2.7.6.2 A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies ［CA209001（MDX1106-01）］（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（CA209001 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies （治験実施計画書番号：MDX1106-01）
治験実施医療機関	[redacted] 他，計 4 施設
公表文献	Brahmer J, Drake C, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010; 28:3167-3175.
治験期間	治験開始日：2006 年 10 月 25 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主目的 1）特定のがん腫の患者に ONO-4538 を単回投与したときの安全性及び忍容性の評価．可能であれば MTD を決定する． 2）特定のがん腫の患者に ONO-4538 を単回投与したときの薬物動態プロファイルの検討及び ONO-4538 を反復投与したときの薬物動態プロファイルの探索的な検討 3）4 週間隔で ONO-4538 を 2 回投与したときの追加サイクルにおける安全性及び忍容性の評価 副次目的 1）ONO-4538 の宿主免疫反応（免疫原性）の評価 2）ONO-4538 の抗腫瘍活性の予備的評価 3）腫瘍抗原に対する体液性及び細胞性免疫反応及び一連の非腫瘍抗原に対するリコール反応に与える ONO-4538 の影響の予備的評価 これらの評価は，ONO-4538 と抗原に対する免疫反応の変化の用量反応関係の推定を含む． 4）ONO-4538 による治療の反応期間の特性評価
治験デザイン	非盲検，非対照，用量漸増，単回／反復投与，継続投与，長期観察
治験方法	本治験は病理学的に確定診断された再発又は難治性の非小細胞肺がん（NSCLC），大腸がん（CRC），悪性黒色腫（MEL），腎細胞がん（RCC）及び前立腺がん（PC）の患者を対象とした，ONO-4538 の安全性及び薬力学を検討する第 I 相非盲検用量漸増試験であった．本治験は，安全性と抗腫瘍活性（例，奏効率，無増悪生存期間［PFS］）のモニタリングを含む，単回投与期，反復投与期及び長期観察期の 3 パートで構成した．選択基準を満たした 6 名の被験者をそれぞれ ONO-4538 の 0.3，1，3，10 mg/kg の各用量群に組入れ，単回静脈内点滴投与した．治験実施計画書に規定した基準を満たす特定の被験者は反復投与期に移行可能とした．規定の治療後に反復投与期への移行基準を継続して満たすすべての被験者は長期観察期に移行可能とした． 単回投与期：ONO-4538 を最低用量である 0.3 mg/kg で投与するコホートから開始した．6 名の被験者に 6 分間かけて試験用量の 10%の ONO-4538 を単回投与し，1 時間の観察後，60 分間かけて試験用量の残りを投与した．コホートの移行基準は，当該 Step の 6 名の被験者の投与が終了し，少なくとも 29 日の間に用量制限毒性を認めた被験者が 6 名中 1 名以下である場合とした．用量制限毒性は，一般的に Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値異常の発現と ONO-4538 との因果関係を否定できない毒性と定義される．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	MTD は，DLT を認めた被験者が 6 名中 1 名以下の最大の投与量と定義した．用量漸増は最終コホート（10 mg/kg）まで，又は最大耐量が決まるまで行うこととした．用量漸増パート完了後に，15 名の被験者を最大耐量群又は忍容可能な最大投与量群に追加して組み入れた． 反復投与期：単回投与期終了後に，下記項目に該当しなかった被験者は ONO-4538 を 2 回投与する反復投与期に移行することを可能とした．反復投与期では，単回投与期の投与量で 4 週間隔を経て ONO-4538 を投与することとした． 1）がんが進行した（例：一過性の抗腫瘍反応や症状の改善などの臨床的な利点がない）． 2）Grade 3 以上の有害事象発現により ONO-4538 が忍容できない． 3）完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認された． 4）4 週間後の反復投与期の開始予定日までに免疫原性陽性のサンプルが入手できる． 被験者が次サイクルの投与時に反復投与期への移行基準を満たす場合，単回投与期で投与された用量と同量の ONO-4538 を投与する反復投与期を継続することとした．なお，ONO-4538 を投与後 1 時間は被験者を観察下におくこととした． 長期観察期：反復投与期で CR 又は PR と確定診断された被験者は長期観察期に組み入れ可能とした．被験者は最初の 2 カ月は月に 1 度，その後は 2 カ月に 1 度，安全性及び有効性を評価するため，がんの進行が認められるまで，又は 2 年間来院して検査を実施することとした．長期観察期の被験者は，病勢進行が認められた時点で，選択基準又は除外基準に照らして問題がなければ，治験薬の投与を再開できることとした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：39 名 解析時： 39 名（安全性及び薬物動態解析集団） 37 名（腫瘍評価集団） 8 名（PSA 評価集団） 12 名（反復投与評価集団）
対象	病理学的に確定診断された，再発又は治療抵抗性の非小細胞肺がん，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん又は前立腺がんの 18 歳以上の男女
選択基準	ONO-4538 又は以下の特定の薬剤投与前 28 日以内に行われる検査で下記の基準を満たす患者を選択する． 1）再発又は難治性の非小細胞肺がん，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん又は前立腺がんであることが組織診により確定診断された患者で代替可能な標準的治療法がない患者 2）化学療法又は免疫療法（がんワクチン，サイトカイン又は成長因子の投与を含む）の前治療が本治験の組み入れの 4 週間前までに完了しており，前治療で認められた有害な変化がすべてベースライン値に戻っている又は安定化している患者 3）治験薬投与前 4 週間以内に全身放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 2 週間以内に局所放射線療法を受けていない患者．また，治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウム，サマリウム）の投与を受けていない患者 4）治験薬投与 4 週間前までに前治療に関連する主要な手術が完了している患者 5）脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を認めない患者．若しくは臨床上及び X 線写真上安定しており 2 カ月以上ステロイド療法を受けていない患者 6）12 週間以上の生存が期待される患者 7）18 歳以上の患者 8）BMI が 18 以上 30 以下の患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	9）Performance Status が 0 又は 1 の患者 10）妊娠する可能性がある女性又はパートナーが妊娠可能な女性であり，性交渉を継続する男性の場合は，治験薬投与後少なくとも 70 日間の避妊を行うことができる患者 11）スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者 －白血球数が 2000/μL 以上 －好中球数が 1500/μL 以上 －血小板数が 100×10^3/μL 超 －ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 －クレアチニンが 2 mg/dL 以下 －AST が基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移がある患者は基準値上限の 5 倍以下） －ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満）
除外基準	治験薬投与前 28 日以内に実施されるスクリーニングで下記の基準を満たす患者は除外する． 1）他のモノクローナル抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者 2）他の悪性腫瘍の既往がある患者（適切に治療された基底細胞又は扁平上皮がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く） 3）自己免疫疾患の合併又は既往が確認されている患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患の既往がある患者（尋常性白斑の患者を除く） 4）抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体を用いた治療を受けたことがある患者 5）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性であり，治療を要する患者 6）健康状態により治験薬の投与が危険である，又は毒性測定や有害事象の解釈を不明瞭にすると治験責任医師が判断する患者 7）免疫抑制剤若しくは全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用を必要とする患者．全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用は組み入れの 4 週間前までに中止していなければならない．吸入又は鼻腔内副腎皮質ステロイドは患者が一定用量の投与を受けている場合は体内吸収量が極めて少なければ継続してもよい．非吸収性関節内ステロイド注射は使用可能 8）治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）を使用した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538（MDX-1106） ONO-4538 は 0.3，1，3 又は 10 mg/kg の用量で 60 分間かけて静脈内投与することとした． ロット番号：M48A-06-01FC
治療期間	単回投与期：ONO-4538 の単回投与後 12 週間の観察を行った． 反復投与期：単回投与期を終了し，反復投与期に移行できない基準に該当しない被験者は，反復投与期に移行し，単回投与期に投与された用量の ONO-4538 を 4 週間の間隔で 2 回投与した．被験者は，次サイクルの投与時に反復投与期への移行基準を満たす場合，反復投与期を継続することとした．
治療及び併用療法	ONO-4538 の個々の被験者への投与経験から判断し，必要であればジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンの予防的前投与は行ってもよいこととした．急性の重症の症状や遅発性の過敏反応に対して，気管支拡張剤，経口抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ステロイドを添付文書の用法・用量に従い投与してもよいこととした．
評価基準	有効性：本治験では有効性を副次的に評価した．有効性の主要評価項目は奏効率，前立腺がん患者では初回投与から 85 日目までの PSA 奏効率とした．奏効率は RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき判断した．フォローアップ評価は 2 カ月ごとに実施した．最良総合評価は CR，PR，SD 又は PD で判定した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	有効性の副次的評価項目は，最良総合効果，病勢制御率，24 週時点の病勢制御率，奏効までの期間，奏効期間，無増悪期間及び無増悪生存期間とした．前立腺がん患者に対する有効性の副次的評価項目は，PSA 奏効までの期間，PSA 奏効期間，PSA 制御，PSA 無増悪期間及び PSA 無増悪生存期間とした．PSA はベースライン値からの変化を分析した． 安全性：ONO-4538 の安全性は下記の項目を用いて評価した．有害事象，治療期間中又は治験薬の最終投与後 70 日以内に発現した治療関連有害事象，薬剤関連有害事象，免疫関連有害事象（治験薬の投与及び免疫現象に関連し，因果関係を否定できない有害事象），治験薬の投与反応の可能性があるあらゆる徴候及び症状（治療により発現した有害事象として報告されている），バイタルサイン，身体検査，心電図，Performance Status（ECOG）及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，免疫学的検査，免疫検査及び免疫原性） 免疫原性： 単回投与期：ONO-4538 に対する抗体反応について検討するため，治験薬投与前，57 日目及び 85 日目に血清検体を採取し評価した． 反復投与期：反復投与期の開始前 4 週間以内，85 日目及び反復投与期終了時に血清検体を採取し評価した． 長期観察期：長期観察期の開始時，85 日目及び長期観察期終了時に血清検体を採取し評価した． 免疫機能：腫瘍抗原（適用できる場合）及び一連のリコール非腫瘍抗原に対する体液性及び細胞性免疫反応における ONO-4538 の影響を評価した．これらの評価には，ONO-4538 と抗原に対する免疫反応の変化の用量反応関係を推定することも含むこととした．腫瘍組織が入手可能な部位であれば，治験の前後でリンパ組織への浸潤の程度も評価した．被験者が同意し，腫瘍組織を入手可能であれば，本治験に被験者が参加する前に腫瘍生検で採取したスライド及び組織の腫瘍マーカー及び炎症性浸潤を評価することとした．遅発性の過敏反応及びその測定値も分析することとした．プロトコールに規定された時点で，破傷風及びカンジダ抗原に対する定量的な遅発性の過敏反応の皮膚検査を実施し評価した．本手順では，各治験実施施設で 48 時間後に硬結をキャリパーで測定した． 薬物動態：ONO-4538 の薬物動態は単回投与期で得られた血清中 ONO-4538 濃度を用いて検討した．薬物動態パラメータとして AUClast，AUCinf，AUC14day，AUC21day，Cmax，Tmax，T1/2，CL 及び Vz を評価した．CL，Vz，AUC14day 及び AUC21day は事後的に計算した（治験実施計画書に記載なし）． 単回投与期：血清中 ONO-4538 濃度を ONO-4538 投与前，投与開始後 30 分（投与中），投与終了直後及び投与終了後 30 分に評価した．また，投与終了後 1，2，4，6，8，24，48，72 時間に評価した．更に，8，15，22，29，43，57，71，85 日目に評価した． 反復投与期：治験薬投与日（1 及び 29 日目）のトラフ濃度及び投与終了直後の血清中 ONO-4538 濃度を評価した．また，8，15，22，36，43，57，85，113 日目に 1 時点ずつ検体を採取し，血清中 ONO-4538 濃度を評価した． 薬力学：血清検体から一連のサイトカイン濃度を検査した．全身循環するリンパ球の表現型及び活性化に ONO-4538 が与える影響を評価した．末梢血単核球（PBMC）検体を採取し，冷凍保存した後 [redacted] 社（[redacted]）で調査した．また，PBMC 1，PBMC 2，PBMC 3 及び PBMC 4 について分析した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 4）

項目	内容
治験スケジュール	表 2.7.6.2-2～表 2.7.6.2-6 参照
統計的手法	単回投与期では 24 名の被験者を組み入れる計画とした．被験者数設定は用量漸増及び安全性評価を実施する治験デザインに基づいたものであり，検出力分析から求めたものではない．同様に，MTD 以下の用量に 15 名の被験者を追加し，当該 Step の合計被験者数を 21 名にすることは，初期の安全性に関する十分な知見を確立し，第Ⅱ相試験のデザインを導くことを目的としており，統計学的仮説検定を実施することを目的としていない． 有効性：すべての有効性に関するパラメータは，ONO-4538 の投与量及び記述統計量を用いて，評価可能な母集団別に要約した．また，主要なパラメータの 95%信頼区間を算出した．奏効までの期間及び奏効期間は，基準以上の反応を示した被験者についてのみ要約した． PSA 評価集団における腫瘍／PSA 奏効及び免疫関連有害事象の相関は，記述統計量を用いて評価した．無増悪期間及び PSA 無増悪期間は，用量群ごと及びすべての被験者に対して図示した．治験期間中の標的腫瘍量／PSA 濃度の最良の変化量（%），85 日目の標的腫瘍量/PSA 濃度の変化量（%），平均 PSA 値及び平均 PSA 相対速度は用量群別に図示した． 安全性：治療によって発現した有害事象及び免疫関連有害事象は，用量群別，重症度別，重篤度及び治験薬との因果関係別に要約した．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は，用量群別及び規定の時間別に記述統計量を用いて要約した．Performance Status（ECOG），心電図所見，リウマチ因子及び C 反応性蛋白は用量群別に記述統計量を用いて要約した．治療後の各来院日における臨床検査値のベースラインからの変化量を表にまとめた．身体検査所見は部位，来院日及び用量群別に記述統計量を用いてまとめた．胸部 X 線検査の結果を要約した．免疫機能，免疫学的安全性，腫瘍特異的血液検査のベースラインからの変化値は，用量群及び規定の時間別に記述統計量を用いて要約した．免疫機能，免疫学的安全性腫瘍特異的血液検査の変化量は，ベースラインから治療後の各来院日までのシフトテーブルとして提示した．定量的な遅発性の過敏反応について要約した．免疫原性（陰性／陽性）に関する結果は投与量ごとにリスト化し，原データを表にまとめた． 薬物動態：血清中濃度データを用い，ONO-4538 の薬物動態パラメータを算出した．用量比例性について検討するため，Cmax 又は AUCinf と投与量の散布図を各投与サイクルごとに示した．投与量の自然対数値と Cmax の自然対数値の関係，及び投与量の自然対数値と AUCinf の自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定することにより，用量比例性を評価した． 薬力学：血清中サイトカイン（免疫学的検査）及びリンパ球表現型（フローサイトメトリー）の検査結果及びベースラインからの変化量を投与量及び来院日ごとに要約統計量を用いて表にまとめた．低値，標準値，高値のカテゴリー別にこれらのパラメータのベースラインからの変化量を表にまとめた．免疫学的検査及びフローサイトメトリーから得られた結果同様，PMBC 検体から得られた結果をリスト化した．

表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Screening	Treatment and Follow-up													Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[1] (Pre-dose)	1 (4 hours post-dose)	2	3	4	8[1,2]	15[2]	22[2]	29[2]	31	43[3]	57[3]	71[3]	85[3]
Visit	1	2[1]					3	4	5	6[4]		7	8[5]	9	10
MDX-1106 infusion		X													
Informed consent/HIPAA	X[6]														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Demographics/medical history	X														
Pregnancy test[7]	X	X													
Vital sign measurements	X	X					X	X	X	X		X	X	X	X
Physical examination	X	X[8]					X[8]	X[8]	X[8]	X[8]			X		X
ECOG performance status	X	X								X			X		X
Chest radiograph	X														X
Electrocardiograph	X			X											X
Viral marker testing	X														
Clinical laboratory tests[9]	X	X		X[20]		X	X	X	X	X		X	X	X	X
Urinalysis	X	X		X[20]			X	X	X	X		X	X	X	X
Immune safety assays[10]	X	X								X			X		X
Immunogenicity		X[11]											X		X

continued

表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）（続き 1）

Examination	Screening	Treatment and Follow-up													Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[1] (Pre-dose)	1 (4 hours post-dose)	2	3	4	8[2]	15[2]	22[2]	29[2]	31	43[3]	57[3]	71[3]	85[3]
Visit	1	2[1]					3	4	5	6[4]		7	8[5]	9	10
Immune function assays[12]	X	X	X	X				X		X			X		X
Serum sample-pharmacokinetics[21]		X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X	X	X	X		X	X	X	X
Quantitative DTH response[14]	X									X	X				
Tumor blood tests[15]	X	X								X			X		X
Radiological assessment	X[16]												X		X[17]
Tumor biopsy[18]	X									X					
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X[19]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DTH = delayed-type hypersensitivity

Footnotes

[1] Visit 2 will consist of 4 daily visits. Patients in the first dosing cohort will be monitored in-house for 24 hours.

[2] Visit to occur within +/- 1 day.

[3] Visit to occur within +/- 2 days.

[4] Visit 6 will consist of 2 daily visits.

[5] Patients with apparent disease progression at Visit 8 (Day 57) may come off study, but will be encouraged to return for the confirmatory scan 4 weeks later, as clinical responses to immunotherapy may be preceded by initial apparent progression, due to inflammatory infiltrates increasing measured size of lesions, before reduction in tumor burden is radiologically detectable; these patients will undergo the procedures outlined in Section 9.1.5 (Table 5).

[6] 28-day window is not applicable to the signing of the Informed Consent.

[7] Serum pregnancy test will be performed on all women of child-bearing potential at the screening visit and a urine pregnancy test will be performed within 24 hours prior of starting MDX-1106 administration.

[8] Abbreviated physical examination at this visit (Section 9.1.2.2).

[9] Clinical laboratory tests to include hematology and clinical chemistry as detailed in Section 9.1.2.1.

