C 型肝炎に罹患していることが確認されている患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

レナリドミド 5 mg カプセル、レナリドミド 25 mg カプセル

2. 用法・用量

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

治療期間：

治験薬の投与は、PD、何らかの理由による治験薬投与中止、又は試験全体の中止まで継続できることとし、最長投与期間は 52 週とした。

評価項目：

1. 主要評価項目
   - 全奏効割合：1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）（Cheson, 1999）による最良治療効果判定で、CR、未確定完全寛解（CRu）又は部分寛解（PR）を示した患者の割合
2. 副次評価項目
   - 病勢コントロール割合：IWGRC による最良治療効果判定で、CR、CRu、PR 又は病勢安定（SD）を示した患者の割合
   - 奏効持続期間：PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）を示した患者を対象に、PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は NHL による死亡のいずれか早い時点までの期間。PD 又は死亡が認められなかった場合、最後の効果判定日で評価打ち切りとした
   - 病勢コントロール持続期間：SD 以上の奏効（CR、CRu、PR 又は SD）を示した患者を対象に、SD 以上の奏効反応の起点から PD 又は NHL による死亡のいずれか早い時点までの期間
   - 完全奏効持続期間：完全奏効（CR 又は CRu）を示した患者を対象に、完全奏効反応の起点から PD 又は NHL による死亡のいずれか早い時点までの期間
   - PR 持続期間：PR を示した患者を対象に、PR の起点から PD 又は NHL による死亡のいずれか早い時点までの期間
   - PFS：治験薬投与開始から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間。PD 又は死亡が認められなかった場合には最後の効果判定日で評価打ち切りとし、PD が認められる前に他のリンパ腫治療が開始された場合には、治療開始前の最後の効果判定日で評価打ち切りとした
   - 安全性：有害事象（種類、発現割合、重症度及び治験薬との関連性）、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び甲状腺検査）、バイタルサイン、心電図検査

統計手法：

1. 有効性

有効性の主解析は ITT 集団を対象に実施した。主要評価項目である全奏効割合では、PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）を示した患者の割合とその 95%信頼区間を算出した。
副次評価項目である病勢コントロール割合も主要評価項目と同様に解析した。奏効持続期間、病勢コントロール持続期間、完全奏効持続期間、PR 持続期間及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値とその両側 95%信頼区間を算出した。

2. 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象の名称及び分類は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 5.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、その重症度は NCI CTCAE version 3.0 を用いて判定した。また、有害事象の治験薬との関連性は、治験責任医師が判定した。同一事象（SOC 又は PT）が同一患者に複数回発現した場合は 1 とカウントし、その重症度は最も高いグレードで集計した。すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象を集計した。
臨床検査値は NCI CTCAE version 3.0 を用いてグレード判定した。また、ベースライン値と治験薬投与開始後の最悪値のグレードのシフトテーブルを作成した。バイタルサイン（血圧及び脈拍数）では、正常値、異常低値、異常高値に分類し、投与開始前後でのシフトテーブルを作成した。心電図検査では試験中に異常所見が認められた患者の一覧表を作成した。

結果の要約：

1. 患者背景

本試験には最終的に 43 名が登録され、原疾患別の内訳は SLL 患者が 18 名、FL 患者が 22 名、その他が 3 名（NMZL2 名、MALT リンパ腫 1 名）であった。解析時点で登録患者 43 名全員が試験を中止しており、主な中止理由は「治療効果不十分」（15 名、34.9%）及び「有害事象」（7 名、16.3%）であった。

ITT 集団全体（43 名）での年齢の中央値（範囲）は 63 歳（42～89 歳）であり、半数以上が 65 歳未満であった。性別では男性が多く（60.5%）、人種ではほとんどが白人（86.0%）であった。ITT 集団全体（43 名）でのベースライン時の NHL ステージは半数以上がステージ IV（58.1%）であり、ECOG Performance Status はほとんどが 0（62.8%）又は 1（27.9%）であった。また、NHL の罹病期間の中央値（範囲）は 4.4 年（0.4～23.7 年）で、過去の全身治療歴数の中央値（範囲）は 3（1～17）であった。

2. 有効性の結果
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有効性を検討した。
主要評価項目である ITT 集団での全奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）は 23.3%（10/43 名）であった。また、原疾患別の全奏効割合は SLL 患者で 22.2%（4/18 名）、FL 患者で 27.3%（6/22 名）であり、辺縁帯リンパ腫患者では奏効は認められなかった（0/3 名）。
副次評価項目である病勢コントロール割合（SD 以上の奏効を示した患者の割合）は ITT 集団で 60.5%（26/43 名）であった。また、PR 以上の奏効を示した患者では、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］は［15.5 ヵ月～推定不可（NE）］であり、その奏効は持続的であることが示された。さらに、ITT 集団での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 4.4 ヵ月［2.5～10.4 ヵ月］であった。
以上、再発又は難治性の iNHL 患者に対し、レナリドミドを単独で経口投与したとき、持続的な奏効が認められた。

3. 安全性の結果
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を検討した。
有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 42 名（97.7%）に発現し、主な有害事象は「疲労」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「下痢 NOS」、「便秘」、「白血球減少症 NOS」、「発疹 NOS」であった。
また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」、「血小板減少症」、「好中球数減少」、「貧血 NOS」、「白血球減少症 NOS」が発現し、主な重篤な有害事象として「無力症」、「疲労」、「発熱」、「腹痛 NOS」、「肺炎 NOS」が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。
以上より、再発又は難治性の iNHL 患者に対するレナリドミド単独療法の安全性プロファイルは、他の血液がん（多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群など）でのレナリドミドの安全性プロファイルと同様で、忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：
再発又は難治性の iNHL 患者にレナリドミドを単独で経口投与したとき、持続的な奏効が認められた。また、安全性プロファイルは、他の血液がんでのレナリドミドの安全性プロファイルと同様で、忍容可能な範囲内と考えられ、レナリドミド単独療法のリスク／ベネフィット比は良好であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

4.2. 試験成績の詳細

4.2.1. 患者の内訳

本試験の患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には最終的に 43 名が登録され、原疾患別の内訳は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者が 18 名、濾胞性リンパ腫（FL）患者が 22 名、その他が 3 名（節性辺縁帯リンパ腫［NMZL］2 名、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］1 名）であった。

解析時点で登録患者 43 名全員が試験を中止しており、その中止理由の内訳は「治療効果不十分」が 15 名（34.9%）、「有害事象」が 7 名（16.3%）、「死亡」が 4 名（9.3%）、「同意撤回」が 3 名（7.0%）、「その他」が 14 名（32.6%）であった。

Table 2:　患者の内訳［NHL-001 試験］

		全体	SLL 患者	FL 患者	その他 [b]
登録患者数		43	18	22	3
治験薬の投与継続中の患者数、n (%)		0	0	0	0
治験薬の投与を中止した患者数、n (%)		43 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)	3 (100.0)
中止理由、n (%)	有害事象	7 (16.3)	6 (33.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
	治療効果不十分	15 (34.9)	1 (5.6)	13 (59.1)	1 (33.3)
	同意撤回	3 (7.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (33.3)
	追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	死亡	4 (9.3)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他 [a]	14 (32.6)	7 (38.9)	6 (27.3)	1 (33.3)

FL = 濾胞性リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] その他の中止理由：市販薬への切替、経過観察へ移行予定、治療完了、治験責任医師による判断、患者の意思など
[b] 辺縁帯リンパ腫患者（節性辺縁帯リンパ腫 2 名、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 1 名）
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3, Listing 16.2.1.1

4.2.2. 治験薬投与期間

治験薬が投与された患者集団（安全性解析対象集団）での治療期の期間及び全試験期間を Table 3 に示す。

治療期の期間の中央値（範囲）は全体で 3.9 ヵ月（0.1～14.1 ヵ月）、SLL 患者で 3.2 ヵ月（0.1～14.1 ヵ月）、FL 患者で 4.0 ヵ月（0.2～14.1 ヵ月）であった。また、全試験期間の中央値（範囲）は、全体で 4.4 ヵ月（0.1～32.0 ヵ月）、SLL 患者で 6.5 ヵ月（0.1～28.2 ヵ月）、FL 患者で 4.4 ヵ月（0.2～32.0 ヵ月）であった。

Table 3:　試験期間（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

		全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
治療期の期間（ヵ月）[a]	平均値	5.7	5.6	5.7
	標準偏差	4.79	5.18	4.52
	中央値	3.9	3.2	4.0
	最小値、最大値	0.1, 14.1	0.1, 14.1	0.2, 14.1
試験期間（ヵ月）[b]	平均値	8.9	9.5	8.1
	標準偏差	8.91	9.19	8.73
	中央値	4.4	6.5	4.4
	最小値、最大値	0.1, 32.0	0.1, 28.2	0.2, 32.0

FL = 濾胞性リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] 治療期の期間（ヵ月）＝（治療中止日又は治験薬投与最終日若しくは最終来院日のいずれか遅い方 – 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4167
[b] 試験期間（ヵ月）＝（最後に連絡がとれた日又は最後に生存が確認できた日 – 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4167
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3

4.2.3.　治験実施計画書からの逸脱

本試験で認められた治験実施計画書からの逸脱を Table 4 に示す。

治験実施計画書からの逸脱は全 43 名に認められた。治験実施計画書からの主な逸脱は「未来院又は観察検査の未実施」（主に臨床検査の未実施）（41 名、95.3%）、「許容範囲外の来院又は観察検査」（29 名、67.4%）、「治験薬の不遵守」（10 名、23.3%）であった。

Table 4:　治験実施計画書からの逸脱［NHL-001 試験］

治験実施計画書からの逸脱、n (%)	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
治験実施計画書からの逸脱があった患者	43 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)
選択基準からの逸脱	1 (2.3)	0	1 (4.5)
除外基準からの逸脱	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
治験薬の不遵守 [a]	10 (23.3)	7 (38.9)	3 (13.6)
未来院又は観察検査の未実施 [b]	41 (95.3)	17 (94.4)	21 (95.5)
許容範囲外の来院又は観察検査	29 (67.4)	13 (72.2)	13 (59.1)
その他	12 (27.9)	3 (16.7)	8 (36.4)

FL = 濾胞性リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
注：同一患者に同一カテゴリー中の逸脱が複数ある場合、当該カテゴリーで 1 とカウントした
[a] 治験薬の未投与及び投与量の不遵守を含む
[b] 主に臨床検査の未実施（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.2.1）
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, Table 14.1.4.3

4.2.4.　解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 5 に、その内訳を Table 6 に示す。

本試験では 43 名が登録され、全員に治験薬が投与されたことから、当該 43 名を intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団とした。また、43 名中、35 名で有効性の効果判定が実施されたことから、当該 35 名を modified ITT（MITT）集団とした。有効性の主解析は ITT 集団を対象に実施した。

Table 5:　解析対象集団の定義［NHL-001 試験］

解析対象集団	定義
ITT 集団	本試験に登録され、治験薬が 1 回でも投与された患者集団
MITT 集団	本試験に登録され、治験薬が 1 回でも投与され、1 度でも有効性の効果判定が実施された患者集団
安全性解析対象集団	本試験に登録され、治験薬が 1 回でも投与された患者集団

ITT = intent-to-treat；MITT = modified intent-to-treat

Table 6:　解析対象集団の内訳［NHL-001 試験］

解析対象集団	全体	SLL 患者	FL 患者
登録患者	43	18	22
ITT 集団	43 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)
MITT 集団	35 (81.4)	13 (72.2)	20 (90.9)
安全性解析対象集団	43 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MITT = modified intent-to-treat；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3

4.2.5.　患者背景

ITT 集団の患者背景及びベースライン時の疾患特性を Table 7 に示す。

ITT 集団全体（43 名）での年齢の中央値（範囲）は 63 歳（42～89 歳）で、半数以上が 65 歳未満であった。性別では男性が多く（60.5%）、人種ではほとんどが白人（86.0%）であった。

ITT 集団全体（43 名）でのベースライン時の非ホジキンリンパ腫（NHL）のステージは半数以上がステージ IV（58.1%）であり、米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status はほとんどが 0（62.8%）又は 1（27.9%）であった。また、NHL の罹病期間の中央値（範囲）は 4.4 年（0.4～23.7 年）で、過去の全身治療歴数の中央値（範囲）は 3（1～17）であった。

Table 7:　患者背景及びベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［NHL-001 試験］

	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
年齢 (歳)			
平均値	64.6	65.8	63.2
標準偏差	10.95	8.91	11.24
中央値	63.0	65.0	61.5
最小値、最大値	42.0, 89.0	55.0, 89.0	46.0, 87.0
年齢分布、n (%)			
< 65 歳	24 (55.8)	9 (50.0)	14 (63.6)
65～75 歳	10 (23.3)	7 (38.9)	3 (13.6)
> 75 歳	9 (20.9)	2 (11.1)	5 (22.7)
性別、n (%)			
男性	26 (60.5)	11 (61.1)	14 (63.6)
女性	17 (39.5)	7 (38.9)	8 (36.4)
人種、n (%)			
白人	37 (86.0)	15 (83.3)	21 (95.5)
黒人	4 (9.3)	3 (16.7)	0 (0.0)