[10] Immune safety monitoring to include autoimmune serologies and hormone or enzyme levels to monitor for potential immune mediated tissue damage as detailed in Section 9.1.2.1.

[11] Sample to be obtained prior to dosing with MDX-1106.

[12] Immune function assays to be obtained at Screening (Visit 1 PBMC only); prior to infusion (flow cytometry and serum for cytokine panel assays only) at 4 and 24 hours post-infusion end time (Visit 2); and single samples at Visits 4, 6, 8, and 10; to include PBMC phenotype as well as cryopreserved PBMC and serum for subsequent analyses by time and type as detailed in Section 9.1.2.2.

[13] Serum samples to be obtained as outlined in Tables 2 and 3.

[14] Quantitative DTH tests will involve placement of skin tests for Tetanus and *C. albicans* antigens at Visits 1 and 6, with caliper measurement of induration at 48 hours post placement.

[15] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will be obtained at Visits 1 and 8 (or at the time of early withdrawal) for all patients.

[16] A brain scan and bone scans for prostate cancer is required for entry if not performed within the previous 3 months.

[17] Day 85 radiological scan will be required to confirm a response seen on Day 57 (or at the time of early withdrawal). Scans to include chest/abdomen/pelvis CT/MRI and bone scans for prostate cancer.

[18] Optional tumor biopsy requires a separate consent. Follow-up biopsy to be done at Visit 6. With consent and when available, slides and tissue samples from tumor biopsies that were collected before a subject's participation in this study may be obtained and examined for tumor markers and inflammatory infiltrates.

[19] Clinical events occurring after the signing of informed consent and before the infusion of study drug will be recorded on the Medical History/Current Medical Conditions page of the Case Report Form.

[20] 24 hours post-infusion end time (Visit 2).

[21] Pharmacokinetic sampling for the first cohort will have additional draws at 97 minutes, 127 minutes, 157 minutes, and 1, 2, 6, and 8 hours post-infusion end time. All other cohorts will have additional draws at 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes, and 1, 2, 6, and 8 hours post-infusion end time

表 2.7.6.2-3　単回投与期の初回コホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）

	Time (minutes)													Time (hours post-infusion end time)					
		Test		Observation				Infusion						1	2	3	4	6	8
Examination	pre	0	6	21	36	51	66	67	82	97	112	127	157						
MDX-1106 infusion		X - X						X - - - - - - - - - X											
Physical examination	X																		
Vital sign measurements	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X																		
Pharmacokinetic sample	X									X		X	X	X	X		X	X	X
Immunogenicity	X																		
Immune safety assays	X																X		
Immune function assays	X																X		
Hematology	X																		
Serum chemistry	X																		
Urinalysis	X																		
Concomitant medications	X																		
Adverse events	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-4　単回投与期の 2 回目以降のコホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）

	Time (minutes)								Time (hours post-infusion end time)					
Examination	**pre**	**0**	**15**	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**
MDX-1106 infusion		X - - - - - - - - - - - - - X												
Physical examination	X													
Vital sign measurements	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X													
Pharmacokinetic sample	X			X		X		X	X	X		X	X	X
Immunogenicity	X													
Immune safety assays	X											X		
Immune function assays	X											X		
Hematology	X													
Serum chemistry	X													
Urinalysis	X													
Concomitant medications	X													
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-5　反復投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Screening[1]	Treatment and Follow-up												Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[2]	2	3	4	8[2]	15[2]	22[2]	29[2]	36[2]	43[3]	57[3]	85[4]	113[4]
Visit	1	2				3	4	5	6	7	8	9	10	11
MDX-1106 infusion		X							X					
Inclusion/exclusion criteria	X													
Pregnancy test[5]		X							X					
Vital sign measurements[13]	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X[6]				X[6]	X[6]	X[6]	X	X[6]	X[6]	X[6]	X	X
ECOG performance status	X	X							X					X
Chest radiograph														X
Electrocardiograph														X
Clinical laboratory tests	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immune safety assays	X	X							X			X	X	X
Immunogenicity[12]	X[7]	X[7]							X[7]				X	X
Immune function assays		X[8]					X		X[8]		X		X	X
Serum sample -pharmacokinetics[12]		X[9]	X	X	X	X	X	X	X[9]	X	X	X	X	X
Tumor blood tests[10]	X	X					X		X		X		X	X
Radiological assessment	X												X	X[11]
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

[1] For patients expected to move directly (within 28 days) into a retreatment phase after a prior treatment phase, Screening information can be obtained from the termination visit of the prior Phase(s).

[2] Visit to occur within +/- 1 day.

[3] Visit to occur within +/- 2 days.

[4] Visit to occur within +3/-4 days.

[5] For women of child-bearing potential.

[6] Abbreviated physical examination at this visit (Section 9.1.2.2).

[7] For patients moving directly (within 28 days) into a new re-treatment phase from a prior treatment phase, these immunogenicity samples are not required. A negative immunogenicity test obtained within 4 weeks prior to the next treatment will be required to move into retreatment.

[8] To be obtained prior to the infusion of MDX-1106.

[9] Serum samples to be obtained prior to dosing and 1 hour after dosing is complete.

[10] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will only be obtained at Screening, Day 85, and Study Completion/Early Withdrawal).

[11] Day 113 radiological scans may be required to confirm a response seen on Day 85 (or at the time of early withdrawal). Scans to include chest/abdomen/pelvis CT/MRI, and bone scans for prostate cancer.

[12] Blood samples will no longer be collected for immunogenicity and pharmacokinetic assessment effective as of this protocol amendment.

[13] Vital sign measurements will be taken every 15 minutes during the infusion period, at 75 minutes and 90 minutes post-infusion start time, and at 1 hour post-infusion end time.

表 2.7.6.2-6　長期観察期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Extended Follow-up (+3/-4 days)												Comp/EW
Time point	**Day 29**	**Day 57**	**4 mo**	**6 mo**	**8 mo**	**10 mo**	**12 mo**	**14 mo**	**16 mo**	**18 mo**	**20 mo**	**22 mo**	**24 mo**
Visit	**1**[1]	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**
Vital sign measurements	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X	X	X		X		X		X		X	X
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest radiograph													X[2]
Electrocardiograph													X[2]
Clinical laboratory tests	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immune safety assays	X	X	X	X									X[2]
Immunogenicity[5]		X											X[2]
Immune function assays	X	X	X	X									X[2]
Tumor blood tests[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiological assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; EW = early withdrawal; mo = month, HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act;
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

[1] 29 days after completion of the Single-dose or Re-treatment Phases.

[2] To be performed only at early withdrawal (occurring before last scheduled occurrence of this test was to have been performed and greater than 2 months from previous timepoint).

[3] After Visit 4 (6 months of long-term follow-up), adverse events will be recorded only if the event is an ongoing or newly identified ***drug-related*** adverse event. In such cases, concomitant medications will also be recorded.

[4] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will be obtained at Day 29, and every 2 months thereafter, up to and including Study Completion/Early Withdrawal).

[5] Blood samples will no longer be collected for immunogenicity assessment effective as of this protocol amendment.

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-7 に示した．本治験では，米国の 4 施設で合計 39 名の被験者が組み入れられた．7 名（17.9%）の被験者が病勢進行なく 85 日目まで完遂した．その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 4 名であった．少なくとも 1 回は治験薬を投与された 39 名の被験者の投与中止理由は，病勢進行（34 名，87.2%），追跡不能（1 名，2.6%），その他（4 名，10.3%）であった．

表 2.7.6.2-7 被験者の内訳（CA209001 試験）

	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
Study Populations					
Safety	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Tumor Evaluable	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	20 (95.2)	37 (94.9)
PSA Evaluable	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
Re-treated	0 (00.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (28.6)	12 (30.8)
Study Completion					
No	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Yes	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Completed Day 85 without progression[a]					
No	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	17 (81.0)	32 (82.1)
Yes	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
Primary reason for study discontinuation[b]					
Adverse Event	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Protocol Violation	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Disease Progression	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	18 (85.7)	34 (87.2)
Subject Withdrew Consent	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Lost to Follow-up	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
Other	0 (00.0)	0 (00.0)	2 (33.3)	2 (9.5)	4 (10.3)
Death	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Study Completion	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)

[a] Any subject who did not have disease progression on or before Day 85 from study completion or investigator response.

[b] The percentage of subjects for study discontinuation is based on the number of subjects in each dose cohort.

Abbreviation: PSA = prostate-specific antigen

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された被験者の背景を表 2.7.6.2-8 に示した．被験者の大多数は白人であり，74.4%を占めた．また，男性が 56.4%であった．被験者の年齢は 42 歳から 84 歳（平均値±SD，62.6±9.7 歳）であった．すべての被験者の体重の中央値は 81.3 kg であり，用量群ごとの体重の中央値の幅は 55 kg から 136 kg であった．すべての被験者の最初の診断から治験薬の初回投与に至るまでの期間の中央値は 3.8 年であり，用量群ごとの中央値の幅は 2.7 年から 5.6 年であった．本治験の被験者の約 72%は，初診時にがんの病期がステージ 3 又はステージ 4 に進行していた．スクリーニング時におけるすべての被験者の病期はステージ 3（1/39 名，2.6%）又はステージ 4（38/39 名，97.4%）であった．がん腫はそれぞれ，大腸がん（35.9%），悪性黒色腫（25.6%），前立腺がん（20.5%），非小細胞肺がん（15.4%）及び腎細胞がん（2.6%）であった．

表 2.7.6.2-8 背景因子の一様性（CA209001 試験）
Safety Population

Demographic Variables	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Age (year)					
Mean (SD)	56.5 (5.7)	68.3 (9.4)	61.0 (10.4)	63.2 (10.0)	62.6 (9.7)
Median	59.5	68.5	66.0	63.0	62.0
Minimum, Maximum	47, 61	56, 84	42, 70	47, 81	42, 84
Sex (n %)					
Male	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (52.4)	22 (56.4)
Female	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (47.6)	17 (43.6)
Race (n %)					
White	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	18 (85.7)	29 (74.4)
Black	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (14.3)	10 (25.6)
Hispanic	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Asian	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Other	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Weight (kg)					
Median	96.8	73.9	81.9	81.3	81.3
Minimum, Maximum	88, 136	62, 80	55, 98	56, 118	55, 136

Source: Supplemental Table 1.2.1
Abbreviation: SD = standard deviation

表 2.7.6.2-8　背景因子の一様性（CA209001 試験）（続き）
Safety Population

Variables	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Time since initial diagnosis (years)[a]					
Mean (SD)	4.0 (2.2)	6.0 (6.0)	5.9 (4.6)	5.6 (5.0)	5.5 (4.7)
Median	3.7	2.7	5.6	4.1	3.8
Minimum, Maximum	1.4, 6.8	1.5, 14.0	0.7, 11.4	1.0, 19.8	0.7, 19.8
Stage at screening diagnosis (n %)					
Stage I	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Stage II	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Stage III	1 (16.7)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (2.6)
Stage IV	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	38 (97.4)
Unknown	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Type of malignancy (n %)					
Prostate cancer	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
Melanoma	0 (00.0)	2 (33.3)	0 (00.0)	8 (38.1)	10 (25.6)
Non-small cell lung cancer	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (9.5)	6 (15.4)
Renal cell cancer	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
Colorectal cancer	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (23.8)	14 (35.9)

Source: Supplemental Table 1.2.1
[a] Time since initial diagnosis is calculated from date of initial diagnosis to the date of first dose.
Abbreviation: SD = standard deviation

3)　治療の遵守状況

被験者の治験薬投与状況を表 2.7.6.2-9 に示した．本治験では，ONO-4538 を 1 回以上投与された被験者は 39 名であった．ONO-4538 を 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で投与された被験者は各 6 名であり，10 mg/kg の用量で投与された被験者は 21 名であった．2 サイクル目で ONO-4538 を 1 回以上投与された被験者は 12 名であった．2 サイクル目で ONO-4538 を投与された 12 名の被験者の投与回数は，2 回が 2 名，3 回が 7 名，5 回が 2 名，11 回が 1 名であった．ONO-4538 の平均投与量は 31.5 mg（0.3 mg/kg 群）から 1467.9 mg（10 mg/kg 群）であり，すべての被験者のすべての投与サイクルを含む平均投与量は 916.0 mg（中央値 752.4 mg）であった．

表 2.7.6.2-7 に示したとおり，被験者の主な治験の中止理由は病勢進行のためであり，治験薬の投与中に治験を中止した被験者は認められなかった．

表 2.7.6.2-9　投与状況（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Total dosage[a] (mg)					
n	6	6	6	21	39
Mean	31.5	161.7	623.5	1467.9	916.0
SD	5.93	131.04	534.09	1426.01	1226.88
Median	29.1	101.3	496.2	859.0	752.4
Minimum	26	67	165	667	26
Maximum	41	397	1535	6905	6905
Total number of doses in Cycle 1 (%)					
1	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Total number of doses in Cycle 2 (%)					
1	0	1 (16.7)	0	1 (4.8)	2 (5.1)
2	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (23.8)	10 (25.6)
Total number of doses in Cycle 3 (%)					
2	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
Total number of doses in Cycle 4 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses in Cycle 5 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses in Cycle 6 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses[a] (%)					
1	6 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	15 (71.4)	27 (69.2)
2	0	1 (16.7)	0	1 (4.8)	2 (5.1)
3	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
5	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.1)
11	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)

Source: Supplemental Table 3.1

[a] Includes all cycles.

Abbreviations: SD = standard deviation

2.7.6.2.3　　有効性の評価

1）　有効性の主要評価項目

（1）　奏効率

安全性解析対象集団における奏効率及び病勢制御率を表 2.7.6.2-10 に示した．奏効率（確定診断された CR 又は PR）は 7.7%（3/39 名，すべて PR），95%信頼区間は［1.6，20.9］であった．PR の 3 名の被験者はそれぞれ，大腸がん（3 mg/kg 群），悪性黒色腫（10 mg/kg 群）及び腎細胞がん（10 mg/kg 群）であった．腫瘍評価集団の奏効率は 8.1%（3/37 名）であった．

表 2.7.6.2-10　奏効率及び病勢制御率（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Best overall response (n %)					
Complete response (CR)	0	0	0	0	0
Complete response ≥ 24 weeks	0	0	0	0	0
Partial response (PR)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Partial response ≥ 24 weeks	0	0	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
Stable disease (SD)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (28.6)	10 (25.6)
Stable disease ≥ 24 weeks	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.1)
Progressive disease (PD)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	12 (57.1)	24 (61.5)
Unknown (UNK)	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Missing	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.6)
Best overall response rate					
Response[a]	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
95% CI for the proportion of response	(0.0, 45.9)	(0.0, 45.9)	(0.4, 64.1)	(1.2, 30.4)	(1.6, 20.9)
Non-response[b]	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	19 (90.5)	36 (92.3)
Major durable response rate (≥ 24 weeks)	0	0	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
Disease control rate (CR+PR+SD)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	8 (38.1)	13 (33.3)
95% CI for the disease control rate	(0.4, 64.1)	(0.4, 64.1)	(11.8, 88.2)	(18.1, 61.6)	(19.1, 50.2)
Major durable disease control rate (≥ 24 weeks)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (4.8)	4 (10.3)
95% CI for the major durable disease control rate	(0.0, 45.9)	(0.4, 64.1)	(4.3, 77.7)	(0.1, 23.8)	(2.9, 24.2)

Note: 95% two-sided exact confidence intervals are computed using the Clopper and Pearson method.

[a] Response is defined as confirmed CR/PR.

[b] Non-response is defined as unconfirmed CR/PR, stable disease (SD), progressive disease (PD), unknown or missing.

Abbreviations: CI = confidence interval, CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, UNK = unknown

(2)　PSA 奏効率

PSA 評価集団の被験者数は 8 名であり，その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 5 名であった．PSA 奏効及び PSA 進行については，用量群ごとに表 2.7.6.2-11

に示した．PSA 値が基準値の 50%未満となった PSA 奏効を呈した被験者は PSA 評価集団には認められず，PSA 進行率は 100%であった．

表 2.7.6.2-11　PSA 奏効及び PSA 進行（CA209001 試験）
PSA Evaluable Population

	0.3 mg/kg (N=0)	1 mg/kg (N=1)	3 mg/kg (N=2)	10 mg/kg (N=5)	Total (N=8)
PSA response rate					
Response (Confirmed)	0	0	0	0	0
95% CI for the proportion of response		(0.0, 97.5)	(0.0, 84.2)	(0.0, 52.2)	(0.0, 36.9)
Non-response	0	1 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)
PSA progression rate					
Progressed	0	1 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)
One sided 95% CI for the proportion of progressed		(≤ 100.0)	(≤ 100.0)	(≤ 100.0)	(≤ 100.0)
Non-progressed	0	0	0	0	0

Source: Supplemental Table 4.1
Note: 95% exact confidence intervals are computed using the Clopper and Pearson method.
Note: A PSA response must be confirmed at least 4 weeks after first response.