	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
ヒスパニック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人／太平洋諸島島民	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
NHL 分類、n (%)			
FL（Grade 1 又は 2）	22 (51.2)	0 (0.0)	22 (100.0)
SLL	18 (41.9)	18 (100.0)	0 (0.0)
NMZL	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
MALT リンパ腫	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
NHL 罹病期間 (年)			
平均値	5.6	4.8	5.3
標準偏差	4.38	3.51	3.44
中央値	4.4	4.1	4.4
最小値、最大値	0.4, 23.7	0.4, 15.8	0.8, 14.2
ベースライン時の NHL ステージ、n (%)			
I	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
II	11 (25.6)	3 (16.7)	6 (27.3)
III	6 (14.0)	2 (11.1)	4 (18.2)
IV	25 (58.1)	12 (66.7)	12 (54.5)
国際予後指標、n (%)			
Low（0 又は 1）	14 (32.6)	4 (22.2)	8 (36.4)
Low/Intermediate（2）	15 (34.9)	5 (27.8)	10 (45.5)
High/Intermediate（3）	6 (14.0)	3 (16.7)	2 (9.1)
High（4 又は 5）	8 (18.6)	6 (33.3)	2 (9.1)
ECOG PS [a]、n (%)			
0	27 (62.8)	11 (61.1)	14 (63.6)
1	12 (27.9)	6 (33.3)	6 (27.3)
2	4 (9.3)	1 (5.6)	2 (9.1)
リンパ節外部位病変数、n (%)			
なし	24 (55.8)	7 (38.9)	15 (68.2)
1	8 (18.6)	4 (22.2)	3 (13.6)
2 以上	11 (25.6)	7 (38.9)	4 (18.2)
最大単一病変の直径、n (%)			
> 5 cm	19 (44.2)	11 (61.1)	7 (31.8)
≤ 5 cm	24 (55.8)	7 (38.9)	15 (68.2)
両側性腫瘍の組織量 (cm^2)			
平均値	62.8	100.4	34.7
標準偏差	82.01	114.54	24.43
中央値	32.0	59.0	25.2
最小値、最大値	4.5, 442.8	4.5, 442.8	8.2, 90.3
両側性腫瘍の組織量グループ、n (%)			
< 50 cm^2	26 (60.5)	8 (44.4)	16 (72.7)
≥ 50 cm^2	17 (39.5)	10 (55.6)	6 (27.3)
LDH 上昇 [b]、n (%)			
あり	16 (37.2)	9 (50.0)	6 (27.3)
なし	27 (62.8)	9 (50.0)	16 (72.7)
リンパ球絶対数、n (%)			
> 0.6 10^9/L	38 (88.4)	18 (100.0)	17 (77.3)
≤ 0.6 10^9/L	5 (11.6)	0 (0.0)	5 (22.7)

	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
幹細胞治療歴、n (%)			
あり	6 (14.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
なし	37 (86.0)	18 (100.0)	16 (72.7)
過去の全身治療歴数			
平均値	3.9	4.4	3.5
標準偏差	3.14	3.88	2.56
中央値	3.0	3.0	3.0
最小値、最大値	1.0, 17.0	1.0, 17.0	1.0, 11.0
最後のリツキシマブ療法に対する反応性、n (%)			
難治（奏効なし又は 6 ヵ月未満の奏効反応）	26 (60.5)	12 (66.7)	13 (59.1)
再発（6 ヵ月を超える奏効反応）	10 (23.3)	3 (16.7)	5 (22.7)
不明	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
該当せず	4 (9.3)	1 (5.6)	3 (13.6)
直近の治療からの期間 (ヵ月)			
平均値	14.4	10.5	17.0
標準偏差	21.50	23.27	21.42
中央値	6.3	3.1	10.4
最小値、最大値	1.0, 100.7	1.0, 100.7	1.2, 95.6
直近の治療に対する反応性、n (%)			
難治（PD 又は SD）	19 (44.2)	10 (55.6)	8 (36.4)
非難治	19 (44.2)	6 (33.3)	12 (54.5)
不明	5 (11.6)	2 (11.1)	2 (9.1)
直近の化学療法に対する反応性、n (%)			
難治（PD 又は SD）	16 (37.2)	7 (38.9)	8 (36.4)
非難治	21 (48.8)	7 (38.9)	12 (54.5)
不明	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
該当せず	5 (11.6)	3 (16.7)	2 (9.1)
過去の治療法の種類、n (%)			
アントラサイクリン及びその関連薬剤	19 (44.2)	5 (27.8)	13 (59.1)
アルキル化剤	35 (81.4)	13 (72.2)	19 (86.4)
植物性アルカロイド	25 (58.1)	8 (44.4)	15 (68.2)
リツキシマブ	39 (90.7)	17 (94.4)	19 (86.4)
上記 4 種のうち 2 種以上	33 (76.7)	13 (72.2)	17 (77.3)
上記 4 種のうち 3 種以上	25 (58.1)	8 (44.4)	15 (68.2)
上記全 4 種	18 (41.9)	5 (27.8)	12 (54.5)
幹細胞移植	6 (14.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
リツキシマブ最終投与からレナリドミド初回投与までの期間、n (%)			
≥ 230 日 [c]	31 (72.1)	10 (55.6)	18 (81.8)
< 230 日	12 (27.9)	8 (44.4)	4 (18.2)

ECOG PS = 米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status；FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；LDH = 乳酸脱水素酵素；MALT = 粘膜関連リンパ組織型；NHL = 非ホジキンリンパ腫；NMZL = 節性辺縁帯リンパ腫；PD = 病勢進行；SD =病勢安定；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] ECOG PS：0 = 制限を受けることなく行動できる（Karnofsky Performance Status：90～100 点）；1 = 行動に制限があるが、歩行及び軽労働はできる（Karnofsky Performance Status：70～80 点）；2 = 歩行及び身の回りのことはできるが、労働はできない（Karnofsky Performance Status：50～60 点）

[b] 各施設の正常範囲で判定

[c] リツキシマブ投与歴のない患者を含む

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2, Table 14.1.5.3

4.2.6. 有効性の結果

有効性の主解析は ITT 集団を対象に実施した。

4.2.6.1. 全奏効割合（主要評価項目）

ITT 集団での最良治療効果に基づく全奏効割合（治験責任医師判定）を Table 8 に示す。全奏効割合は「1999 年版国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC 1999）による判定で部分寛解（PR）以上の奏効（完全寛解［CR］、未確定完全寛解［CRu］又は PR）を示した患者の割合」とした。また、参考として MITT 集団での結果も併せて示す。

ITT 集団全体 43 名中、10 名が PR 以上の奏効を示し（CR：2 名、CRu：1 名、PR：7 名）、その全奏効割合［95%信頼区間］は 23.3%［11.8%～38.6%］であった。また、原疾患別で PR 以上の奏効を示したのは SLL 患者 18 名中 4 名（CRu：1 名、PR：3 名）、FL 患者 22 名中 6 名（CR：2 名、PR：4 名）であり、その全奏効割合［95%信頼区間］はそれぞれ 22.2%［6.4%～47.6%］及び 27.3%［10.7%～50.2%］であった。なお、辺縁帯リンパ腫患者 3 名中（NMZL 患者 2 名及び MALT リンパ腫患者 1 名）、評価された 2 名の最良治療効果はいずれも病勢安定（SD）であった。

MITT 集団では、35 名中 10 名が PR 以上の奏効を示し（CR：2 名、CRu：1 名、PR：7 名）、その全奏効割合［95%信頼区間］は 28.6%［14.6%～46.3%］であった。また、MITT 集団の原疾患別で PR 以上の奏効を示したのは SLL 患者 13 名中 4 名（CRu：1 名、PR：3 名）、FL 患者 20 名中 6 名（CR：2 名、PR：4 名）であり、その全奏効割合［95%信頼区間］はそれぞれ 30.8%［9.1%～61.4%］及び 30.0%［11.9%～54.3%］であった。

Table 8: 最良治療効果に基づく全奏効割合（治験責任医師判定、ITT 集団及び MITT 集団）［NHL-001 試験］

	ITT 集団			MITT 集団		
	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)	全体 (N = 35)	SLL 患者 (N = 13)	FL 患者 (N = 20)
最良治療効果[a]の分布、n (%)						
完全寛解 (CR)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (10.0)
未確定完全寛解 (CRu)	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0 (0.0)
部分寛解 (PR)	7 (16.3)	3 (16.7)	4 (18.2)	7 (20.0)	3 (23.1)	4 (20.0)
病勢安定 (SD)	16 (37.2)	7 (38.9)	7 (31.8)	16 (45.7)	7 (53.8)	7 (35.0)
病勢進行 (PD)	9 (20.9)	2 (11.1)	7 (31.8)	9 (25.7)	2 (15.4)	7 (35.0)
評価なし	8 (18.6)	5 (27.8)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全奏効割合 (CR + CRu + PR)、n (%)［95%信頼区間］	10 (23.3) [11.8, 38.6]	4 (22.2) [6.4, 47.6]	6 (27.3) [10.7, 50.2]	10 (28.6) [14.6, 46.3]	4 (30.8) [9.1, 61.4]	6 (30.0) [11.9, 54.3]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；MITT = modified intent-to-treat；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] 治療期の最良治療効果
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.8.1, Table 14.2.8.2, Table 14.2.8.3

4.2.6.2. 副次評価項目

4.2.6.2.1. 病勢コントロール割合

病勢コントロール割合は「IWGRC で CR、CRu、PR 又は SD を示した患者の割合」と定義した。

ITT 集団全体（43 名）での病勢コントロール割合（治験責任医師判定）は 60.5%（26 名）であった。また、原疾患別の病勢コントロール割合は、SLL 患者（18 名）では 61.1%（11 名）、FL 患者（22 名）では 59.1%（13 名）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3）。

4.2.6.2.2. 奏効持続期間

ITT 集団で PR 以上の奏効を示した患者を対象とした Kaplan-Meier 法による奏効持続期間を Table 9 に示す。奏効持続期間は「PR 以上の奏効反応の起点から病勢進行（PD）又は NHL による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義した。

ITT 集団全体で、PR 以上の奏効を示した患者（10 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］は［15.5 ヵ月～推定不可（NE）］であった。また、原疾患別の奏効持続期間の中央値でも、SLL 患者（4 名）、FL 患者（6 名）ともにまだ得られておらず、その［95%信頼区間］はそれぞれ［15.5 ヵ月～NE］、［14.2 ヵ月～NE］であった。

Table 9: 奏効持続期間（ITT 集団）［NHL-001 試験］

	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
奏効持続期間 (CR + CRu + PR) (ヵ月)			
評価患者数	10	4	6
中央値 [a]	NR	NR	NR
最小値、最大値	8.5, 28.2	15.1, 23.0	8.5, 28.2
［95%信頼区間］	[15.5, NE]	[15.5, NE]	[14.2, NE]
病勢コントロール持続期間 (CR + CRu + PR + SD) (ヵ月)			
評価患者数	26	11	13
平均値	10.8	11.7	9.9
標準偏差	9.18	8.90	9.63
中央値 [a]	14.2	17.3	8.5
最小値、最大値	0.5, 30.1	0.5, 25.2	1.2, 30.1
［95%信頼区間］	[5.1, NE]	[6.9, NE]	[2.6, NE]
完全奏効持続期間 (CR + CRu) (ヵ月)			
評価患者数	3	1	2
中央値 [a]	NR	NR	NR
最小値、最大値	16.5, 22.4	18.0, 18.0	16.5, 22.4
［95%信頼区間］	NE	NE	NE
部分寛解持続期間 (PR) (ヵ月)			
評価患者数	7	3	4
中央値 [a]	NR	NR	NR
最小値、最大値	8.5, 28.2	15.1, 23.0	8.5, 28.2
［95%信頼区間］	[14.2, NE]	[15.5, NE]	[8.5, NE]

CR = 完全寛解；CRu = 未確定完全寛解；FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；NE = 推定不可；NR = 未到達；PR = 部分寛解；SD = 病勢安定；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] Kaplan-Meier 法を用いて推定

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.3.3

4.2.6.2.3. 無増悪生存期間

ITT 集団での無増悪生存期間（PFS）を Table 10 に示す。PFS は「治験薬投与開始から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間」と定義した。

ITT 集団全体では、最終観察時点で 43 名中 29 名（67.4%）にイベント（PD 又は死亡）が発生した。全体での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 4.4 ヵ月［2.5～10.4 ヵ月］であった。

また、原疾患別では、最終観察時点で SLL 患者 18 名中 12 名（66.7%）、FL 患者 22 名中 16 名（72.7%）にイベント（PD 又は死亡）が発生し、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は SLL 患者で 6.9 ヵ月［2.1～19.1 ヵ月］、FL 患者で 4.4 ヵ月［2.5～10.4 ヵ月］であった。

Table 10: 無増悪生存期間（ITT 集団）［NHL-001 試験］

		全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
イベント発生、n (%)		29 (67.4)	12 (66.7)	16 (72.7)
評価打ち切り、n (%)		14 (32.6)	6 (33.3)	6 (27.3)
PFS（ヵ月）	中央値 [a]	4.4	6.9	4.4
	［95%信頼区間］	[2.5, 10.4]	[2.1, 19.1]	[2.5, 10.4]

FL = 濾胞性リンパ腫；ITT = intent-to-treat；PFS = 無増悪生存期間；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] Kaplan-Meier 法を用いて推定
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.5.3

4.2.6.3. 有効性の結論

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有効性を検討した。

主要評価項目である ITT 集団での全奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）は 23.3%（10/43 名）であった。また、原疾患別の全奏効割合は SLL 患者で 22.2%（4/18 名）、FL 患者で 27.3%（6/22 名）であり、辺縁帯リンパ腫患者では奏効は認められなかった（0/3 名）。

副次評価項目である病勢コントロール割合（SD 以上の奏効を示した患者の割合）は ITT 集団で 60.5%（26/43 名）であった。また、PR 以上の奏効を示した患者では、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］は［15.5 ヵ月～NE］であり、その奏効は持続的であることが示された。さらに、ITT 集団での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 4.4 ヵ月［2.5～10.4 ヵ月］であった。

以上、再発又は難治性の iNHL 患者に対し、レナリドミドを単独で経口投与したとき、持続的な奏効が認められた。

4.2.7. 安全性の結果

安全性解析対象集団は治験薬が投与された全患者 43 名とした。

4.2.7.1. 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を Table 11 に示す。

安全性解析対象集団全体（43 名）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 3.6 ヵ月（0.1～13.8 ヵ月）であり、治験薬の 1 日平均投与量の中央値（範囲）は全体で 18.7 mg（8.0～25.0 mg）であった。

Table 11: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

		全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
治験薬投与期間 (ヵ月) [a]	平均値	5.1	4.9	5.3
	標準偏差	4.66	4.91	4.51
	中央値	3.6	2.9	3.8
	最小値、最大値	0.1, 13.8	0.1, 12.6	0.1, 13.8
1 日平均投与量 (mg) [b]	平均値	18.0	17.8	17.8
	標準偏差	5.14	6.17	4.43
	中央値	18.7	18.2	18.8
	最小値、最大値	8.0, 25.0	8.4, 25.0	8.0, 25.0