2）　有効性の副次的評価項目

（1）　最良総合効果

表 2.7.6.2-10 に示したとおり，RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した最良総合効果で PR と判定された被験者が 3 名認められ，その内訳は 3 mg/kg 群が 1 名，10 mg/kg 群が 2 名であった．PR と判定された 3 名の被験者のうち 2 名は 24 週間以上 PR が持続して認められ，その内訳は 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群が各 1 名であった．10 名の被験者が SD と判定された．SD はすべての用量群において認められた．SD と判定された 10 名の被験者のうち 2 名の被験者が 24 週間以上 SD が持続して認められ，その内訳は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群が各 1 名であった．24 名の被験者が PD と判定された．PD と判定された被験者の割合は最低用量では約 80%，より高用量では 50%から 60%であった．PR，SD，PD と判定された被験者数は，腫瘍評価集団（37 名）においても安全性解析対象集団と同数であった．

（2）　病勢制御率

安全性解析対象集団では，病勢制御率（CR，PR 及び SD と判定された被験者の割合）は 33.3%（13/39 名）であり，病勢制御は主に治験薬を 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の高用量で投与さ

れた被験者に認められた（表 2.7.6.2-10）．24 週時点の病勢制御率は 10.3%（4/39 名）であり，その内訳は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 群が各 1 名，3 mg/kg 群が 2 名であった．腫瘍評価集団では，病勢制御率は 35%（13/37 名）であり，24 週間以上持続した病勢制御率は 11%（4/37 名）であった．

（3） 奏効までの期間，PSA 奏効までの期間，奏効期間及び PSA 奏効期間

安全性解析対象集団におけるパラメータ解析では，PR と判定された被験者 3 名の奏効までの期間の中央値は 85 日であり，95%信頼区間は 57～687 日であった（表 2.7.6.2-12）．奏効が認められた被験者では，奏効期間の中央値は 562 日であり，95%信頼区間は 92～796 日であった．奏効と判定された被験者は 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で認められたが，奏効までの期間が 57 日と最も短かった被験者は 3 mg/kg 群に認められ，その被験者の奏効期間は 796 日と最も長かった．腫瘍評価集団における解析結果も同様であり，奏効までの期間の平均値は 276 日，奏効期間の平均値は 483 日であった．

PSA 解析対象集団の被験者では，PSA 奏効は認められなかった．したがって，統計解析計画書で分析項目とした PSA 奏効までの期間及び PSA 奏効期間は分析していない．

表 2.7.6.2-12 奏効までの期間及び奏効期間（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Time to Tumor Response[a] (day)					
n (%)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Median			57	386	85
95% CI for median				(85, 687)	(57, 687)
Duration of Tumor Response[a] (day)					
n (%)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Median			796	327	562
95% CI for median				(92, 562)	(92, 796)

Source: Supplemental Table 4.6.1

[a] Time to Tumor Response and Duration of Tumor Response is calculated for tumor responders only.
Abbreviation: CI = confidence interval

（4） 無増悪期間，PSA 無増悪期間，無増悪生存期間及び PSA 無増悪生存期間

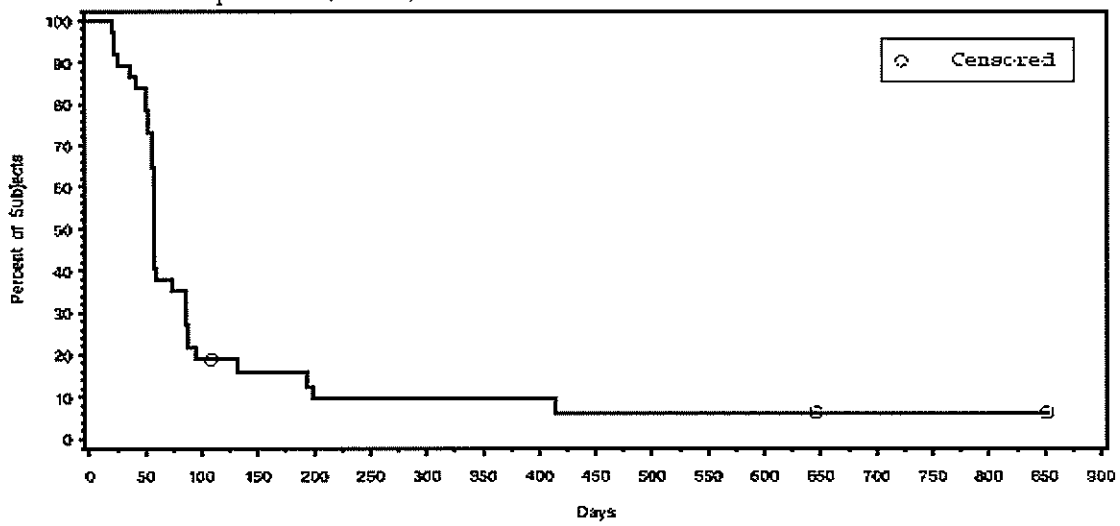
無増悪期間を Kaplan-Meier 法を用いて図 2.7.6.2-1 に示した．無増悪期間（治験薬の初回投与から PD 又は PD に起因する死亡までの期間）の中央値は 57 日であり，95%信頼区間は 56

～85 日であった．安全性解析対象集団及び腫瘍評価集団における無増悪生存期間及び無増悪期間の中央値は同値であった．

PSA 無増悪期間の中央値は 29 日であり，95%信頼区間は 29～57 日であった．PSA 無増悪生存期間の中央値は PSA 無増悪期間の中央値と同値であった．

図 2.7.6.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209001 試験）

Tumor Evaluable Population（N＝37）



Note: Kaplan-Meier method was used for estimation.
Source: Table 4.4.2

3)　有効性の結論

腫瘍評価集団の 37 名中 3 名（8.1%）の被験者が PR と確定診断され，奏効率は 8.1%であった．PR と判定された 3 名の被験者のがん腫はそれぞれ異なり，大腸がん（3 mg/kg 群），悪性黒色腫（10 mg/kg 群）及び腎細胞がん（10 mg/kg 群）であった．客観的に奏効と判定された 3 名の被験者全員が治験終了時に継続して奏効と判定された．2 名の被験者（3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で各 1 名）は 24 週間以上にわたって奏効が持続した．奏効までの期間の中央値は 85 日であり，奏効期間の中央値は 562 日であった．無増悪期間及び無増悪生存期間の中央値は共に 57 日であった．SD と判定された被験者は 10 名であり，すべての用量群で認められた．そのうち 2 名（1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群各 1 名）は，24 週間以上にわたって SD が持続した．

PSA 評価集団の被験者は 8 名であり，その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 5 名であった．PSA 評価集団の被験者のうち，PSA 奏効と判定された被験者は認められなかった（PSA 奏効は，PSA 値が基準値から 50%未満に低下することと定義した）．

PSA 評価集団の 8 名の被験者の PSA 無増悪期間及び PSA 無増悪生存期間の中央値は共に 29 日であった.

2.7.6.2.4 安全性の評価

1） 有害事象

治療による有害事象（以下，有害事象）は，「治療中又は治験薬の最終投与から 70 日以内に発現し，前治療時に発現していない又は前治療時の状態に比較して悪化した徴候及び症状」と定義した．治験薬投与から経過した時間にかかわらず，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと考えたあらゆる有害事象も治療による有害事象とした.

（1） 有害事象の要約

治療による有害事象（以下，有害事象）の要約を用量群ごとに表 2.7.6.2-13 に示した．39 名の被験者全員に 1 件以上の有害事象が認められた.

表 2.7.6.2-13 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
Subjects with any AE	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Subject with any severe AE[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	32 (82.1)
Subject with any serious AE	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (42.9)	21 (53.8)
Subject with any serious AE through 28 days past study discontinuation	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	23 (59.0)
Subject with any study drug-related AE	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	19 (90.5)	35 (89.7)
Death 28 days past study discontinuation	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	12 (30.8)
Discontinued study drug due to AE[b]	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
Study Discontinuation due to AE[c]	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)

Source: Supplemental Table 7.1

Note: Treatment-Emergent Adverse Events were defined as AEs that emerged during treatment or within 70 days of last dose of study drug.

Note: Serious AEs (SAEs) were defined as AEs that were reported by the investigator as serious, regardless of grade.

[a] Severe AE includes all grade 3 or 4 events up to 70 days post study drug.

[b] Calculated from AE dataset where action taken was "Study Drug Discontinued".

[c] Calculated from end of study (EOS) dataset.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.1］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

a） 有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した．器官別大分類の有害事象で発現率の高かった事象は，臨床検査（100.0%），胃腸障害（87.2%），代謝および栄養障害（87.2%），血液およびリンパ系障害（79.5%），筋骨格および結合組織障害（79.5%）であった．

b） 有害事象の項目別発現頻度

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
全有害事象					
一合計	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
血液およびリンパ系障害					
一合計	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	15 (71.4)	31 (79.5)
貧血	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	11 (52.4)	20 (51.3)
リンパ球減少症	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	17 (43.6)
白血球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
好中球減少症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
低色素血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高γグロブリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
心臓障害					
一合計	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)
頻脈	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
心房細動	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.2］

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
耳および迷路障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
耳管機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
眼障害					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)
眼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
オキュラーサーフェス疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
霧視	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (85.7)	34 (87.2)
悪心	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	10 (47.6)	17 (43.6)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	13 (33.3)
口内乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (33.3)	11 (28.2)
嘔吐	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (33.3)	11 (28.2)
下痢	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
消化不良	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
上腹部痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
胃炎	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
口内炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
痔核	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
－合計	3 (50.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (71.4)	30 (76.9)
疲労	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	22 (56.4)
末梢性浮腫	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
発熱	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
無力症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注入部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
注射部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨盤腔内腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
－合計	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
肝腫大	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高ビリルビン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胆管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
免疫系障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
感染症および寄生虫症					
一合計	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	9 (42.9)	19 (48.7)
尿路感染	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
気管支炎	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
カンジダ症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
毛包炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
せつ	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
麦粒腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (33.3)	11 (28.2)
処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 6）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
創部分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査					
ー合計	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	12 (57.1)	18 (46.2)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	14 (66.7)	18 (46.2)
体重減少	5 (83.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (38.1)	18 (46.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (38.1)	17 (43.6)
二酸化炭素減少	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (28.6)	14 (35.9)
血中重炭酸塩減少	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (23.8)	13 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	11 (28.2)
尿沈渣陽性	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (28.6)	11 (28.2)
ヘモグロビン減少	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
血小板数増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	10 (25.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 7）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (33.3)	9 (23.1)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (23.8)	8 (20.5)
リンパ球数減少	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)
単球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
好中球数増加	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (14.3)	7 (17.9)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (14.3)	7 (17.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	7 (17.9)
血中尿素増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	7 (17.9)
好酸球数減少	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
白血球数減少	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
白血球数増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	7 (17.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	6 (15.4)
尿比重増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	6 (15.4)
B-リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (4.8)	5 (12.8)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
血中尿酸増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 8）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
血中リン減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
平均赤血球容積減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
Ｔリンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
血中尿素減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
ＣＤ８リンパ球減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
尿中結晶陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
インターロイキン濃度増加	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
赤血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
尿中赤血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
リウマチ因子増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
尿中細菌	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (5.1)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中血陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中結晶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 9）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
単球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
サイロキシン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (5.1)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中白血球	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中細菌検出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
細菌抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中アルブミン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ＣＤ４リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ８リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
二酸化炭素増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胸部Ｘ線異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 10）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球中毒性顆粒存在	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リウマチ因子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Tリンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニンＩ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿色調異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
ー合計	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (81.0)	34 (87.2)
低カルシウム血症	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	8 (38.1)	16 (41.0)
低ナトリウム血症	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (23.8)	14 (35.9)
高血糖	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	12 (30.8)
食欲不振	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	9 (23.1)
脱水	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (9.5)	5 (12.8)
高カリウム血症	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	5 (12.8)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 11）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
低アルブミン血症	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
高マグネシウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
経口摂取減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	17 (81.0)	31 (79.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	13 (33.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	6 (15.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
四肢痛	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
鼡径部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 12）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
骨痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
側腹部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
筋力低下	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
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）					
－合計	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (33.3)	15 (38.5)
悪性新生物進行	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	6 (15.4)
腫瘍疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
転移部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
－合計	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	12 (57.1)	21 (53.8)
頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	9 (23.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 13）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
運動失調	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
味覚異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
失行症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	8 (38.1)	10 (25.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
うつ病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 14）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
－合計	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	13 (61.9)	23 (59.0)
蛋白尿	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (38.1)	15 (38.5)
血尿	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
膀胱閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
陰嚢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 15）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
－合計	1 (16.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	12 (57.1)	24 (61.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (23.8)	10 (25.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (19.0)	8 (20.5)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
後鼻漏	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
胸水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
喀血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺線維症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器振盪音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 16）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
咽喉病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害					
－合計	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	14 (66.7)	22 (56.4)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (33.3)	10 (25.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	6 (15.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
多汗症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
寝汗	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
顔のやせ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 17）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害					
一合計	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	9 (23.1)
高血圧	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.2］

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
副作用					
一合計	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	19 (90.5)	35 (89.7)
血液およびリンパ系障害					
一合計	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	15 (38.5)
リンパ球減少症	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (28.6)	11 (28.2)
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
好中球減少症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心臓障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
眼障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
オキュラーサーフェス疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	8 (38.1)	17 (43.6)
口内乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (14.3)	7 (17.9)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.7］

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (4.8)	3 (7.7)
嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腹水	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
ー合計	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	9 (42.9)	16 (41.0)
疲労	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	6 (28.6)	11 (28.2)
発熱	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肝障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
免疫系障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
－合計	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	16 (76.2)	28 (71.8)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	12 (57.1)	16 (41.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (4.8)	5 (12.8)
単球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
B-リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
ＣＤ８リンパ球減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
好酸球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
インターロイキン濃度増加	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
Ｔリンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
体重減少	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
白血球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
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 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中リン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中血陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ８リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
赤血球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ因子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿比重増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Ｔリンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニンＩ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿沈渣陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	6 (15.4)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
低カリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (4.8)	3 (7.7)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
四肢痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
神経系障害					
ー合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
うつ病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
ー合計	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	7 (17.9)
蛋白尿	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	6 (15.4)
血尿	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	5 (12.8)
後鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 6）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
胸水	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害					
ー合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	12 (30.8)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
多汗症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血管障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.7］

有害事象（Grade 3 以上）及び副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に示した．治験期間中に 82.1%（32/39 名）の被験者において，Grade 3 以上の有害事象が認められた．Grade 3 の有害事象が約 49%の被験者に認められ，Grade 5 の有害事象（死亡）が 21%の被験者に認められた．Grade 3 以上の有害事象が 1 回以上認められた被験者の割合は，0.3，1，10 mg/kg 群では約 80%であり，3 mg/kg 群では 66.7%であった．

90%（35/39 名）の被験者に，治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が認められた．約 30%の被験者に最高値が Grade 3（11 名）又は Grade 4（1 名）の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象が発現した．治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 の有害事象として，大腸炎が被験者 M01-003-[redacted]（1 mg/kg 群）に認められ，重篤な有害事象と判定された．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
グレード 3 以上の有害事象					
－合計	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	32 (82.1)
血液およびリンパ系障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (19.0)	8 (20.5)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
－合計	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	11 (28.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.3］

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
疲労	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤腔内腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胆管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
感染症および寄生虫症					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	5 (12.8)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
臨床検査					
一合計	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	14 (66.7)	19 (48.7)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
血中尿酸増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
代謝および栄養障害					
－合計	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	12 (30.8)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
食欲不振	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
経口摂取減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (9.5)	6 (15.4)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
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）					
－合計	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
悪性新生物進行	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	6 (15.4)
転移部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
一合計	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.3］

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
グレード 3 以上の副作用					
－合計	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	8 (38.1)	12 (30.8)
グレード 3	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	8 (38.1)	11 (28.2)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
貧血					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ球減少症					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
－合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
腹水					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.9］

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
全身障害および投与局所様態					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
疲労					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	7 (33.3)	9 (23.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ４リンパ球減少					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	7 (17.9)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	7 (17.9)
リンパ球数減少					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸増加					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
白血球数増加					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
代謝および栄養障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カルシウム血症					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
背部痛					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋力低下					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験），Supplemental Table 7.9］

c） 用量制限毒性となる有害事象

本治験の安全性に関する主要観察項目の一つは，可能であれば最大耐量を決定することであった．最大耐量は，治験薬投与から 28 日以内に 2 名以上の被験者が用量制限毒性を発現する用量と規定した．用量制限毒性は，一般的に ONO-4538 投与以外に明確な有害事象の発現理由を説明できない Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値異常と定義される．

いずれの用量群においてもプロトコールで規定した用量制限毒性を満たす有害事象は発現しなかった．したがって，最大耐量は決定できなかった．治験担当医師から治験薬との因果関係が疑われると判定された有害事象は，Grade 3 が 11 件であり，Grade 4 が 1 件であった．これらの 12 件の有害事象のうち，ONO-4538 の投与と明らかに因果関係があると判定された有害事象は認められなかったが，ONO-4538 との因果関係を否定することはできなかった．

d） 投与反応

治験期間中に観察した投与反応と考え得るあらゆる徴候又は症状は，有害事象として報告された．投与部位反応の可能性のある以下の事象（PT）について，治験薬との因果関係を評価した．

注射部位反応，カテーテル留置部位紅斑，カテーテル留置部位疼痛，注入部位浮腫，注射部位血管外漏出，注射部位そう痒感，発熱，悪寒，冷感，発疹，紅斑，低血圧，高血圧，硬直，気管支痙攣，呼吸困難，蕁麻疹，血管浮腫，過敏症

治験薬との因果関係が否定できない投与反応は Grade 1 又は 2 と軽度であり，一過性であった．これらの事象により，治験薬の投与が中止又は中断には至った事例はなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

治験期間中及び治験中止後 28 日目までに合計 12 名の被験者が死亡したが，ONO-4538 との因果関係が否定できないと治験担当医師が判定した被験者は認められなかった．12 名中 10 名（83%）の被験者の死因は病勢進行であり，他の 2 名の死因は肝不全及び肺炎であった．死亡者数の内訳は，0.3 及び 3 mg/kg 群が各 1 名，1 mg/kg 群が 4 名，10 mg/kg 群が 6 名であった．死亡した被験者の詳細は［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の内訳を表 2.7.6.2-18 に示した．重篤な有害事象が治験中止後 28 日目までに 39 名中 23 名（59.0%）に認められた．その内訳は，0.3 mg/kg 群が 6 名中 3 名（50.0%），

1 mg/kg 群が 6 名中 5 名（83.3%），3 mg/kg 群が 6 名中 4 名（66.7%），10 mg/kg 群が 21 名中 11 名（52.4%）であった．5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，悪性新生物進行（25.6%），貧血（7.7%），腹痛（7.7%），肺炎（5.1%），脱水（5.1%），高血糖（5.1%）及び脊髄圧迫（5.1%）であり，多くの事象は 1 名の被験者にのみ発現し，Grade 3（23%）であった．なお，上記には Grade 5（死亡）は含めていない．1 mg/kg 群の被験者 1 名に Grade 2 の貧血及び Grade 3 の大腸炎が認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された．

a） 被験者識別コード M01-003-[redacted]（ONO-4538　1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 2） 大腸炎（Grade 3） 大腸炎（Grade 3）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	治験期間中に本被験者に複数回の軽度から中等度の下痢又は直腸出血の発作が認められた．治験開始 276 日目に大腸内視鏡検査を実施した結果，Grade 2 の大腸全体にわたる大腸炎を認めた．本事象では，大腸のほとんどの領域に紅斑及び滲出性の変異を伴っていたが，S 状結腸及び直腸部位のほとんどの領域では特に顕著であった．クロストリジウムディフィシル毒素検査及び便培養検査は陰性であった．治験の 5 サイクル目の投与 59 日後である治験 298 日目に本被験者に Grade 2 の貧血が発現したが，本事象は回復した．本被験者で発現した大腸炎は，治験薬投与に関連ありそうな免疫関連有害事象であると考えられ，最も重症であった際には Grade 3 であった．本事象は，併用薬の投与及び入院期間の延長により回復した．
治験薬との関連性	貧血（関連ないとも言えない） 大腸炎（多分関連あり） 大腸炎（多分関連あり）

重篤な有害事象が発現したすべての被験者の詳細は，［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．本治験中に妊娠した被験者は認められなかった．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
重篤有害事象					
一合計	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	23 (59.0)
血液およびリンパ系障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
貧血	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
胃腸障害					
一合計	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	8 (20.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.4］

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
感染症および寄生虫症					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) 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）					
一合計	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (23.8)	12 (30.8)
悪性新生物進行	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
転移部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
膀胱閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
一合計	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	5 (12.8)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.4］

（3） 他の重要な有害事象

10 mg/kg 群の被験者 2 名（被験者識別コード：M01-001-[redacted]及び M01-004-[redacted]）が有害事象により治験を中止した．治験の中止の原因となった有害事象の 1 つは，Grade 2 のリウマチ性多発筋痛であり，治験薬投与との因果関係が疑われている．本被験者は後遺症なく回復した．治験の中止の原因となった有害事象を発現した被験者の詳細は［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．

表 2.7.6.2-19　他の重要な有害事象を発現した被験者一覧（CA209001 試験）

用量コホート：10 mg/kg

患者 ID	器官別大分類／ 基本語	有害事象／ 講じた措置	開始日／ 中止日	試験日[1]／ 期間	グレード／ 因果関係	重篤／ 転帰	irAE
M01-001-[redacted]	筋骨格系および結合組織障害／	リウマチ性多発筋痛（関節炎）の再発／	20[redacted]年 12 月 19 日／	66／	グレード 2／	／	
	リウマチ性多発筋痛	治験薬の投与中止	20[redacted]年 1 月 7 日	20	恐らく関連あり	回復、後遺症なし	
M01-004-[redacted]	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）／	脳転移の悪化／	20[redacted] 年 11 月／	／	グレード 3／	重篤／	
	中枢神経系転移	治験薬の投与中止、併用薬、（長期）入院			関連なし	持続中	
	神経系障害／	脳の左前頭葉の血管原性浮腫／	20[redacted]年 11 月／	／	グレード 3／	重篤／	
	脳浮腫	治験薬の投与中止、併用薬、（長期）入院	20[redacted] 年 11 月 28 日		関連なし	回復、後遺症あり	
	神経系障害／	失語症／	20[redacted]年 11 月 19 日／	21／	グレード 3／	重篤／	
	失語症	措置なし、治験薬の投与中止、（長期）入院	20[redacted]年 12 月 5 日	17	関連なし	回復、後遺症なし	
	神経系障害／	脳転移に続発する不随意運動（ミオクローヌス）／	20[redacted]年 11 月 26 日／	28/	グレード 2／	重篤／	
	ミオクローヌス	治験薬の投与中止、（長期）入院	20[redacted]年 12 月 5 日	10	関連なし	回復、後遺症なし	
	精神障害／	錯乱／	20[redacted]年 11 月 27 日／	29／	グレード 2／	重篤／	
	錯乱状態	措置なし、治験薬の投与中止、（長期）入院	20[redacted]年 12 月 5 日	9	関連なし	回復、後遺症なし	

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Listing 7.5］

（4） 他の重要な有害事象（免疫関連有害事象）

各有害事象は，想定される免疫関連メカニズムとの関連により特徴付け，免疫関連有害事象として記載した．免疫関連有害事象の定義は「臓器は問わず治験薬の曝露に関連するとしなければ原因が不明な免疫に関連する有害事象」とした．

用量群ごとの免疫関連有害事象の要約を表 2.7.6.2-20 示した．合計 15 名（38.5%）の被験者に免疫関連有害事象の可能性がある事象が認められ，そのうち 9 名が 10 mg/kg 群であった．免疫関連有害事象で発現頻度が高かった事象は，発疹（12.8%），紅斑（10.3%）及びそう痒症（7.7%）であった．1 mg/kg 群の被験者 M01-003-[redacted] に発現した重篤な有害事象（Grade 3 の大腸炎）を除くすべての免疫関連有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．本被験者には Grade 2 の直腸出血も認められた．ONO-4538 の投与量と有害事象との関係同様，ONO-4538 の投与量と免疫関連有害事象の発現した事象及び重篤度に一貫性は認められなかった．免疫関連有害事象が原因で治験の中止，治験薬の投与中止又は死亡に至った被験者は認められなかった．

その他の免疫との関連が疑われる事象及び特に重要と思われる事象を以下に示した．

下痢：39 名中 8 名（20.5%）の被験者に下痢が認められ，内訳は，1 mg/kg 群が 3 名，3 mg/kg 群が 1 名，10 mg/kg 群が 4 名であった．重篤又は重症の被験者は認められず，すべての被験者は治療により回復した．下痢が発現した 8 名の被験者のうち 3 mg/kg 群の 1 名に発現した事象は，治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された．

甲状腺機能低下症：無症状の甲状腺機能低下症の既往歴を持つ被験者（M01-001-[redacted]）に ONO-4538 を 10 mg/kg で 2 回投与した．ONO-4538 の初回投与の約 70 日後に甲状腺機能低下症の症状が認められた．本被験者はレボチロキシンを併用していた．本事象と治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された．

甲状腺機能への影響：甲状腺刺激ホルモン，総トリヨードサイロニン（T3）及び遊離サイロキシン（T4）を本治験では調査した．甲状腺刺激ホルモンが視床下部－下垂体－甲状腺系の生理的バランスの主要な臨床的指標であったため，甲状腺刺激ホルモンの変化量を治験期間全体に渡って被験者ごとに調査した．

本治験では，総トリヨードサイロニン及び遊離サイロキシンの変化量に関して，明らかな傾向はみられなかった．甲状腺刺激ホルモン上昇が 7 件認められたが，重篤な事象は認められず，すべての事象が Grade 1 であった．そのうち 3 件（1 mg/kg 群で 1 名，10 mg/kg 群で 2 名）は治験薬と関連ないともいえないと判定された．10 mg/kg 群の 1 名に Grade 2 の甲状腺刺激ホルモン低下症が認められ，治験担当医師に治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判定された．甲状腺刺激ホルモンの低下が 8 名に認

められたが，重篤な事象は認められなかった．そのうち 2 名の被験者（それぞれ Grade 1 及び Grade 2）に発現した事象について，治験薬との因果関係は関連ないともいえないと治験担当医師に判定された．

表 2.7.6.2-20　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
免疫関連の有害事象					
一合計	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	9 (42.9)	15 (38.5)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
免疫系障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
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 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験） Supplemental Table 7.14］

表 2.7.6.2-20　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
筋骨格系および結合組織障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
皮膚および皮下組織障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	11 (28.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.14］

3) 臨床検査値の評価

ベースラインから判断したすべての臨床検査値の異常は有害事象として報告した．表2.7.6.2-21 に示したとおり，ONO-4538 との因果関係が疑われる臨床検査値異常及び Grade 3 以上の臨床検査値の異常には，CD4 リンパ球数の減少，リンパ球数減少及びリンパ球減少症が含まれた．

表 2.7.6.2-21 臨床検査値の副作用の発現頻度（全被験者における発現率が 10%以上）（CA209001 試験）

臨床検査値の異常	全 Grade，n（%）	Grade≧3，n（%）
CD4 リンパ球数の減少	16（41.0%）	7（17.9%）
リンパ球減少症	11（28.2%）	1（2.6%）
蛋白尿	6（15.4%）	0
C－反応性蛋白増加	5（12.8%）	0
単球数減少	5（12.8%）	0
リンパ球数減少	4（10.3%）	1（2.6%）

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.7］

治験期間を通じて，血液学的検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある血液学的異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に有害事象と判定された事象で，10%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は，CD4 リンパ球減少（41.0%），リンパ球減少症（28.2%），単球数減少（12.8%）及びリンパ球数減少（10.3%）であった（表 2.7.6.2-21）．これらの有害事象のうち CD4 リンパ球減少，リンパ球減少症及びリンパ球数減少は Grade 3 以上の事象であった．これらの事象の中に重篤かつ治験中止に至った事象は認められなかった．

治験期間を通じて，血液生化学検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある臨床化学検査値異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に治療関連有害事象と判定された事象のうち，10%以上の被験者に認められた事象は C－反応性蛋白増加であり，12.8%の被験者に認められた．臨床化学検査値異常に Grade 3 以上の事象は認められなかった．

治験期間を通じて，尿検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある尿検査値異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に治療関連有害事象と判定された事象で，10%以上の被験者に認められた事象は，蛋白

尿であり，15.4%の被験者に認められた．尿検査値異常に Grade 3 以上の事象は認められなかった．

リウマチ因子のベースラインからの変化について，すべての被験者で明らかな傾向は認められなかった．34 名（87%）の被験者のリウマチ因子のベースラインは正常範囲内（12 KU/L 未満）であり，治験薬投与後の治験 2 日目においても正常範囲内であった．残り 5 名の被験者のリウマチ因子は異常値（12 KU/L 以上）であった．治験 57 日目まで 25 名の被験者のリウマチ因子は正常範囲内であり，6 名の被験者のリウマチ因子は異常値であった．残り 8 名の被験者のリウマチ因子は欠測又はデータが存在しなかった．

CRP 値のベースラインからの変化について，すべての被験者で明らかな傾向は認められなかった．

抗核抗体力価のベースラインからの平均変化量はすべての被験者で正常範囲内であり，明らかな傾向は認められなかった．

破傷風及びカンジダ抗原に対して，定量的な遅発性の過敏反応の皮膚テストを実施した．39 名の遅発性の過敏反応解析対象集団の被験者の定義は，安全性解析対象集団に含まれる被験者でベースラインの遅発性の過敏反応評価が実施され，その後 1 回以上の遅発性の過敏反応評価が実施された被験者とした．すべての群で明らかな傾向は認められなかった．すなわち，遅発性の過敏反応解析対象集団において，カンジダ又は破傷風特異的な遅発性過敏反応による紅斑，紅斑のベースラインからの変化に用量反応性は認められなかった．

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

バイタルサインについて，関連のある臨床所見は認められなかった．

治験期間を通して，ECG について関連のある臨床所見は認められなかった．

胸部 X 線検査異常について関連のある臨床所見は認められなかった．胸部 X 線検査では，治験前に最も異常が認められ，主に悪性疾患に関連していた．治療前に最も異常が認められた理由は，悪性疾患に対する外科的前治療又は治療歴のためであった．

身体検査異常について，関連のある臨床所見は認められなかった．

単回投与パートの 1 サイクル目では，ECOG Performance Status をスクリーニング時，治験薬投与前，治験 29 日目，治験 57 日目及び治験 85 日目に評価した．反復投与パートでは，スクリーニング時，治験 1 日目，治験 29 日目，治験 113 日目に評価した．

プロトコールで規定した日時に評価した ECOG Performance Status を表 2.7.6.2-22 に要約した．

表 2.7.6.2-22　ECOG Performance Status（CA209001 試験）

Safety Population

Cycle (C) Visit (V) Study Day	Result	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
C1 V1 Screening	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (33.3)	13 (33.3)
	1	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	14 (66.7)	26 (66.7)
C1 V2 Predose	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (28.6)	11 (28.2)
	1	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	15 (71.4)	28 (71.8)
C1 V6 Day 29	0	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (28.6)	13 (33.3)
	1	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (42.9)	17 (43.6)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (9.5)	4 (10.3)
C1 V8 Day 57	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	8 (20.5)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	11 (52.4)	16 (41.0)
	2	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
	4	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
C1 V10 Day 85	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (33.3)	12 (30.8)
	3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
C2 V1 Screening	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
C2 V2 Day 1	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (19.0)	8 (20.5)
C2 V6 Day 29	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
	2	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
C2 V11 Day 113	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

Source: Supplemental Table 5.3

Note: Based on available ECOG data at the specified timepoint for subjects who were on study and had ECOG assessed.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.9.3.1］

5） 免疫原性

治験薬投与前に 4 名の被験者［被験者識別コード：M01-002-[redacted]（0.3 mg/kg 群），M01-002-[redacted]（3 mg/kg 群），M01-001-[redacted]（10 mg/kg 群），M01-003-[redacted]（10 mg/kg 群）］が潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与後に 4 名中 3 名の被験者が免疫原性陰性と判定された．残り 1 名の被験者（被験者識別コード：M01-002-[redacted]）については，1 サイクル目の治験 57 日目及び治験 85 日目，2 サイクル目のスクリーニング時の来院検査で引き続き潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与前に免疫原性陰性と判定された被験者で治験薬投与後に免疫原性陽性と判定された被験者は認められなかった．

6） 腫瘍マーカー

本治験において，治験薬の効果又はその影響と腫瘍マーカーとの間に相関関係は認められなかった．

7） 安全性の結論

- 39 名の被験者全員に 1 件以上の有害事象が認められた．最も発現頻度の高かった有害事象は疲労であり，56.4%の被験者に認められた．その他に悪心が 43.6%，蛋白尿が 38.5%，便秘が 33.3%，背部痛が 33.3%，口内乾燥が 28.2%，嘔吐が 28.2%，発疹が 25.6%，呼吸困難が 25.6%の被験者に認められた．
- 治験薬投与に関連した Grade 3 又は Grade 4 の重篤な有害事象が 39 名中 12 名（30.8%）の被験者に認められた．
- 39 名中 35 名（89.7%）の被験者に治験薬に関連した有害事象が認められた．
- 有害事象の頻度，重篤度又は関連性について，用量依存性は認められなかった．
- 39 名中 23 名（59%）の被験者に重篤な有害事象が認められた．多くの事象は治験薬の投与に関連しないと判定され，原疾患又はその他の要因によるものと考えられた．1 名の被験者で報告された 2 つの重篤な有害事象は，治験薬と因果関係があると判定され，それぞれ Grade 3 の大腸炎及び Grade 2 の貧血であった．
- 治験期間中又は治験中止 28 日目までに合計 12 名の死亡が報告された．すべての死因は ONO-4538 の投与と無関係であると判断された．
- 10 mg/kg 群の 2 名の被験者が有害事象により治験を中断した．そのうち 1 名の被験者では，治験薬投与により治験が中断されたと考えられた．治験中断の原因と考えられた有害事象は Grade 2 のリウマチ性多発筋痛であり，後遺症なく回復した．
- 本治験で合計 15 名（38.5%）の被験者に免疫関連有害事象が認められた．最も頻繁に認められた免疫関連有害事象は発疹であり，12.8%の被験者に認められた．その他に紅

斑が 10.3%，そう痒症が 7.7%の被験者に認められた．SAE と判定された Grade 3 の大腸炎を除き，すべての免疫関連有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．

- 本治験で設定したすべての用量において，治験実施計画書で規定した DLT の基準を満たす有害事象は認められなかった．したがって，MTD は決定していない．
- 一般的に治験薬に関連した事象のうち投与反応と考えられる事象は，Grade 1 又は Grade 2 と軽度で，かつ局在しており，一過性であった．これらの事象は治験薬の投与を妨げたり，中断することはなく，ほとんどの治験薬に関連した有害事象は軽度であった．
- 治験薬投与後に認められたすべての臨床検査値異常は有害事象として取り扱った．10%以上の被験者で認められた臨床検査値異常で最も発現頻度が高く，ONO-4538 の投与に関連すると考えられかつ Grade 3 以上であった事象は，CD4 リンパ球数の減少であった．本事象は 7 名（17.9%）の被験者に認められた．
- 本治験中に ECG パラメータ，バイタルサイン，胸部 X 線，身体検査又は ECOG Performance Status において，臨床的に意義のある変化はみられなかった．
- 治験期間中にリウマチ因子値，CRP 値及び抗核抗体力価について，ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある変化をもたらすことを示唆する結果は得られなかった．
- 治験薬投与前に 4 名の被験者が潜在的に免疫原性陽性であると判定された．4 名中 3 名は治験薬投与後に免疫原性陰性であると判定され，残り 1 名は治験期間中は引き続き潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与前に免疫原性陰性と判定された被験者のうち治験薬投与後に免疫原性陽性と判定された被験者は認められなかった．