FL = 濾胞性リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] 治験薬投与期間（ヵ月） = （治験薬投与最終日 – 治験薬投与開始日 + 1）/ 30.4167

[b] 1 日平均投与量 = 各患者の 1 日平均投与量に基づき算出。治験薬投与開始日から投与最終日までの間で投与しなかった日の投与量は 0 mg とした。1 サイクル 28 日間で治験薬 25 mg を 21 日間投与した場合、当該患者の 1 日平均投与量は 18.75 mg。

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.1.3

4.2.7.1.1. 有害事象による治験薬の減量又は休薬

安全性解析対象集団での有害事象による治験薬の減量又は休薬の状況を Table 12 に示す。

有害事象による治験薬の減量又は休薬は安全性解析対象集団 43 名中 29 名（67.4%）に認められ、最初の減量又は休薬までの期間の中央値（範囲）は 29 日（2～282 日）であった。

Table 12: 有害事象による治験薬の減量又は休薬（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

		全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
有害事象による減量又は休薬、n (%)	あり	29 (67.4)	16 (88.9)	12 (54.5)
	なし	14 (32.6)	2 (11.1)	10 (45.5)
有害事象による 1 回目の減量又は休薬までの期間 (日) [a]	評価患者数	29	16	12
	平均値	52.1	33.8	73.7
	標準偏差	63.13	34.23	86.34
	中央値	29.0	17.0	31.0
	最小値、最大値	2.0, 282.0	2.0, 113.0	2.0, 282.0
有害事象による 1 回目の休薬の期間 (日) [b]	評価患者数	18	8	10
	平均値	10.2	9.4	10.8
	標準偏差	6.71	7.60	6.25
	中央値	9.0	6.5	10.5
	最小値、最大値	2.0, 24.0	2.0, 21.0	4.0, 24.0
有害事象による 2 回目の減量又は休薬、n (%)	あり	17 (39.5)	8 (44.4)	9 (40.9)
	なし	26 (60.5)	10 (55.6)	13 (59.1)

		全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
1 回目から 2 回目の減量又は休薬までの期間 (日) [c]	評価患者数	17	8	9
	平均値	53.9	38.3	67.8
	標準偏差	62.18	23.02	82.50
	中央値	35.0	35.0	32.0
	最小値、最大値	6.0, 254.0	12.0, 85.0	6.0, 254.0
有害事象による 2 回目の休薬の期間 (日) [b]	評価患者数	13	7	6
	平均値	11.1	12.3	9.7
	標準偏差	7.23	7.39	7.45
	中央値	7.0	15.0	6.5
	最小値、最大値	2.0, 20.0	3.0, 20.0	2.0, 20.0
減量の回数、n (%)	1 回	6 (14.0)	3 (16.7)	2 (9.1)
	2 回	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
	3 回	6 (14.0)	4 (22.2)	2 (9.1)
	4 回	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] 治験薬投与開始から最初の減量又は休薬の開始日までの期間。21 日投与/28 日サイクルが完了し、有害事象のために新しいサイクルの開始を遅延した場合の休薬開始日は新しいサイクルの元々の開始予定日（前のサイクルの最終投与日 + 8 日）。
[b] 休薬前のレジメンの最終投与から次のレジメンの投与開始までの期間（休薬の定義：投与記録上、投与されていない期間が 9 日を超えた場合又は 1 サイクルの投与期間が 21 日未満であった場合）
[c] 最初の減量又は休薬開始から 2 回目の減量又は休薬開始までの期間
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.2.3

4.2.7.2. 有害事象の概要

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況の概要を Table 13 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 42 名（97.7%）に発現した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 37 名（86.0%）、グレード 3 以上の有害事象は 27 名（62.8%）、重篤な有害事象は 18 名（41.9%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 名（20.9%）に認められた。

Table 13: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

有害事象の分類 [a] n (%)	全体 (N = 43)	SLL 患者 (N = 18)	FL 患者 (N = 22)
有害事象	42 (97.7)	18 (100.0)	21 (95.5)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (86.0)	17 (94.4)	18 (81.8)
NCI CTCAE グレード 3 以上の有害事象	27 (62.8)	15 (83.3)	11 (50.0)
治験薬との関連性が否定できない NCI CTCAE グレード 3 以上の有害事象	24 (55.8)	15 (83.3)	8 (36.4)
重篤な有害事象	18 (41.9)	9 (50.0)	8 (36.4)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	10 (23.3)	5 (27.8)	4 (18.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (20.9) [b]	8 (44.4) [b]	1 (4.5)
治験薬との関連性が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (11.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
治験薬の減薬又は休薬に至った有害事象	27 (62.8)	14 (77.8)	12 (54.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] 各カテゴリー中、同一有害事象（MedDRA の基本語）が同一患者に複数回発現した場合は 1 としてカウントした。
[b] グレード 3 のリンパ球増加症 1 件を含む。通常、リンパ球増加症は当該原疾患では有害事象とされないが、患者は当該事象により治験薬の投与中止に至っており、誤って有害事象に含まれた。
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.2, Table 14.3.2.1.3

4.2.7.3. 有害事象

安全性解析対象集団でのすべての有害事象の発現状況を Table 14 に示す。有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の version 5.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて表示した。有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 42 名（97.7%）に発現した。

全体（43 名）で発現した SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は、「全身障害および投与局所様態」（30 名、69.8%）、「胃腸障害」（28 名、65.1%）、「血液およびリンパ系障害」（24 名、55.8%）であった。

また、全体（43 名）で発現した PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「疲労」（22 名、51.2%）、「好中球減少症」（19 名、44.2%）、「血小板減少症」（16 名、37.2%）、「下痢 NOS」（14 名、32.6%）、「便秘」（13 名、30.2%）、「白血球減少症 NOS」（10 名、23.3%）、「発疹 NOS」（10 名、23.3%）であった。