2.7.6.2.5　　薬物動態の結果

1)　薬物動態解析の結果

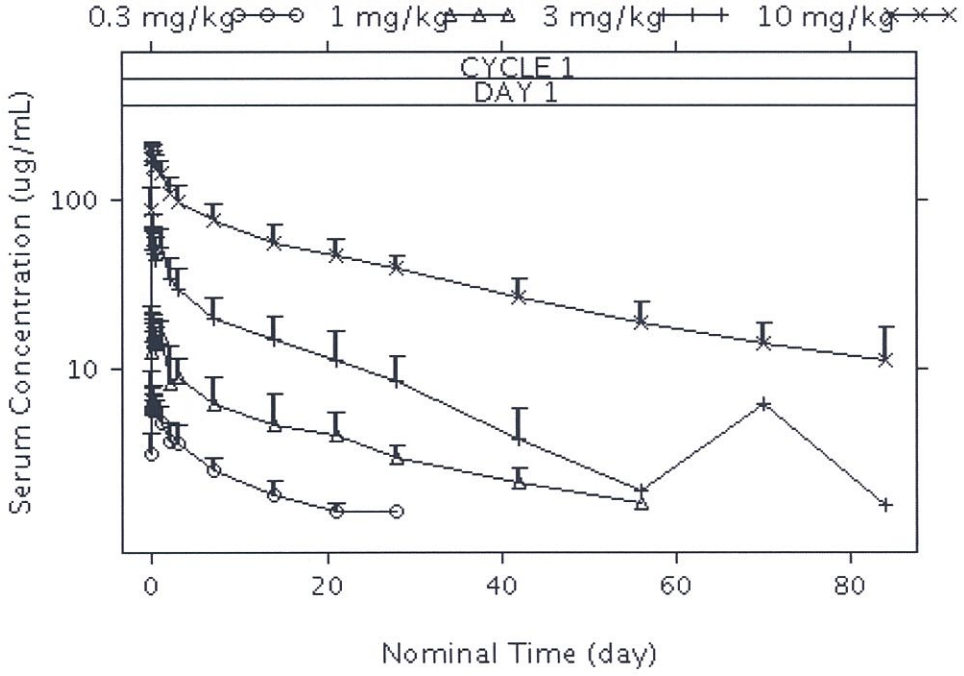
ONO-4538 を単回投与したときの Tmax（中央値）は 1.6～3 時間であり，範囲は 0.9～7 時間であった．ONO-4538 の消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった．ONO-4538 の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，消失半減期，全身クリアランス及び消失相における分布容積の要約統計量は，用量ごとに表 2.7.6.2-23 に示した．単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移を図 2.7.6.2-2 に示した．

表 2.7.6.2-23　薬物動態パラメータの要約統計量（CA209001 試験）

投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUClast (μg·h/mL)	AUCinf (μg·h/mL)	T1/2 (day)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)
0.3	6.7 (21.6) [6]	3.0 (1.0-6.8) [6]	970 (47) [6]	2343 (16) [3]	18.9 (7.05) [3]	0.13 (16.93) [3]	82.8 (27.19) [3]
1	16.0 (32.1) [6]	1.9 (1.0-7.0) [6]	3244 (62) [6]	6014 (30) [4]	17.0 (2.36) [4]	0.17 (29.80) [4]	99.6 (23.04) [4]
3	60.0 (27.6) [5]	3.1 (1.0-5.0) [5]	13909 (44) [5]	15813 (44) [5]	17.0 (4.70) [5]	0.19 (42.66) [5]	112.7 (39.50) [5]
10	196.3 (19.5) [21]	1.6 (0.9-7.0) [21]	55324 (39) [21]	76541 (27) [19]	24.8 (7.22) [19]	0.13 (28.42) [19]	109.4 (26.70) [19]

幾何平均値（CV%）
Tmax については中央値（範囲），T1/2 及び Vz については平均値（標準偏差）を示した．
[　]内の数値は被験者数を示した．
AUClast：AUC84day

図 2.7.6.2-2　単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移（CA209001 試験）



Source: Supplemental Table S.8.2.1A
Note: infusion time = 60 minutes, except for the 0.3-mg/kg dose cohort, for which a 10% test dose was infused over 6 minutes and the remaining dose was administered over 60 minutes after a 1-hour observation period.

2） 用量比例性

単回投与時の用量比例性を評価するため，用量の自然対数値とCmaxの自然対数値の関係，及び用量の自然対数値と AUCinf の自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定した．回帰直線の傾きが 1 に近いほど，用量に比例して Cmax 若しくは AUCinf が増加することを意味する．表 2.7.6.2-24 に示した結果より，ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で投与したとき，Cmax 及び AUCinf は用量に比例して増加した．Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価結果は，それぞれ図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示した．

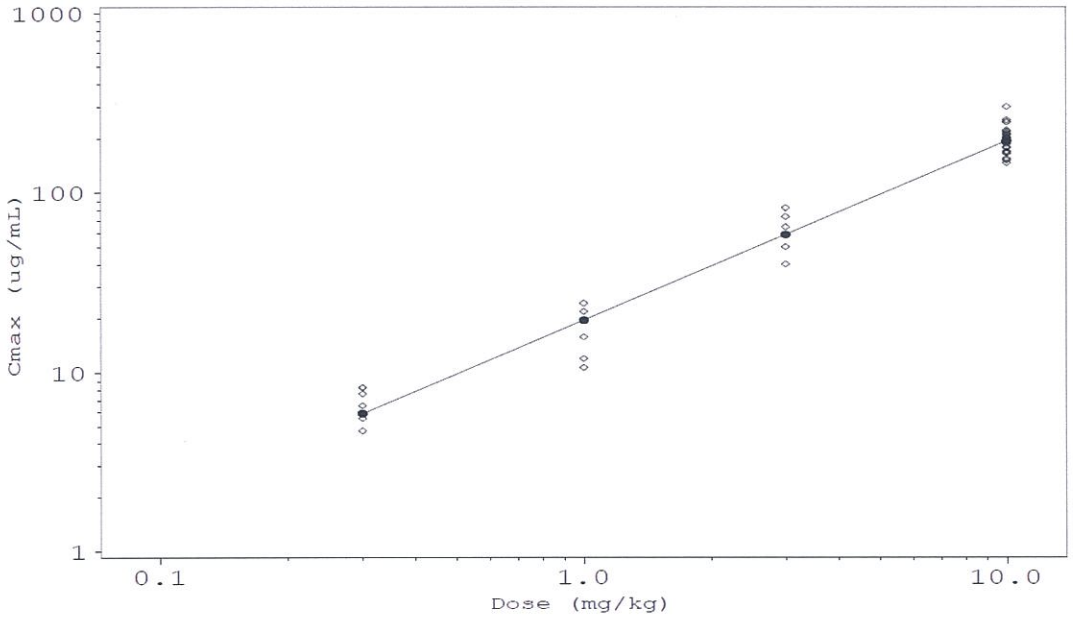
表 2.7.6.2-24 Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価の要約（CA209001 試験）

Parameter	Day	Estimated Slope, β [a]	90% CI
Cmax	1	0.99	(0.94, 1.04)
AUC(INF)	1	1.04	(0.96, 1.13)

Source: Appendices 8.2.4 and 8.2.5.

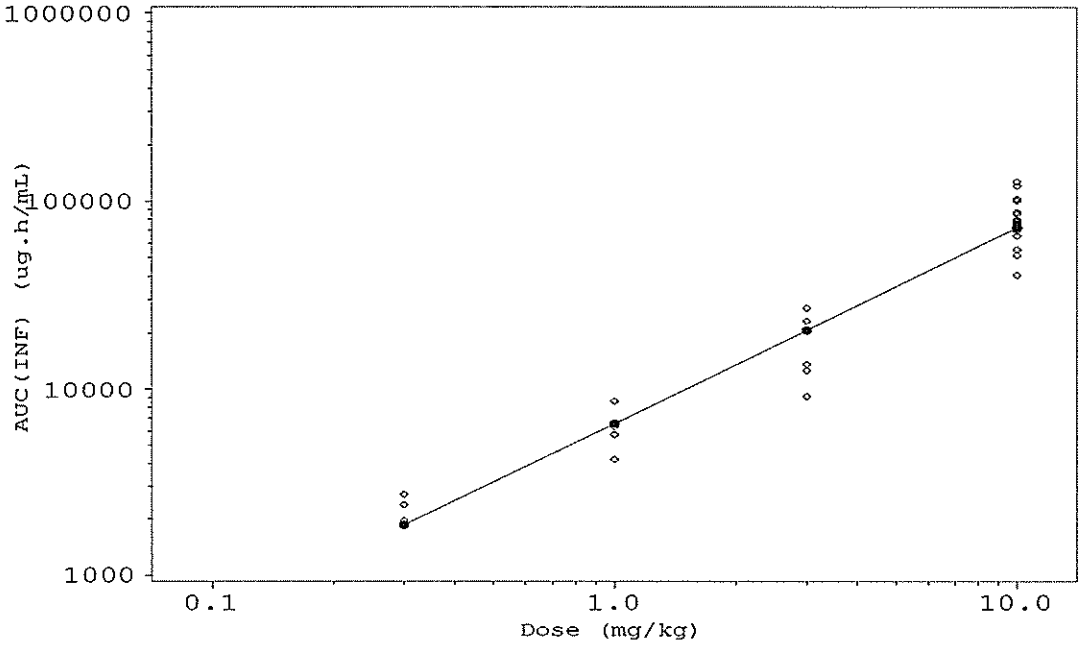
[a] β is the exponent in the power model PK Parameter = A·Dose$^{\beta}$, estimated by simple linear regression of the log-transformed PK parameter on log(Dose).

図 2.7.6.2-3 単回投与時の Cmax の用量比例性の評価（CA209001 試験）



Note: Doses 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg and 10mg/kg were included in the analysis.

図 2.7.6.2-4　単回投与時の AUCinf の用量比例性の評価（CA209001 試験）



Note: Doses 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg and 10mg/kg were included in the analysis.

3)　薬物動態の結論

- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，Cmax 及び AUCinf は用量に比例して増加した.
- ONO-4538 の最高血清中濃度は投与開始 1.6～3 時間後に認められた.
- ONO-4538 の消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった.

2.7.6.2.6　薬力学の結果

1)　血清サイトカイン

治験期間中に血清サイトカインの正常値から異常値への変化に一定の傾向は認められなかった.

2)　Lymphocyte Phenotype　リンパ球の表現型

全期間を通して，ONO-4538 投与が臨床的に意義のあるフローサイトメトリー異常を引き起こす所見は，フローサイトメトリー値の変動の傾向上では認められなかった．各用量群の被験者数が少なく，各被験者が様々ながん腫を罹患していたことからデータの解釈は困難であった.

3)　薬力学の結論

- 本治験で評価したサンプルについては，血清サイトカイン及び循環血中リンパ球に対して，ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす傾向は認められなかった．
- 全期間を通して，ONO-4538 投与が臨床的に意義のあるフローサイトメトリー異常を引き起こす所見は，フローサイトメトリー値の変動の傾向においては認められなかった．各用量群の被験者数が少なく，各被験者が様々ながん腫を罹患していたことからデータの解釈は困難であった．

2.7.6.2.7　結論

- 難治性及び再発の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 10 mg/kg までの用量で単回投与及び反復投与した際の十分な忍容性が確認された．本治験で投与した 10 mg/kg までの用量では，MTD には達しなかった．ONO-4538 を投与した際の有害事象の発現頻度，重篤度及び因果関係に用量依存性は認められなかった．
- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，Cmax 及び AUCinf は用量に比例して増加した．
- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった．
- ONO-4538 の免疫原性は低いことが示された．
- ONO-4538 は腫瘍評価集団において，抗腫瘍活性が認められた．
- 本治験で評価したサンプルについては，血清サイトカイン及び循環血中リンパ球に対して ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす傾向は認められなかった．

2.7.6.3 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies [CA209003（MDX1106-03）]（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（CA209003 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase I, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies （治験実施計画書番号：MDX1106-03）
治験実施医療機関	[redacted] 他， 計 13 施設（米国）
公表文献	Topalian SL, FS Hodi, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366 (26): 2443-54.
治験期間	治験開始日：2008 年 10 月 30 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（総括報告書作成のための最終被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 進行又は再発悪性腫瘍患者を対象として，ONO-4538 を反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： 1）ONO-4358 に対する宿主免疫反応（免疫原性）を評価する． 2）ONO-4538 を反復投与したときの薬物動態を評価する． 3）ONO-4538 単剤療法の有効性を予備的に評価する． 4）ONO-4538 の悪性黒色腫及び非小細胞肺がん患者における用量反応性を評価する．
治験デザイン	非盲検，用量漸増，反復投与
治験方法	本治験は多施設共同非盲検用量漸増試験として ONO-4538 を評価した第 I 相試験である． 本試験はスクリーニング期（28 日以内），治療期（96 週又は 48 回投与以内），後観察期（48 週以内）の三期で構成した．各治療サイクルでは，1，15，29 及び 43 日目の合計 4 回 ONO-4538 を投与し，52～56 日目の間に腫瘍反応を評価した．腫瘍反応の評価は次サイクルの初回投与までに実施することとした．病勢制御（CR，PR 又は SD）が継続したまま後観察期に移行し，後観察期中に病勢が進行かつ適格性に問題のない被験者は，治療期を含めて最大 3 年間まで再治療可能とした．治療期及び後観察期の完了又は中止後にすべての被験者の生存を確認することとした． 用量は当初，1，3，10 mg/kg を計画した．悪性黒色腫のグループでは用量反応関係の検討のため，治験実施計画書の改訂により，0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg を追加した．用量漸増期には治験実施計画書に従って，各被験者を各用量群に割付けた．まず，3 名の被験者を 1 mg/kg 群に組み入れた．用量漸増は 1，3，10 mg/kg の順に進めた．1，3 mg/kg 群では 3 名の被験者を同時に組み入れ，10 mg/kg 群では 6 名の被験者を同時に組み入れた． 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg に割付けられた被験者で病勢進行が認められた場合には 1 mg/kg への増量を可能とした．前サイクルから 10%以上の体重の変化（増加又は減少）が認められた場合には用量調節を可能とした．DLT 以外の理由で初回サイクルの完了前に試験から脱落した被験者は補完した．安全性及び有効性を更に検討するため，拡大群として 14 群（治験実施計画書の改訂による追加の 7 群を含む）を割付けた．治験実施計画書改訂前の 7 群は以下を計画した． 1）5 つのがん腫ごとに，治験依頼者が 1 用量を選択した．MTD が決定しなかったため，最大用量の 10 mg/kg を選択した． 2）更に，悪性黒色腫の被験者は 1 mg/kg 及び 3 mg/kg にも割付けた．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 1）

項目	内容
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：290 名（補完なしの場合） 解析時： 安全性解析対象集団：306 名 有効性解析対象集団：295 名 免疫原性解析対象集団：243 名 非小細胞肺がんの安全性及び有効性解析対象集団：129 名
対象	進行又は再発の前立腺がん（PC），腎細胞がん（RCC），大腸がん（CRC），悪性黒色腫（Melanoma）又は非小細胞肺がん（NSCLC）を罹患し，前治療後に進行が認められかつ代替治療がない患者を対象とした．
選択基準	本治験には，18 歳以上の男女で同意文書に署名することができ，かつ以下の選択基準を満たす被験者を組み入れた． 1）病理学的記録又は組織診で進行（切除不能）又は再発性の前立腺がん，腎細胞がん，大腸がん，悪性黒色腫又は非小細胞肺がんと確定診断されており，前回の抗悪性腫瘍剤による治療後に病勢が進行又は再発し，他の代替可能な標準的治療法がない患者 2）治験実施計画書改訂（Amendment 4）以降では，腫瘍組織（保管されたもの又は最近採取されたもの）が提供可能であり，治験に関連する組織検査の目的で医療機関の治験担当者がホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed paraffin-embedded：FFPE）組織切片（ブロック又は非染色スライド）を取得することに同意している患者 3）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 である患者 4）12 週間以上の生存が期待される患者 5）前回の抗悪性腫瘍剤による治療以降に病勢進行又は新病変を認めており，RECIST ガイドライン 1.0 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者．放射線療法（radiationtherapy：RT）による治療歴がある場合は，測定可能病変は RT の照射野外でなければならない．PC 患者で測定不能な骨病変のみを有する患者は，治験薬投与前 6 週間以内に 2 つ以上の新病変を伴う進行又は PSA 増悪が認められている患者 6）進行期／再発の原疾患に対して 1～5 回の全身療法の治療を受けた後に病勢進行を認めた患者（ホルモン療法の前治療歴は含めない）．PC と診断されホルモン療法のみの前治療歴を有し，その他の全身療法（化学療法，免疫療法など）の施行歴がない患者は組み入れ可能 7）前回施行した化学療法又は免疫療法（腫瘍のコントロールを目的として投与されたがんワクチン，サイトカイン又は成長因子）が治験薬投与の 4 週間以上前に終了しており，すべての有害事象がベースライン時の状態まで回復又は安定している患者 8）脳又は髄膜転移に対する治療歴を有する患者では，8 週間以上にわたって進行を示す所見が MRI で認められておらず，免疫を抑制する用量のステロイドの全身投与（プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量）が治験薬投与の 2 週間以上前に終了している患者 9）治験薬投与前 4 週間以内に全身放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 2 週間以内に局所放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウム，サマリウム）を投与されていない患者 10）ステロイド又は局所吸収ステロイドなどの免疫を抑制する用量（プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量）での全身薬物療法が治験薬投与の 2 週間以上前に中止されている患者 11）治験薬投与前 2 週間以内に全身麻酔を要する手術が施行されていない患者．治験薬投与 72 時間以上前に局所／硬膜外麻酔を要する手術が終了し，回復している患者．治験薬投与 1 時間以上前に局所麻酔のみを用いた皮膚生検が終了している患者 12）スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者： －白血球数が 2000/μL 以上 －好中球数が 1500/μL 以上