Table 14: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
有害事象	**42 (97.7)**	**18 (100.0)**	**21 (95.5)**
全身障害および投与局所様態	**30 (69.8)**	**14 (77.8)**	**14 (63.6)**
疲労	22 (51.2)	11 (61.1)	11 (50.0)
末梢性浮腫	5 (11.6)	2 (11.1)	2 (9.1)
発熱	5 (11.6)	3 (16.7)	2 (9.1)
無力症	4 (9.3)	2 (11.1)	2 (9.1)
疼痛 NOS	4 (9.3)	3 (16.7)	0 (0.0)
悪寒	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
胸部不快感	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胸痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
倦怠感	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
浮腫 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**28 (65.1)**	**11 (61.1)**	**16 (72.7)**
下痢 NOS	14 (32.6)	5 (27.8)	9 (40.9)
便秘	13 (30.2)	5 (27.8)	7 (31.8)
悪心	8 (18.6)	1 (5.6)	6 (27.3)
腹痛 NOS	7 (16.3)	2 (11.1)	4 (18.2)
嘔吐 NOS	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
腹部不快感	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
鼓腸	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸管閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃食道逆流性疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腸管癒	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
軟便	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
小腸閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血液およびリンパ系障害	**24 (55.8)**	**15 (83.3)**	**8 (36.4)**
好中球減少症	19 (44.2)	11 (61.1)	7 (31.8)
血小板減少症	16 (37.2)	10 (55.6)	6 (27.3)
白血球減少症 NOS	10 (23.3)	2 (11.1)	7 (31.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
貧血 NOS	8 (18.6)	5 (27.8)	3 (13.6)
発熱性好中球減少症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	**18 (41.9)**	**11 (61.1)**	**6 (27.3)**
ヘモグロビン減少	8 (18.6)	6 (33.3)	2 (9.1)
好中球数減少	8 (18.6)	6 (33.3)	2 (9.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (11.6)	3 (16.7)	1 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	4 (9.3)	2 (11.1)	1 (4.5)
白血球数減少	4 (9.3)	2 (11.1)	2 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
血小板数減少	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
血中ビリルビン増加	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
血中カルシウム減少	2 (4.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
体重減少	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
血中アルブミン減少	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
最低血圧低下	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
心雑音 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
INR 増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18 (41.9)**	**6 (33.3)**	**11 (50.0)**
咳嗽	8 (18.6)	3 (16.7)	5 (22.7)
咽頭炎	5 (11.6)	2 (11.1)	3 (13.6)
呼吸困難 NOS	3 (7.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
気管支炎 NOS	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
労作性呼吸困難	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
鼻閉	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
鼻咽頭炎	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
慢性閉塞性気道疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
喀血	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔分泌過多	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
咽頭紅斑	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
咽喉頭疼痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肺塞栓症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	**18 (41.9)**	**6 (33.3)**	**10 (45.5)**
発疹 NOS	10 (23.3)	2 (11.1)	6 (27.3)
そう痒症	5 (11.6)	2 (11.1)	3 (13.6)
寝汗	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
多汗	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
皮膚炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
そう痒性皮疹	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	**17 (39.5)**	**6 (33.3)**	**10 (45.5)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
関節痛	7 (16.3)	4 (22.2)	2 (9.1)
筋痙攣	5 (11.6)	1 (5.6)	4 (18.2)
背部痛	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
筋骨格硬直	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
筋痛	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
関節炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
骨痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
骨粗鬆症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
四肢痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	**13 (30.2)**	**5 (27.8)**	**7 (31.8)**
感染 NOS	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
肺炎 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎 NOS	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
上気道感染 NOS	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
カンジダ感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
クロストリジウム感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
帯状疱疹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肺感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
尿路感染 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**13 (30.2)**	**7 (38.9)**	**5 (22.7)**
頭痛	4 (9.3)	1 (5.6)	3 (13.6)
感覚減退	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
末梢性感覚ニューロパシー	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
無動（症）	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
味覚異常	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
ニューロパシーNOS	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
口の錯感覚	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパシー	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**12 (27.9)**	**8 (44.4)**	**4 (18.2)**
高血糖 NOS	5 (11.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
高カリウム血症	3 (7.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
食欲不振	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
脱水	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
低カルシウム血症	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
低マグネシウム血症	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
低血糖症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
低蛋白血症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
精神障害	**8 (18.6)**	**4 (22.2)**	**4 (18.2)**
不眠症	6 (14.0)	3 (16.7)	3 (13.6)
不安	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
うつ病	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
精神状態変化	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼障害	**6 (14.0)**	**2 (11.1)**	**3 (13.6)**
眼の異常感	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
後天性涙道狭窄	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
眼球腫脹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
流涙増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (11.6)**	**3 (16.7)**	**2 (9.1)**
腫瘍フレア	4 (9.3)	3 (16.7)	1 (4.5)
リンパ腫 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血管障害	**4 (9.3)**	**1 (5.6)**	**3 (13.6)**
ほてり NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
低血圧 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
静脈炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
表在性静脈炎	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
内分泌障害	**3 (7.0)**	**0 (0.0)**	**3 (13.6)**
甲状腺機能亢進症	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
後天性甲状腺機能低下症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
心臓障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
徐脈 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**1 (4.5)**
肝機能異常 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
高ビリルビン血症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (4.7)**	**0 (0.0)**	**2 (9.1)**
腎結石症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
急性腎不全	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
耳および迷路障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
回転性眩暈	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
薬物過敏症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
過敏症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
剥離 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
骨盤痛 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；INR = 国際標準比；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.2.2, Table 14.3.2.2.3

4.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

安全性解析対象集団での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 15 に示す。治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 37 名（86.0%）に発現した。

全体（43 名）で発現した SOC 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 50%以上）は、「胃腸障害」（25 名、58.1%）及び「血液およびリンパ系障害」（24 名、55.8%）であった。

また、全体（43 名）で発現した 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 20%以上）は、「好中球減少症」（19 名、44.2%）、「血小板減少症」（15 名、34.9%）、「疲労」（15 名、34.9%）、「下痢 NOS」（12 名、27.9%）、「白血球減少症 NOS」（10 名、23.3%）及び「便秘」（9 名、20.9%）であった。

Table 15: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**37 (86.0)**	**17 (94.4)**	**18 (81.8)**
胃腸障害	**25 (58.1)**	**10 (55.6)**	**14 (63.6)**
下痢 NOS	12 (27.9)	5 (27.8)	7 (31.8)
便秘	9 (20.9)	2 (11.1)	6 (27.3)
悪心	5 (11.6)	1 (5.6)	4 (18.2)
腹痛 NOS	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
胃食道逆流性疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
軟便	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
嘔吐 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血液およびリンパ系障害	**24 (55.8)**	**15 (83.3)**	**8 (36.4)**
好中球減少症	19 (44.2)	11 (61.1)	7 (31.8)
血小板減少症	15 (34.9)	9 (50.0)	6 (27.3)
白血球減少症 NOS	10 (23.3)	2 (11.1)	7 (31.8)
貧血 NOS	8 (18.6)	5 (27.8)	3 (13.6)
発熱性好中球減少症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
リンパ節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	**17 (39.5)**	**8 (44.4)**	**9 (40.9)**
疲労	15 (34.9)	7 (38.9)	8 (36.4)
発熱	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
疼痛 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
悪寒	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
無力症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
倦怠感	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	**13 (30.2)**	**9 (50.0)**	**4 (18.2)**
ヘモグロビン減少	7 (16.3)	5 (27.8)	2 (9.1)
好中球数減少	7 (16.3)	5 (27.8)	2 (9.1)
白血球数減少	4 (9.3)	2 (11.1)	2 (9.1)
血中クレアチニン増加	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
血小板数減少	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中ビリルビン増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
INR 増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	**10 (23.3)**	**2 (11.1)**	**6 (27.3)**
発疹 NOS	7 (16.3)	1 (5.6)	4 (18.2)
そう痒症	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
皮膚炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
顔面腫脹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (20.9)**	**3 (16.7)**	**6 (27.3)**
咳嗽	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
呼吸困難 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
労作性呼吸困難	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
鼻閉	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
咽喉頭疼痛	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肺塞栓症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
神経系障害	**6 (14.0)**	**2 (11.1)**	**3 (13.6)**
頭痛	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
感覚減退	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
味覚異常	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
ニューロパシーNOS	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパシー	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**4 (9.3)**	**2 (11.1)**	**2 (9.1)**
副鼻腔炎 NOS	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (9.3)**	**3 (16.7)**	**1 (4.5)**
関節痛	3 (7.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
筋痛	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
骨痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋痙攣	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (9.3)**	**3 (16.7)**	**1 (4.5)**
腫瘍フレア	4 (9.3)	3 (16.7)	1 (4.5)
内分泌障害	**3 (7.0)**	**0 (0.0)**	**3 (13.6)**
甲状腺機能亢進症	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
後天性甲状腺機能低下症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
眼障害	**2 (4.7)**	**0 (0.0)**	**2 (9.1)**
眼の異常感	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
眼球腫脹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**1 (4.5)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
食欲不振	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
高血糖 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
血管障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**1 (4.5)**
ほてり NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
静脈炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
心臓障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
徐脈 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
回転性眩暈	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肝胆道系障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
肝機能異常 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
薬物過敏症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
過敏症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
精神障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
不眠症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；INR = 国際標準比；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.2, Table 14.3.2.4.3