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	－血小板数が 100000/μL 以上 －ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上 －クレアチニンが 2 mg/dL 以下 －AST は肝転移がない場合は施設正常値上限の 2.5 倍以下，肝転移がある場合は施設正常値上限の 5 倍以下 －ALT は肝転移がない場合は ALT が施設正常値上限の 2.5 倍以下，肝転移がある場合は施設正常値上限の 5 倍以下 －総ビリルビンが施設正常値上限の 2 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満） 13）女性の場合は以下の基準のうち 1 つを満たしていなければならない：24 カ月以上連続して閉経している患者；手術により妊娠不可能な患者（子宮摘出術又は両側卵巣摘出術施行歴がある場合など）；信頼できる避妊措置を講じている患者（避妊薬（経口，インプラント又は注射）又はバリア避妊法のいずれか）．適切な避妊方法は治験責任医師と被験者の協議によって決定する．妊娠する可能性のある女性の場合，本治験の治療期及び治験薬の最終投与後少なくとも 70 日間は信頼できる避妊法を用いることに同意している患者．治験薬投与開始前 72 時間以内の血液又は尿を用いた妊娠検査の結果が陰性（最小感度 25 IU/L 又は同等の HCG 単位）である患者 14）男性の場合，治験薬の投与開始時から最終投与後少なくとも 180 日間の避妊に同意した患者
除外基準	スクリーニング時に下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）他のモノクローナル抗体に対して重篤な過敏症の既往歴がある患者 2）過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍を罹患していた患者．ただし，完全に治癒した基底細胞がん又は扁平上皮がん，表在性膀胱がん，子宮頸部又は胸部の上皮内がんを除く． 3）活動性の自己免疫疾患又は自己免疫疾患の既往を有する患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする症候群の既往を有する患者．ただし，白斑又は治癒した小児喘息，アトピーを除く．気管支拡張剤（アルブテロールなど）の断続的な投与を要する喘息患者は除外されない． 4）抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（若しくは T 細胞共刺激経路を標的とした他の抗体）による治療歴を有する患者 5）HIV の感染の既往歴を有する患者 6）HBs 抗原検査又は HCV-RNA 検査が陽性かつ治療を必要とする活動性感染症を合併している患者 7）治験薬の投与が危険又は治験薬の投与による毒性や有害事象の解釈が困難となる基礎疾患を有すると治験責任医師が判断した患者 8）免疫抑制剤又は免疫を抑制する用量の副腎皮質ステロイドの全身投与又は局所投与を必要とする合併症を有する患者 9）他の治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）を治験薬投与前 28 日以内又は半減期の 5 倍の期間以内（いずれかの長い方）に使用した患者 10）治験薬投与前 4 週間（28 日）以内に感染症（インフルエンザ，水痘など）に対するワクチンを使用した患者 11）妊娠中又は授乳中の患者 12）囚人又は強制的に収監されている患者 13）精神的疾患又は身体的疾患（感染症など）のいずれかの治療を目的に強制的に拘留されている患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538（MDX-1106） ONO-4538 は 0.1，0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量 60mL 以上に用時希釈し，全量を 60 分以上かけて静脈内投与した．なお，同一被験者において ONO-4538 の用量は増減しないこととした．有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：0C62529，0C62531，M48A0903FC，1A70914，1C72187，1K67294，M48A0601FC，M48A0602FC，M48A0801FC，M48A0803FC，M48A0901FC，M48A0902FC，M48A0904FC，M48A0905FC，2E71978，2H62312

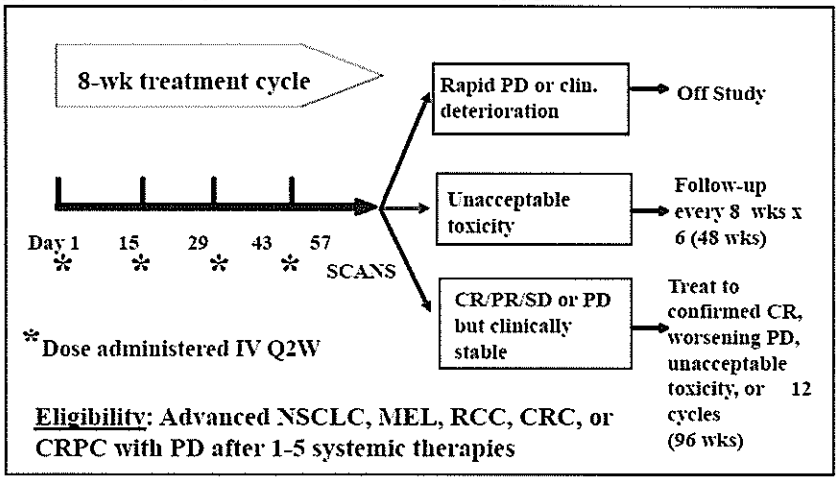
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 3）

項目	内容
治療期間	最長治療期間は約 3 年とした．被験者の最大治験参加期間は約 4 年とした．すべての被験者は試験完了あるいは治療及び追跡期間の中止後，死亡まで生存を追跡した．
治療及び併用療法	治験薬投与前 28 日以内に投与されたすべての薬剤及び治験期間中に投与されたすべての併用薬は CRF に記録し，使用理由及び使用の詳細についても記録することとした． 1）治験薬に対する Infusion reaction を経験した被験者に対しては，その後の投与において Infusion reaction に対する予防的前投与を行うことを可能とした． 2）吸入又は経鼻吸入副腎皮質ステロイドを一定量で継続使用することを可能とした．非吸収性ステロイドの関節内注射も許容することとした．Infusion reaction 又は免疫関連有害事象の管理に全身性ステロイドを投与した場合，次回の治験薬投与前 2 週間以内には免疫を抑制する用量（プレドニゾン換算 10 mg/日超）を超えて投与してはならないこととした．画像診断時の造影剤に対するアレルギーの予防的治療としてステロイドの使用を許容することとした． 3）漢方薬，市販されている抗悪性腫瘍剤／免疫療法薬，又は治験薬（いずれの適応でも承認されていない薬剤）の使用は許容しないこととした． 4）化学療法及び免疫療法の新規使用は許容しないこととした． 5）緩和治療／治療的療法（疼痛治療を目的とした局所放射線療法，不快感緩和を目的とした胸腔穿刺又は穿刺など）は治験依頼者と協議した後に実施の可否を判断することとした． 6）治験期間中の生ワクチンの使用は禁止することとした．インフルエンザ予防を目的とした不活化ワクチン又は弱毒化ワクチンの使用は，ウォッシュアウト期間を除いたすべての期間で可能とした．他の感染症予防を目的とした不活化ワクチン又は弱毒化ワクチンの使用は，症例ごとに検討することとし，使用前に治験依頼者と協議することとした．治験期間中のワクチン接種は各患者の診療録に記録し，症例報告書にも記録することとした． 臨床的に可能な場合，治験期間を通して併用薬は一定用量で使用しなければならないこととした．新たな併用薬の処方又は併用薬の用量／投与スケジュールの変更は症例報告書に記載することとした．許容されないと懸念される併用薬を追加する場合，事前に治験依頼者と検討することとした． 治験中止後の併用薬に関する情報は収集しない．ただし，副作用又は治験中止の原因となった有害事象に対して併用薬を使用していた場合を除く．
評価基準	安全性： 安全性評価は本治験の主要評価項目であり，以下の項目を集計し，評価した． ・有害事象，重篤な有害事象，副作用及び治験中止の原因となった有害事象の発現率 ・死亡率 ・臨床検査値異常 ・留意すべき有害事象の発現率 有効性： 有効性は探索的に評価した．腫瘍の評価は RECIST ガイドライン 1.0 に基づき実施した．有効性の主要評価項目は奏効率及び奏効期間とした．有効性の他の評価項目は，無増悪生存期間，無増悪生存率，累積奏効率，SD の割合，SD が持続した期間，奏効までの期間とした．また，有効性の探索的評価項目を全生存期間とした． 薬物動態： ONO-4538 の薬物動態はサイクル 1 及びサイクル 3 で得られた血清中 ONO-4538 濃度を用いて検討した．薬物動態パラメータとして Cmax，Tmax，AUC，AI，CL 及び effective T1/2 を評価した．また，トラフ濃度及び Ceoi を評価した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法	サンプルサイズ：用量漸増期間の症例数は ONO-4538 の毒性に基づき変化するため事前に決定しなかった．拡大群では，安全性評価に加えて抗腫瘍効果を予備的に評価することを目的として，最大 16 名又は 32 名の患者に対してがん腫別に固定用量で投与することとした． 拡大群において，がん腫別に ONO-4538 を固定用量で投与された 16 名の患者の奏効率の 90%信頼区間は，3 名（19%）に奏効が認められた場合 5.3～42%，4 名（25%）に奏効が認められた場合 9.0～48%，5 名（31%）に奏効が認められた場合 13.2～54.8%となると考えた．同様に，各 NSCLC 拡大群 32 名では，奏効率の 90%信頼区間は，3 名（9.4%）に奏効が認められた場合 3～22%，4 名（12.5%）に奏効が認められた場合 4.4～26.4%，5 名（16%）に奏効が認められた場合 6.4～30%となると考えた． 安全性の解析： すべての有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA：the Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.15.1 を用いて読替えた．留意すべき有害事象は，より頻回の観察又は介入が必要とされる免疫学的病因と定義し，治験依頼者が事前に MedDRA の基本語で特定したリストに含むこととした．有害事象の Grade は CTCAE ver 3.0 に基づき評価した．死亡又は有害事象は治験薬の最終投与から 70 日目までについて，すべてのがん腫をまとめて一覧表を作成することとした．有害事象，重篤な有害事象，留意すべき有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は，用量群別及びがん腫別に一覧表を作成することとした．各有害事象の Grade3 又は 4 の有害事象の一覧表及び副作用の一覧表を作成することとした．各有害事象は最も Grade が高い時点で一回のみ集計した．なお，exposure-adjusted multiple event tables ではすべての時点で観測した事象を記載した． 有効性の解析： 奏効率を各がん腫ごとに用量別，及び各用量群をまとめて算出した．また，NSCLC は組織分類別にも奏効率を算出した．信頼区間は Clopper Pearson 法で算出した．抗腫瘍効果は RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した．無増悪生存率，全生存率，cumulative response rates は Kaplan-Meier 曲線を用いて推計し，信頼区間は Greenwood's 式を用いて算出した．無増悪生存期間の中央値，奏効が持続した期間，SD が持続した期間（DSD），奏効までの期間及び全生存期間は Kaplan-Meier 曲線を用いて推計し，信頼区間は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した． 薬物動態の解析： 血清中濃度データを用い，ONO-4538 の薬物動態パラメータを算出した．サイクル 1 及びサイクル 3 における用量の自然対数値と Cmax の自然対数値の関係，並びに用量の自然対数値と AUC の自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定することにより，用量比例性を評価した．定常状態におけるトラフ濃度及び Ceoi の累積に関する評価は図表及び要約統計量を用いて実施した．薬物動態に対するがん腫の影響は，サイクル 1 及びサイクル 3 におけるトラフ濃度（用量で補正した値）の散布図を用いて評価した．

表 2.7.6.3-2　治験デザイン（CA209003 試験）



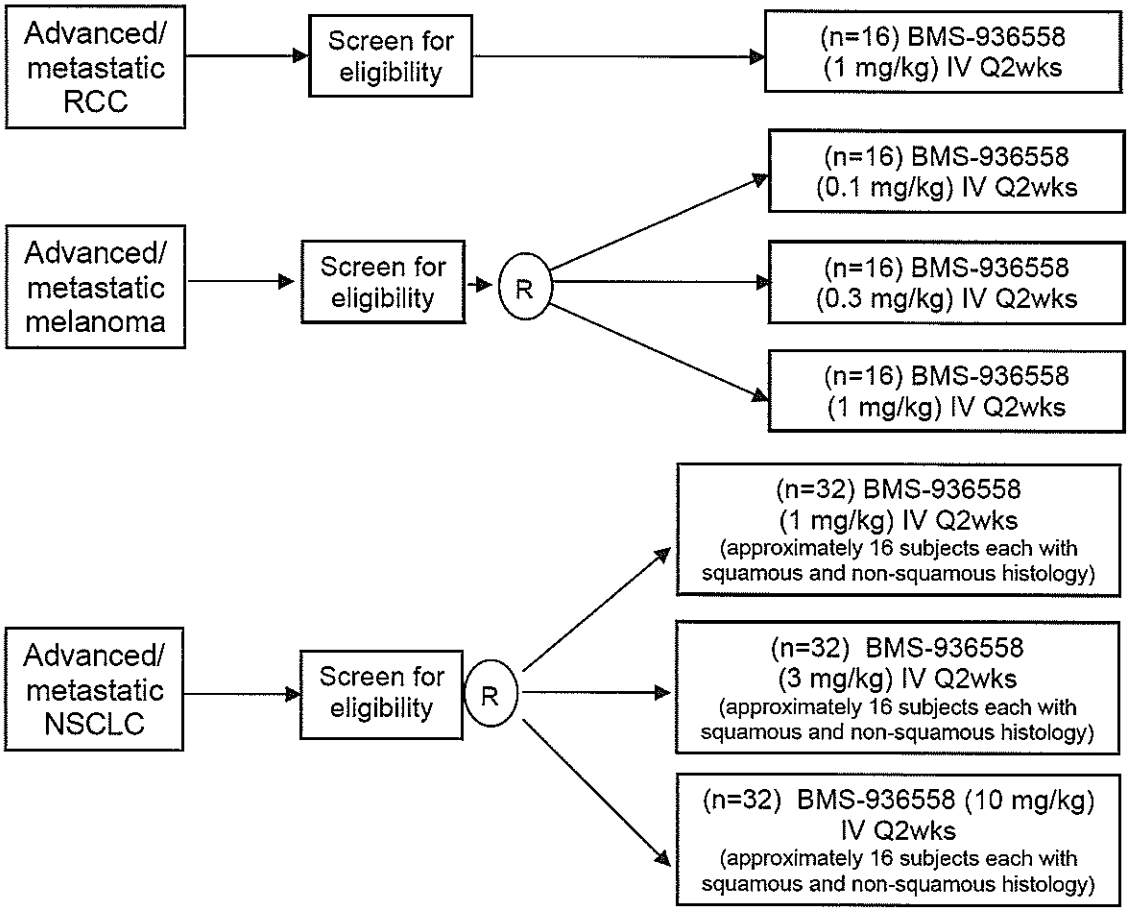
Abbreviations: CR: complete response, CRC: colorectal cancer, CRPC: castrate-resistant prostate cancer, IV: intravenous, mel: melanoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, PD: progressive disease, PR: partial response, Q2W: every 2 weeks, RCC: renal cell carcinoma, SD: stable disease, wks: weeks

治験実施計画書の改訂（Amendment 4）前までに完了した拡大群及び改訂後に追加した拡大群

Tumor Type	Dose Level Cohorts Completed Prior to Amendment 4	Dose Level Cohorts Added Under Amendment 4
NSCLC	10 mg/kg	1, 3, and 10 mg/kg
Melanoma[a]	1, 3, and 10 mg/kg	0.1, 0.3, and 1 mg/kg
RCC	10 mg/kg	1 mg/kg
CRC	10 mg/kg	-
mCRPC	10 mg/kg	-

[a] Based on evidence of clinical activity at doses lower than 10 mg/kg
Abbreviations: CRC: colorectal cancer, mCRPC: metastatic castrate-resistant prostate cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer, RCC: renal cell carcinoma

治験実施計画書の改訂（Amendment 4）により追加した拡大群



2.7.6.3.2　　治験対象被験者

1）　患者の内訳

本試験では 395 名が登録され，そのうち 306 名に治験薬が投与された．89 名の被験者は試験の適格性の基準に合致しない又は投与開始前の死亡により，治験薬が投与されなかった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で，6 名（2.0%）が再度治療期に移行，20 名（6.5%）が治験薬の投与を継続しており，111 名（36.3%）が生存期間のフォローアップ中である．がん腫別の内訳は，非小細胞肺がん患者 129 名，悪性黒色腫患者 107 名，腎細胞がん患者 34 名，前立腺がん患者 17 名及び大腸がん患者 19 名であった．

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬が投与された患者の背景因子を表 2.7.6.3-3 に示した．すべての治療群及びすべてのがん腫を含めた全体の被験者において，年齢（中央値）は 63.0 歳であった．男性が 66.3%，

65 歳未満が 54.9%，白人が 92.5%であった．ベースラインの ECOG Performance Status は 0～1 が 98.0%であった．

治験組み入れ時点の病期はほとんどの被験者がステージ 4 であった．

前治療の要約を表 2.7.6.3-4 に示した．治験薬が投与された 306 名の被験者のうち，悪性黒色腫患者 1 名を除いては，治験開始前に 1 回以上のがん治療歴を有していた．143 名（46.7%）の被験者は 3 回以上の治療歴を有していた．

腎細胞がんの被験者では44.1%が3 レジメン以上の薬物療法による前治療歴を有していた．最も多かったのは抗血管新生阻害剤（70.6%）であり，その他に免疫療法（52.9%），mTOR 阻害剤（32.4%）及びその他の全身療法（47.1%）があった．34 名の腎細胞がんの被験者のうち，10 名（29.4%）に放射線療法による前治療歴，32 名（94.1%）に外科手術による前治療歴があった．

表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
AGE (YEARS)						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	57.5	60.8	61.8	62.7	63.1	62.2
MEDIAN	56.0	63.5	62.0	64.0	64.0	63.0
MIN , MAX	33 , 79	29 , 85	37 , 83	32 , 81	30 , 85	29 , 85
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	13 (76.5)	9 (50.0)	49 (57.0)	30 (55.6)	67 (51.1)	168 (54.9)
>= 65	4 (23.5)	9 (50.0)	37 (43.0)	24 (44.4)	64 (48.9)	138 (45.1)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
AGE CATEGORIZATION (%)?						
< 75	15 (88.2)	15 (83.3)	74 (86.0)	45 (83.3)	107 (81.7)	256 (83.7)
>= 75	2 (11.8)	3 (16.7)	12 (14.0)	9 (16.7)	24 (18.3)	50 (16.3)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
GENDER (%)						
MALE	13 (76.5)	9 (50.0)	60 (69.8)	33 (61.1)	88 (67.2)	203 (66.3)
FEMALE	4 (23.5)	9 (50.0)	26 (30.2)	21 (38.9)	43 (32.8)	103 (33.7)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
RACE (%)						
WHITE	17 (100.0)	15 (83.3)	83 (96.5)	49 (90.7)	119 (90.8)	283 (92.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	1 (5.6)	3 (3.5)	4 (7.4)	8 (6.1)	16 (5.2)
ASIAN	0	0	0	1 (1.9)	3 (2.3)	4 (1.3)
OTHER	0	2 (11.1)	0	0	1 (0.8)	3 (1.0)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
ETHNICITY (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	1 (5.6)	3 (3.5)	2 (3.7)	1 (0.8)	7 (2.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	17 (100.0)	17 (94.4)	83 (96.5)	52 (96.3)	130 (99.2)	299 (97.7)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
PERFORMANCE STATUS (ECOG)						
0	9 (52.9)	9 (50.0)	40 (46.5)	17 (31.5)	54 (41.2)	129 (42.2)
1	8 (47.1)	9 (50.0)	44 (51.2)	37 (68.5)	73 (55.7)	171 (55.9)
2	0	0	2 (2.3)	0	4 (3.1)	6 (2.0)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile
Source: Supplemental Table S.3.1A