4.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象

安全性解析対象集団でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況を Table 16 に示す。グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 27 名（62.8%）に発現した。

全体（43 名）で発現した SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（19 名、44.2%）及び「臨床検査」（7 名、16.3%）であった。

また、全体（43 名）で発現した PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、「好中球減少症」（16 名、37.2%）、「血小板減少症」（8 名、18.6%）、「好中球数減少」（6 名、14.0%）、「貧血 NOS」（3 名、7.0%）及び「白血球減少症 NOS」（3 名、7.0%）であった。

Table 16: すべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
グレード 3[b] 以上の有害事象	**27 (62.8)**	**15 (83.3)**	**11 (50.0)**
血液およびリンパ系障害	**19 (44.2)**	**13 (72.2)**	**6 (27.3)**
好中球減少症	16 (37.2)	11 (61.1)	5 (22.7)
血小板減少症	8 (18.6)	5 (27.8)	3 (13.6)
貧血 NOS	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
白血球減少症 NOS	3 (7.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
発熱性好中球減少症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
汎血球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	**7 (16.3)**	**4 (22.2)**	**3 (13.6)**
好中球数減少	6 (14.0)	4 (22.2)	2 (9.1)
ヘモグロビン減少	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
INR 増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球数減少	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**4 (9.3)**	**1 (5.6)**	**3 (13.6)**
腹痛 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
下痢 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸管閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腸管癒	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
小腸閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	**4 (9.3)**	**3 (16.7)**	**1 (4.5)**
肺炎 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
クロストリジウム感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (9.3)**	**2 (11.1)**	**2 (9.1)**
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
気管支炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
慢性閉塞性気道疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
呼吸困難 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
全身障害および投与局所様態	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**1 (4.5)**
無力症	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
疲労	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
発熱	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
無動（症）	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
心肺停止	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
脱水	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
関節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
リンパ腫 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
精神障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
うつ病	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎及び尿路障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
急性腎不全	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；INR = 国際標準比；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫

[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示

[b] 米国国立がん研究所共通毒性規準（NCI CTCAE）version 3.0

Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.1, Table 14.3.2.7.2, Table 14.3.2.7.3

4.2.7.6. 死亡

安全性解析対象集団での死亡した患者の一覧を Table 17 に、すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況を Table 18 に示す。

本試験で死亡は 43 名中 9 名（20.9%）に認められた。死因の内訳は「病勢進行」が 3 名、「敗血症」が 2 名、「胆嚢感染症」、「急性呼吸窮迫症候群」、「心肺停止」及び「クロストリジウム・ディフィシレ感染」が各 1 名であった。また、死因が「病勢進行」の 1 名及び「敗血症」の 1 名を除く 7 名は治験薬最終投与後 28 日以内に死亡した。

また、全体（43 名）でグレード 5 の有害事象が 6 名（14.0%）に発現した。PT 別のグレード 5 の有害事象はいずれも各 1 名での発現であった。

Table 17: 死亡一覧（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

患者番号	性別/年齢/人種	リンパ腫型	死因	投与期間（日）[a]	最終投与から死亡までの期間（日）[b]	治験薬との関連性
[redacted]	男性/7[redacted]歳/白人	NMZL	病勢進行	3	110	なし
	男性/5[redacted]歳/白人	SLL	病勢進行	4	3	なし
	女性/7[redacted]歳/白人	SLL	胆嚢感染症	73	2	なし
	女性/7[redacted]歳/白人	FL	病勢進行	11	13	なし
	女性/5[redacted]歳/白人	SLL	急性呼吸窮迫症候群	3	6	なし
	男性/7[redacted]歳/黒人	SLL	心肺停止	20	8	なし
	男性/7[redacted]歳/白人	SLL	敗血症	63	11	あり
	女性/8[redacted]歳/白人	SLL	敗血症	111	79	なし
	男性/6[redacted]歳/白人	FL	クロストリジウム・ディフィシレ感染	73	19	なし

FL = 濾胞性リンパ腫；NZML = 節性辺縁帯リンパ腫；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] 投与期間（日） = （治験薬の投与最終日 – 治験薬の投与開始日） + 1
[b] 最終投与から死亡までの期間 = （死亡日 – 治験薬の投与最終日） + 1
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2

Table 18: すべてのグレード 5 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
グレード 5[b] の有害事象	**6 (14.0)**	**4 (22.2)**	**2 (9.1)**
感染症および寄生虫症	**3 (7.0)**	**2 (11.1)**	**1 (4.5)**
クロストリジウム感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
心肺停止	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
リンパ腫 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1(4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)

FL = 濾胞性リンパ腫；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示
[b] 米国国立がん研究所共通毒性規準（NCI CTCAE）version 3.0
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1, Table 14.3.2.10.2, Table 14.3.2.10.3

4.2.7.7. 重篤な有害事象

安全性解析対象集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 19 に示す。重篤な有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 18 名（41.9%）に発現した。

PT 別の重篤な有害事象として、「無力症」、「疲労」、「発熱」、「腹痛 NOS」、「肺炎 NOS」が各 2 名（4.7%）で認められたほかは、いずれの事象もすべて 1 名（2.3%）のみでの発現であった。

Table 19: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
重篤な有害事象	**18 (41.9)**	**9 (50.0)**	**8 (36.4)**
全身障害および投与局所様態	**6 (14.0)**	**3 (16.7)**	**3 (13.6)**
無力症	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
疲労	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
発熱	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
胸部不快感	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
末梢性浮腫	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血液およびリンパ系障害	**5 (11.6)**	**4 (22.2)**	**1 (4.5)**
貧血 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	**5 (11.6)**	**2 (11.1)**	**3 (13.6)**
腹痛 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
便秘	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
下痢 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸管閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腸管癆	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
小腸閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	**4 (9.3)**	**3 (16.7)**	**1 (4.5)**
肺炎 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
クロストリジウム感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (9.3)**	**2 (11.1)**	**2 (9.1)**
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
慢性閉塞性気道疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
咳嗽	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸困難 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
神経系障害	**2 (4.7)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
傾眠	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
心肺停止	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
代謝および栄養障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
脱水	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
リンパ腫 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎および尿路障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
急性腎不全	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] MedDRA/J vesion 5.1 を用いて表示
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.12.1, Table 14.3.2.12.2, Table 14.3.2.12.3