表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験）（続き）

Nivolumab Dose Primary Tumor Type	Stage At Screening	Number (%) of Subjects 0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Squamous Cell NSCLC (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	1 (1.2)	1 (1.9)	2 (1.5)	4 (1.3)
	IV	0	0	14 (16.3)	17 (31.5)	19 (14.5)	50 (16.3)
	ALL	0	0	15 (17.4)	18 (33.3)	21 (16.0)	54 (17.6)
Non-Squamous Cell NSCLC (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	III	0	0	1 (1.2)	1 (1.9)	1 (0.8)	3 (1.0)
	IV	0	0	17 (19.8)	18 (33.3)	35 (26.7)	70 (22.9)
	ALL	0	0	18 (20.9)	19 (35.2)	37 (28.2)	74 (24.2)
NSCLC Unknown Histology (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	ALL	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
MELANOMA	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	1 (5.6)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (1.0)
	IV	17 (100.0)	17 (94.4)	34 (39.5)	17 (31.5)	19 (14.5)	104 (34.0)
	ALL	17 (100.0)	18 (100.0)	35 (40.7)	17 (31.5)	20 (15.3)	107 (35.0)
RENAL CELL CARCINOMA (RCC)	I	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	18 (20.9)	0	15 (11.5)	33 (10.8)
	ALL	0	0	18 (20.9)	0	16 (12.2)	34 (11.1)
COLORECTAL CANCER (CRC)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	19 (14.5)	19 (6.2)
	ALL	0	0	0	0	19 (14.5)	19 (6.2)
METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (mCRPC)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	17 (13.0)	17 (5.6)
	ALL	0	0	0	0	17 (13.0)	17 (5.6)

Source: Supplemental Table S.3.1C

表 2.7.6.3-4　前治療の要約（CA209003 試験）

Number of Prior Cancer Regimens
All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects							
	NSCLC-SQ N=54	NSCLC-NSQ N=74	NSCLC[a] N=129	Melanoma N=107	RCC N=34	CRC N=19	mCRPC N=17	Total N=306
Prior Regimens?								
No	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)
Yes	54 (100.0)	74 (100.0)	129 (100.0)	106 (99.1)	34 (100.0)	19 (100.0)	17 (100.0)	305 (99.7)
1	14 (25.9)	11 (14.9)	25 (19.4)	40 (37.4)	10 (29.4)	2 (10.5)	0	77 (25.2)
2	14 (25.9)	20 (27.0)	34 (26.4)	39 (36.4)	9 (26.5)	2 (10.5)	1 (5.9)	85 (27.8)
3	12 (22.2)	15 (20.3)	27 (20.9)	18 (16.8)	6 (17.6)	1 (5.3)	3 (17.6)	55 (18.0)
4+	14 (25.9)	28 (37.8)	43 (33.3)	9 (8.4)	9 (26.5)	14 (73.7)	13 (76.5)	88 (28.8)

[a] Includes 1 NSCLC subject with unknown histology.
NSCLC-SQ = SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC-NSQ = NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC = NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, RCC = RENAL CELL CARCINOMA, CRC = COLORECTAL CANCER, mCRPC = METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER
The numeric categories for prior cancer therapy regimens are based on the number of distinct regimens per subject.
Source: Supplemental Table S.3.2A

3)　治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.3-5 に示した．治験薬が投与された 306 名の被験者の投与回数の中央値は 8.0 回であった．治験薬への曝露はすべてのがん腫で同程度であった．相対用量強度（RDI）が 90%以上の被験者が 265 名（86.6%）であった．すべての被験者における治療期間の中央値は 16.1 週間であった．累積投与量の中央値は 30.9 mg/kg であった．

治験中止理由及び治験薬投与中止理由を表 2.7.6.3-6 に示した．投与中止の主な理由は全体及び各がん腫のいずれにおいても病勢進行のためであった．306 名中 43 名（14.1%）の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した．また，治験を中止した 286 名のうち，11 名（3.8%）の被験者は有害事象によって治験を中止した．

表 2.7.6.3-5　投与状況（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1.0 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Duration of Therapy (weeks)						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	32.9	35.3	34.1	34.6	26.8	31.0
MEDIAN	24.0	17.5	20.0	22.6	15.9	16.1
MIN , MAX	8 , 87	4 , 90	2 , 100	2 , 101	2 , 122	2 , 122
STANDARD DEVIATION	26.38	32.72	32.63	31.88	28.22	30.38
Number of Infusions						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	15.8	16.3	16.4	16.3	12.7	14.7
MEDIAN	11.0	8.5	10.0	9.5	8.0	8.0
MIN , MAX	4 , 43	2 , 43	1 , 49	1 , 48	1 , 51	1 , 51
STANDARD DEVIATION	12.84	14.91	15.81	15.25	13.27	14.47
Cumulative dose per subject						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	5.8	7.7	16.3	48.3	126.3	68.0
MEDIAN	2.3	5.4	10.1	28.6	77.8	30.9
MIN , MAX	0 , 36	1 , 29	1 , 48	3 , 138	2 , 508	0 , 508
STANDARD DEVIATION	8.87	7.23	15.64	44.60	131.49	102.49

Duration of Therapy (weeks) is defined as the days between the first and last dose + 14 days divided by 7.
Cumulative dose is defined as the sum of all doses (in mg/kg) received by the subject.
Dose intensity (mg/kg/2 weeks) is defined per subject as the cumulative dose received divided by the duration of therapy calculated as the number of 2 week dosing intervals.
Relative dose intensity (%) is defined as the per subject dose intensity divided by assigned dose level (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg respectively) per the 2 week dosing interval, multiplied by 100.
Relative dose intensity for subjects assigned the 0.1 or 0.3mg/kg dose, who had per protocol dose escalation is calculated, using the dose initially assigned.

Source: Supplemental Table S.4.1

表 2.7.6.3-5　投与状況（CA209003 試験）（続き）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1.0 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Dose intensity per subject						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	0.3	0.5	1.0	2.9	9.6	4.9
MEDIAN	0.1	0.4	1.0	2.9	9.8	2.9
MIN , MAX	0 , 1	0 , 1	1 , 1	2 , 3	2 , 11	0 , 11
STANDARD DEVIATION	0.26	0.20	0.07	0.21	0.94	4.15
Relative dose intensity						
< 60%	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
>=60% - < 80%	1 (5.9)	1 (5.6)	5 (5.8)	3 (5.6)	7 (5.3)	17 (5.6)
>=80% - < 90%	0	1 (5.6)	5 (5.8)	6 (11.1)	11 (8.4)	23 (7.5)
>=90% - < 100%	7 (41.2)	6 (33.3)	46 (53.5)	35 (64.8)	73 (55.7)	167 (54.6)
>=100%	9 (52.9)	10 (55.6)	30 (34.9)	10 (18.5)	39 (29.8)	98 (32.0)

Duration of Therapy (weeks) is defined as the days between the first and last dose + 14 days divided by 7.
Cumulative dose is defined as the sum of all doses (in mg/kg) received by the subject.
Dose intensity (mg/kg/2 weeks) is defined per subject as the cumulative dose received divided by the duration of therapy calculated as the number of 2 week dosing intervals.
Relative dose intensity (%) is defined as the per subject dose intensity divided by assigned dose level (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg respectively) per the 2 week dosing interval, multiplied by 100.
Relative dose intensity for subjects assigned the 0.1 or 0.3mg/kg dose, who had per protocol dose escalation is calculated, using the dose initially assigned.

Source: Supplemental Table S.4.1

表 2.7.6.3-6　治験中止理由及び治験薬投与中止理由（CA209003 試験）

	Number (%) of Subjects					
Nivolumab Dose	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	Total
Treated	17 (100.0)	18 (100.0)	86 (100.0)	54 (100.0)	131 (100.0)	306 (100.0)
Off-Treatment - Study Drug Discontinuation	15 (88.2)	13 (72.2)	81 (94.2)	50 (92.6)	127 (96.9)	286 (93.5)
On Treatment	2 (11.8)	5 (27.8)	5 (5.8)	4 (7.4)	4 (3.1)	20 (6.5)
Study Drug Discontinuation						
ADVERSE EVENT	3 (17.6)	0	9 (10.5)	8 (14.8)	23 (17.6)	43 (14.1)
COMPLETE RESPONSE	0	0	2 (2.3)	2 (3.7)	1 (0.8)	5 (1.6)
COMPLETION OF MAXIMUM CYCLES	0	0	11 (12.8)	3 (5.6)	6 (4.6)	20 (6.5)
DEATH	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.7)
DISEASE PROGRESSION	12 (70.6)	13 (72.2)	48 (55.8)	32 (59.3)	88 (67.2)	193 (63.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	4 (4.7)	2 (3.7)	3 (2.3)	9 (2.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	6 (7.0)	3 (5.6)	4 (3.1)	13 (4.2)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED[a]	0	0	0	0	0	0
Off-Study -Study Discontinuation	14 (93.3)	13 (100.0)	74 (91.4)	47 (94.0)	123 (96.9)	271 (94.8)
On Study	1 (6.7)	0	7 (8.6)	3 (6.0)	4 (3.1)	15 (5.2)
Study Discontinuation						
ADVERSE EVENT	0	0	1 (1.2)	3 (6.0)	7 (5.5)	11 (3.8)
DEATH	1 (6.7)	5 (38.5)	15 (18.5)	7 (14.0)	23 (18.1)	51 (17.8)
DISEASE PROGRESSION	11 (73.3)	4 (30.8)	34 (42.0)	19 (38.0)	65 (51.2)	133 (46.5)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (7.7)	0	1 (2.0)	4 (3.1)	6 (2.1)
OTHER	1 (6.7)	2 (15.4)	4 (4.9)	3 (6.0)	7 (5.5)	17 (5.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (6.7)	0	9 (11.1)	6 (12.0)	7 (5.5)	23 (8.0)
UNKNOWN	0	1 (7.7)	2 (2.5)	2 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.1)
NOT REPORTED[a]	0	0	9 (11.1)	6 (12.0)	8 (6.3)	23 (8.0)
In Clinical Phase Follow-up	1 (6.7)	0	7 (8.6)	3 (6.0)	4 (3.1)	15 (5.2)

Denominator for On Study, Off-Study and In Clinical Follow-up is the number of Subjects who are Off-Treatment.
Subjects without recorded off-treatment or off-study documentation were assumed to be off-treatment or off-study 1 year after their last dosing date with 'Unknown' reason.
[a]Not reported: Date of discontinuation reported on CRF, but reason for discontinuation not reported.
Source: Supplemental Table S.2.3B

2.7.6.3.3　　有効性の評価

非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がん患者のがん腫別の有効性の要約を表 2.7.6.3-7 に示した.

表 2.7.6.3-7　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験）

Efficacy parameter	SQ NSCLC n = 54	NSQ NSCLC n = 74	TOTAL NSCLC N = 129	Melanoma N = 107	RCC N = 34
Best overall response[a], N (%)					
Complete response	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.9)
Partial response	9 (16.7)	13 (17.6)	22 (17.1)	32 (29.9)	9 (26.5)
Stable disease	15 (27.8)	16 (21.6)	32 (24.8)	24 (22.4)	14 (41.2)
Disease progression	20 (37.0)	38 (51.4)	58 (45.0)	41 (38.3)	8 (23.5)
Unable to be determined	10 (18.5)	7 (9.5)	17 (13.2)	9 (8.4)	2 (5.9)
ORR[b], N (%)	9 (16.7)	13 (17.6)	22 (17.1)	33 (30.8)	10 (29.4)
95% CI	7.9, 29.3	9.7, 28.2	11.0, 24.7	22.3, 40.5	15.1, 47.5
Time to response (range, weeks)	7.4 - 15.4	7.6 - 31.4	7.4 - 31.4	7.1 - 40.0	7.7 - 47.7
Median DOR (weeks)	NR	63.9	74.0	104	56.1
95% CI	42.1, -	29, -	42.1, -	73.9, -	49.4, -
PFSR (95% CI)					
At 8 weeks	94 (87, 100)	90 (83, 97)	92 (87, 97)	90 (85, 96)	100 (100, 100)
At 24 weeks	42 (27, 57)	29 (18, 39)	33 (25, 42)	45 (35, 55)	58 (41, 74)

[a] BOR was derived centrally by the sponsor using RECIST 1.0 criteria on investigator assessed tumor measurements.

[b] Includes all subjects with a response of CR or PR

Source: Supplemental Tables S.5.1.1A, S.5.1.2, S.5.1.3, S.5.2.2A.

Abbreviations: CI: confidence interval, DOR: duration of response, NSCLC: non-small cell lung cancer; NR: not reached, NSQ: non-squamous; ORR: objective response rate, PFSR: progression-free survival rate; RCC: renal cell carcinoma; SQ: squamous

以下には腎細胞がんの有効性の結果を示した．なお，他のがん腫の結果は［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に示した．

1） 腎細胞がんの有効性の結果

本薬 1 又は 10 mg/kg を投与された前治療歴のある腎細胞がんに対する本薬の奏効率は 29.4%であった．用量群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群が 27.8%，10 mg/kg 群が 31.3%であり，明確な用量反応性は認められなかった．

（1） 奏効率及び奏効期間

腎細胞がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間を表 2.7.6.3-8 に示した．全腎細胞がん患者において，34 名中 10 名の奏効例が認められた．用量群ごとの奏効例は 1 mg/kg 群が 18 名中 5 名，10 mg/kg 群が 16 名中 5 名であった．全腎細胞がん患者における奏効までの期間は 7.7～47.7 週間であり，4 名の被験者は 8 週までに奏効が得られた．

全腎細胞がん患者での奏効率［95%信頼区間］は 29.4%［15.1，47.5］であった．用量群ごとの奏効率［95%信頼区間］は 1 mg/kg 群が 27.8%［9.7，53.5］，10 mg/kg 群が 31.3%［11.0，58.7］であった．

腎細胞がん患者での奏効期間（中央値）は 56.1 週間であり，最長で 126 週間であった．

腎細胞がん患者における 1 及び 10 mg/kg 群の個々の被験者の腫瘍の変化率を図 2.7.6.3-1 に示した．

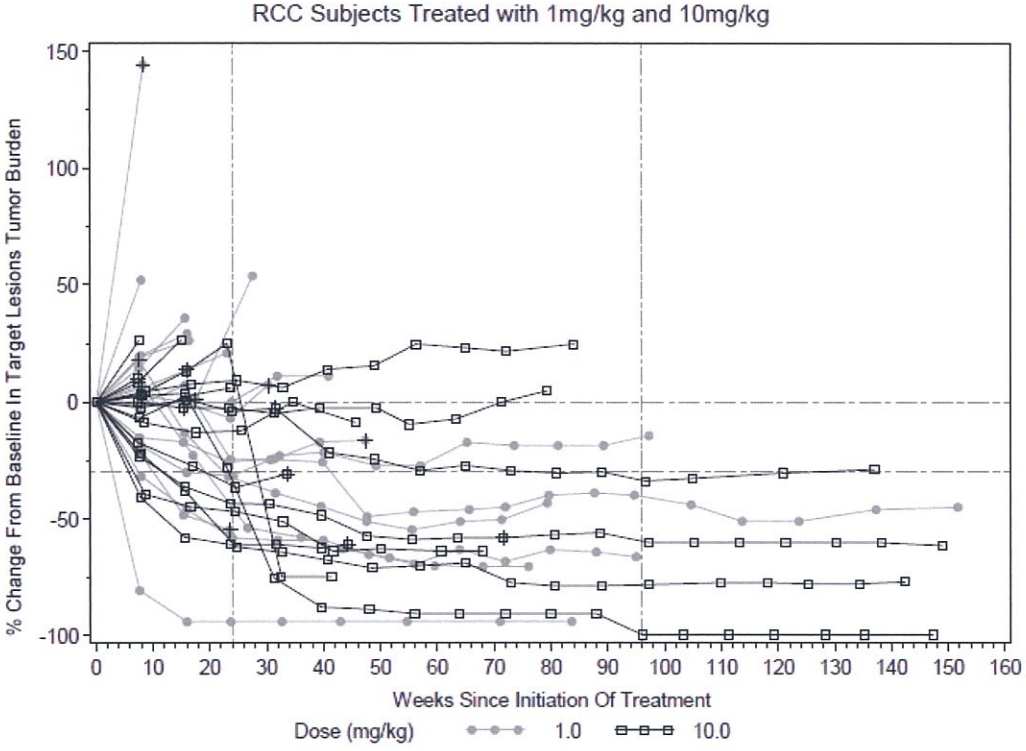
表 2.7.6.3-8　腎細胞がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	Number (%) of Subjects		
	1 mg/kg (N=18)	10 mg/kg (N=16)	Total (N=34)
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	0	1(6.3)	1(2.9)
Partial Response (PR)	5(27.8)	4(25.0)	9(26.5)
Progressive Disease	5(27.8)	3(18.8)	8(23.5)
Stable Disease	7(38.9)	7(43.8)	14(41.2)
Unable to Determine	1(5.6)	1(6.3)	2(5.9)
Objective Response Rate	5(27.8)	5(31.3)	10(29.4)
95% Confidence Interval	(9.7, 53.5)	(11.0, 58.7)	(15.1, 47.5)
Stable Disease Rate(24 Weeks)	4(22.2)	5(31.3)	9(26.5)
95% Confidence Interval	(6.4, 47.6)	(11.0, 58.7)	(12.9, 44.4)
Time to Response (weeks)			
Range among responders (Min, Max)	7.7, 47.7	7.9, 31.3	7.7, 47.7

BOR was derived centrally by the sponsor using RECIST 1.0 criteria on investigator assessed tumor measurements.
Point estimates are derived from the Kaplan-Meier estimation, the 95% CIs are derived using Greenwood's formula.
In K-M analysis, TTR for non-responders is censored to the maximum TTR in the corresponding dose and tumor group.
Based on [redacted] 20[redacted] data base lock.