4.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 20 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 9 名（20.9%）に発現した（誤って有害事象に含まれた「リンパ球増加症」の 1 名を含む）。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として、「血小板減少症」及び「腫瘍フレア」が各 2 名（4.7%）に認められたほかは、いずれの事象もすべて 1 名（2.3%）のみでの発現であった。

Table 20: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [b]	**9 (20.9)**	**8 (44.4)**	**1 (4.5)**
血液およびリンパ系障害	**4 (9.3)**	**4 (22.2)**	**0 (0.0)**
血小板減少症	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
貧血 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ球増加症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (7.0)**	**2 (11.1)**	**1 (4.5)**
腫瘍フレア	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
リンパ腫 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	**2 (4.7)**	**2 (11.1)**	**0 (0.0)**
感染 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
敗血症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
好中球数減少	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
関節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
傾眠	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
急性腎不全	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示
[b] グレード 3 のリンパ球増加症 1 件を含む。通常、リンパ球増加症は当該原疾患では有害事象とされないが、患者は当該事象により治験薬の投与中止に至っており、誤って有害事象に含まれた。
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.14.1, Table 14.3.2.14.2, Table 14.3.2.14.3

4.2.7.9. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

安全性解析対象集団での治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 21 に示す。治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 27 名（62.8%）に発現した。

全体（43 名）で発現した SOC 別の治験薬の減量又は休薬に至った主な有害事象は（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（14 名、32.6%）であった。

また、全体（43 名）で発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「好中球減少症」（9 名、20.9%）及び「血小板減少症」（6 名、14.0%）であった。

Table 21: 治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象	**27 (62.8)**	**14 (77.8)**	**12 (54.5)**
血液およびリンパ系障害	**14 (32.6)**	**9 (50.0)**	**5 (22.7)**
好中球減少症	9 (20.9)	6 (33.3)	3 (13.6)
血小板減少症	6 (14.0)	3 (16.7)	3 (13.6)
貧血 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
白血球減少症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	**7 (16.3)**	**3 (16.7)**	**4 (18.2)**
疲労	4 (9.3)	2 (11.1)	2 (9.1)
発熱	2 (4.7)	1 (5.6)	1 (4.5)
無力症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胸部不快感	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
悪寒	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸障害	**6 (14.0)**	**2 (11.1)**	**4 (18.2)**
腹痛 NOS	2 (4.7)	2 (11.1)	0 (0.0)
下痢 NOS	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
便秘	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸管閉塞 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
腸管癆	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
臨床検査	**4 (9.3)**	**2 (11.1)**	**2 (9.1)**
好中球数減少	3 (7.0)	2 (11.1)	1 (4.5)
INR 増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	**3 (7.0)**	**1 (5.6)**	**2 (9.1)**
クロストリジウム感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肺感染 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
肺炎 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (7.0)**	**1 (5.6)**	**2 (9.1)**

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）[a]	全体 (N = 43) n (%)	SLL 患者 (N = 18) n (%)	FL 患者 (N = 22) n (%)
慢性閉塞性気道疾患	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
咳嗽	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血管障害	**2 (4.7)**	**0 (0.0)**	**2 (9.1)**
低血圧 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
静脈炎 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
薬物過敏症	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
過敏症 NOS	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
腫瘍フレア	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
一過性脳虚血発作	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	**1 (2.3)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
精神状態変化	1 (2.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (2.3)**	**0 (0.0)**	**1 (4.5)**
発疹 NOS	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)

FL = 濾胞性リンパ腫；INR = 国際標準比；NOS = 他に特定されない；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
[a] MedDRA/J version 5.1 を用いて表示
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.15.1, Table 14.3.2.15.2, Table 14.3.2.15.3

4.2.7.10. 臨床検査

4.2.7.10.1. 血液学的検査

安全性解析対象集団での血液学的検査値のグレードのシフト状況（ベースラインのグレードから治験薬投与開始後のグレード 3 又は 4 へのシフト）を Table 22 に示す。各検査値のグレード判定には米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE） version 3.0 を用いた。

安全性解析対象集団（43 名）の血液学的検査値で、ベースライン時のグレード 0、1、2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 にシフトした患者は、好中球絶対数で 19 名、血小板数で 8 名、白血球数で 8 名、ヘモグロビン濃度で 6 名であった。

Table 22: 血液学的検査値の NCI CTCAE グレードのシフト状況（安全性解析対象集団）［NHL-001 試験］

パラメータ n (%)	ベースラインのグレード	全体 (N = 43)		SLL 患者 (N = 18)		FL 患者 (N = 22)	
		投与後の最悪グレード		投与後の最悪グレード		投与後の最悪グレード	
		グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
好中球絶対数	0	11 (25.6)	7 (16.3)	4 (22.2)	6 (33.3)	7 (31.8)	1 (4.5)
	1	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

パラメータ n (%)	ベースラインのグレード	全体 (N = 43)		SLL 患者 (N = 18)		FL 患者 (N = 22)	
		投与後の最悪グレード		投与後の最悪グレード		投与後の最悪グレード	
		グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン濃度	0	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	3 (7.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
	2	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
	3	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	4 (9.3)	2 (4.7)	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
	2	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数	0	3 (7.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
	1	4 (9.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	1 (2.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (9.1)

FL = 濾胞性リンパ腫；NCI CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
グレード判定には NCI CTCAE version 3.0 を用いた。ベースライン = 治験薬投与前の最終検査値
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-NHL-001 治験総括報告書 Table 14.3.3.1.1, Table 14.3.3.1.2, Table 14.3.3.1.3

4.2.7.10.2. 血液生化学的検査

安全性解析対象集団（43 名）の血液生化学的検査値で、ベースライン時のグレード 0、1、2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 にシフトした患者はほとんどみられず、血清マグネシウムで 3 名、血清カルシウムで 2 名、血糖で 2 名、総ビリルビンで 1 名、血清クレアチニンで 1 名、ナトリウムで 2 名、尿酸で 1 名であった。

4.2.7.10.3. 甲状腺検査

本試験では甲状腺検査値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

4.2.7.11. バイタルサイン

本試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍数）に大きな変化は認められなかった。

4.2.7.12. 安全性の結論

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を検討した。

有害事象は安全性解析対象集団 43 名中 42 名（97.7%）に発現し、主な有害事象は「疲労」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「下痢 NOS」、「便秘」、「白血球減少症 NOS」、「発疹 NOS」であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」、「血小板減少症」、「好中球数減少」、「貧血 NOS」、「白血球減少症 NOS」が発現し、主な重篤な有害事象として「無力症」、

「疲労」、「発熱」、「腹痛 NOS」、「肺炎 NOS」が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。

以上より、再発又は難治性の iNHL 患者に対するレナリドミド単独療法の安全性プロファイルは、他の血液がん（多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群など）でのレナリドミドの安全性プロファイルと同様で、忍容可能な範囲内と考えられた。

4.3. 全体の結論

再発又は難治性の iNHL 患者にレナリドミドを単独で経口投与したとき、持続的な奏効が認められた。また、安全性プロファイルは、他の血液がん（多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群など）でのレナリドミドの安全性プロファイルと同様で、忍容可能な範囲内と考えられた。