NR indicates Not Reached, by Kaplan-Meier Estimation.
Source: Supplemental Table S.5.1.1A, S.5.1.3, and S.5.1.6A
Abbreviations: BOR: best overall response, Max: maximum, Min: minimum

図 2.7.6.3-1　腎細胞がん患者における 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 群の腫瘍の変化率（CA209003 試験）



Vertical reference lines indicate the end of the 3rd treatment cycle (24 weeks) and the maximum time on therapy per
protocol (96 weeks). Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST objective response, in the absence of new lesions.
Source: Supplemental Figure S.5.1.2.

全腎細胞がん患者の奏効期間を表 2.7.6.3-9 に示した．全腎細胞がん患者の奏効期間の中央値［95%信頼区間］は 56.1 週間［49.4, －］であった．10 名のレスポンダーのうち 4 名（40%）の奏効期間の評価がデータベースロックの時点で継続中であった．病勢進行以外の理由で治療を中止した 5 名のレスポンダーのうち 4 名は，治療中止から 16 週間以上奏効を持続していた．

表 2.7.6.3-9　奏効期間（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	N	Number of Responders n1 (%)	Ongoing Responders n2 (%, n2/n1)	Median Duration (Weeks) (95% CI)	Range Min, Max
1 mg/kg	18	5 (27.8)	2 (40)	56.1 (40.1, .)	40.1, 76.1+
10 mg/kg	16	5 (31.3)	2 (40)	56.1 (36.6, .)	36.6, 126.7+
Total	34	10 (29.4)	4 (40)	56.1 (49.4, .)	36.6, 126.7+

Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects.
Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based on [redacted] 20[redacted] data base lock
SOURCE : Supplemental Table S.5.1.2
Abbreviations: CI: confidence interval, Max: maximum, Min: minimum.

（2） Non-conventional Responses

標的病変に基づく Non-conventional response が 1 及び 10 mg/kg 群の 3 名の被験者に認められたが，奏効例には含めなかった．

（3） SD が持続した期間

本薬 1～10 mg/kg を投与された全腎細胞がん患者（34 名）のうち 14 名（41.2%）が SD であった．SD の持続期間の中央値［95%信頼区間］は 30.3 週間［16.4，34.6］であった．

（4） 他の有効性の評価項目

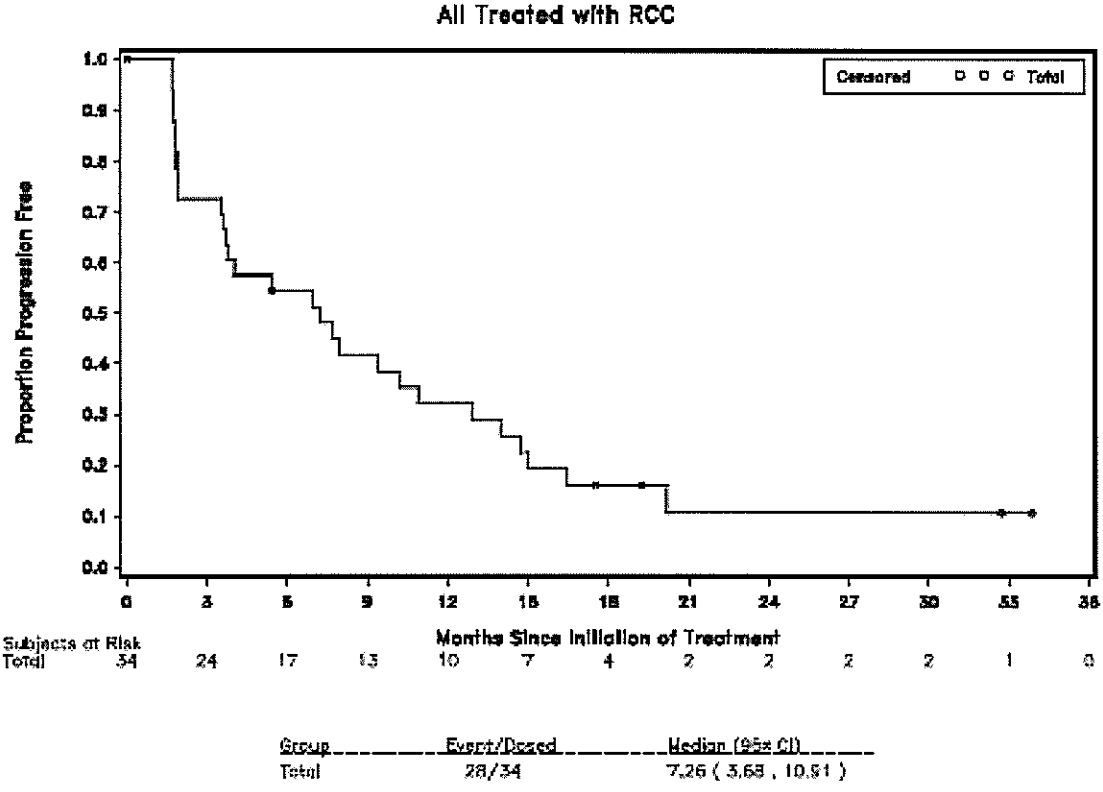
a） 無増悪生存期間及び無増悪生存率

本薬 1 及び 10 mg/kg を投与された全腎細胞がん患者の無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は 7.3 カ月［3.7，10.9］であった．

全腎細胞がんの用量群ごとの無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．

本薬 1 及び 10 mg/kg を投与された全腎細胞がん患者の無増悪生存率［95%信頼区間］は，24 週時点で 58%［41，74］，48 週時点で 35%［19，52］であった．

図 2.7.6.3-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）



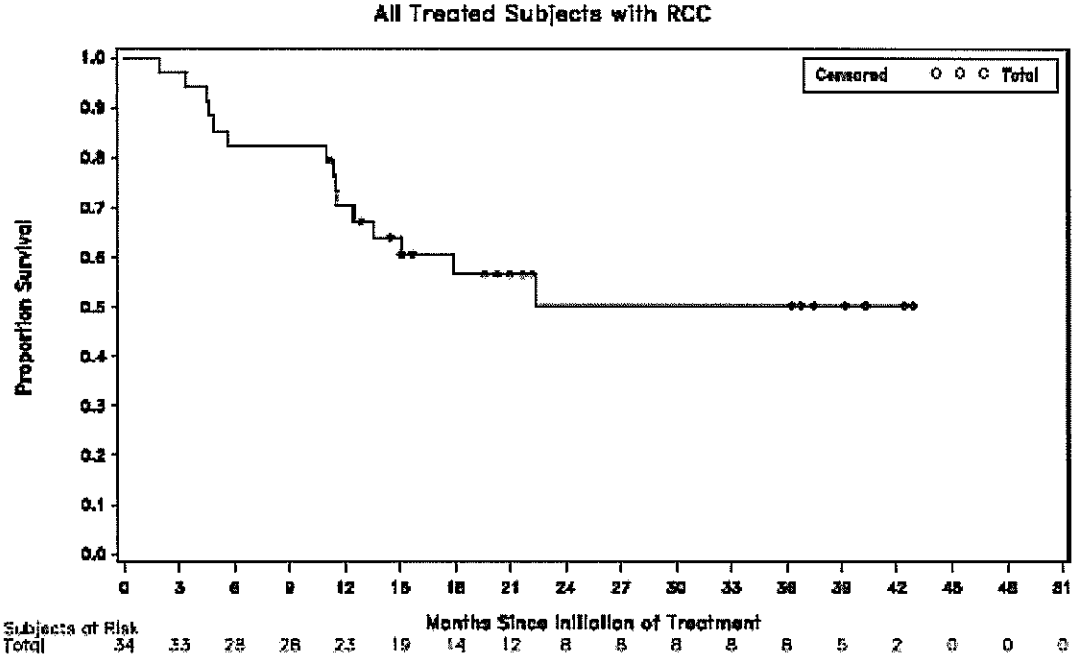
b） 全生存期間

腎細胞がん患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に示した．全生存期間の評価は継続中である．全腎細胞がん患者の全生存期間の中央値は算出されていない．

本薬 1～10 mg/kg を投与された全腎細胞がん患者の 1 年生存率及び 2 年生存率は，それぞれ 70%及び 50%であった．

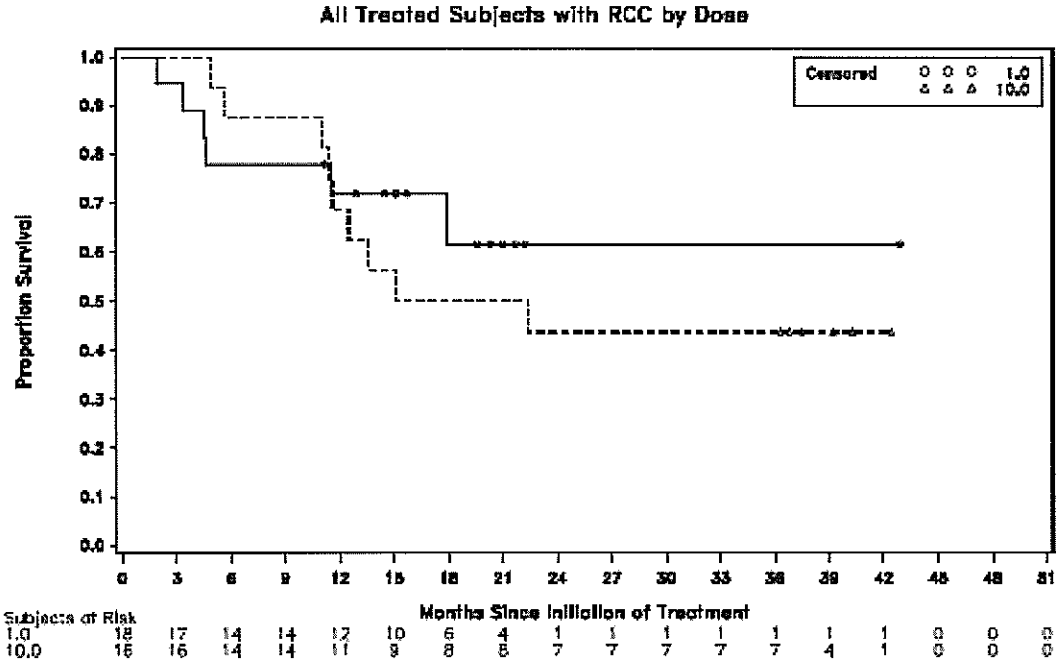
図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）

［全腎細胞がん患者］



Group	Died/Treated	Median (95% CI)
Total	15/34	– (13.60 , –)

［投与量別］



Group	Died/Treated	Median (95% CI)
1.0	6/16	– (17.90 , –)
10.0	9/16	18.75 (11.60 , –)

2.7.6.3.4　　安全性の評価

1）　有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA：the Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.15.1 を用いて読替えた.

（1）　有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を，がん腫別及び用量別にそれぞれ表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示した.

10 mg/kg までの用量では MTD には達しなかった．治験薬との因果関係にかかわらず，有害事象の性質，頻度，重症度はがん腫又は用量にかかわらず類似していた.

表 2.7.6.3-10　がん腫別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）

Safety Parameter	No. of Subjects (%)					
	NSCLC N = 129	Melanoma N = 107	RCC N = 34	CRC N = 19	mCRPC N = 17	Total N = 306
All deaths within 100 days of last dose	36 (27.9)	19 (17.8)	6 (17.6)	10 (52.6)	4 (23.5)	75 (24.5)
Treatment-related deaths	1 (0.8)[a]	0	0	1 (5.3)	0	2 (0.7)
All SAEs	69 (53.5)	51 (47.7)	18 (52.9)	12 (63.2)	9 (52.9)	159 (52.0)
All Grade 3-4	35 (27.1)	27 (25.2)	15 (44.1)	3 (15.8)	5 (29.4)	85 (27.8)
Treatment-related	18 (14.0)	14 (13.1)	5 (14.7)	3 (15.8)	2 (11.8)	42 (13.7)
Treatment-related Grade 3-4	8 (6.2)	10 (9.3)	3 (8.8)	2 (10.5)	1 (5.9)	24 (7.8)
All AEs leading to DC	30 (23.3)	14 (13.1)	4 (11.8)	6 (31.6)	3 (17.6)	57 (18.6)
All Grade 3-4	13 (10.1)	7 (6.6)	2 (5.8)	5 (26.4)	1 (5.9)	28 (9.1)
Treatment-related	16 (12.4)	10 (9.3)	3 (8.8)	3 (15.8)	0	32 (10.5)
Treatment-related Grade 3-4	5 (3.9)	5 (4.7)	1 (2.9)	3 (15.8)	0	14 (4.6)
All AEs	127 (98.4)	106 (99.1)	34 (100.0)	19 (100.0)	17 (100.0)	303 (99.0)
All Grade 3-4	49 (38.0)	50 (46.7)	18 (53.0)	3 (15.8)	7 (41.2)	127 (41.5)
Treatment-related	91 (70.5)	90 (84.1)	29 (85.3)	11 (57.9)	9 (52.9)	230 (75.2)
Treatment-related Grade 3-4	18 (14.0)	24 (22.4)	6 (17.6)	3 (15.8)	1 (5.9)	52 (17.0)
All Select AEs	80 (62.0)	81 (75.7)	25 (73.5)	9 (47.4)	13 (76.5)	208 (68.0)
All Grade 3-4	13 (10.1)	9 (8.4)	7 (20.6)	5 (26.3)	2 (11.8)	36 (11.8)
Treatment-related	53 (41.1)	58 (54.2)	19 (55.9)	5 (26.3)	5 (29.4)	140 (45.8)
Treatment-related Grade 3-4	6 (4.7)	5 (4.7)	3 (8.8)	4 (21.1)	1 (5.9)	19 (6.2)

[a] One additional NSCLC subject died due to treatment-related AE > 100 days after last dose

Source: Supplemental Tables S.6.1A, S.6.1B, S.6.2A, S.6.2B, S.6.3A, S.6.3B, S.6.4A, S.6.4B, S.6.6A, and S.6.6B.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.1-1］

表 2.7.6.3-11　用量別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）

	No. of Subjects (%)					
Safety Parameter	**0.1 mg/kg n = 17**	**0.3 mg/kg n = 18**	**1 mg/kg n = 86**	**3 mg/kg n = 54**	**10 mg/kg n = 131**	**Total N = 306**
All deaths within 100 days of last dose	4 (23.5)	4 (22.2)	18 (20.9)	9(16.7)	40 (30.5)	75 (24.5)
Treatment-related deaths	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (0.7)
All SAEs	9 (52.9)	8 (44.4)	37 (43.0)	26 (48.1)	79 (60.3)	159 (52.0)
All Grade 3-4	4 (23.5)	2 (11.1)	21 (24.4)	16 (29.6)	42 (32.1)	85 (27.8)
Treatment-related	3 (17.6)	0	8 (9.3)	9 (16.7)	22 (16.8)	42 (13.7)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	4 (4.7)	5 (9.3)	14 (10.7)	24 (7.8)
All AEs leading to DC	3 (17.6)	0	12 (14.0)	12 (22.2)	30 (22.9)	57 (18.6)
All Grade 3-4	1 (5.9)	0	5 (5.8)	4 (7.5)	18 (13.7)	28 (9.1)
Treatment-related	3 (17.6)	0	9 (10.5)	4 (7.4)	16 (12.2)	32 (10.5)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	2 (2.3)	2 (3.7)	9 (6.9)	14 (4.6)
All AEs	17 (100.0)	17 (94.4)	85 (98.8)	53 (98.1)	131 (100.0)	303 (99.0)
All Grade 3-4	11 (64.7)	5 (27.8)	29 (33.7)	26 (48.1)	56 (42.7)	127 (41.5)
Treatment-related	13 (76.5)	14 (77.8)	70 (81.4)	40 (74.1)	93 (71.0)	230 (75.2)
Treatment-related Grade 3-4	5 (29.4)	3 (16.7)	12 (14.0)	11 (20.4)	21 (16.0)	52 (17.0)
All Select AEs	9 (52.9)	11 (61.1)	60 (69.8)	42 (77.8)	86 (65.6)	208 (68.0)
All Grade 3-4	1 (5.9)	1 (5.6)	7 (8.1)	5 (9.3)	22 (16.8)	36 (11.8)
Treatment-related	8 (47.1)	9 (50.0)	42 (48.8)	23 (42.6)	58 (44.3)	140 (45.8)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	3 (3.5)	2 (3.7)	13 (9.9)	19 (6.2)

Source: Supplemental Tables S.6.1A, S.6.1B, S.6.2A, S.6.2B, S.6.3A, S.6.3B, S.6.4A, S.6.4B, S.6.6A, and S.6.6B.
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.1-2］

（2） 有害事象の項目別発現頻度

有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）を表 2.7.6.3-12 に，有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.8-1 に示した．全被験者の 99.0%（303/306 名）に有害事象が認められた．Grade 3 又は 4 の有害事象は 127 名(41.5%)に認められた. 発現頻度の高かった有害事象は, 疲労(54.9%, 168 名），食欲減退（35.0%，107 名））, 下痢（34.3%，105 名），悪心（30.1%，92 名）及び咳嗽（29.4%，90 名）であった．発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，呼吸困難（8.8%，27 名）及び疲労（6.5%，20 名）であった．有害事象の発現率と用量あるいはがん腫の間に関連性は認められなかった．［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）8.6.1 All Adverse Events］

（3） 副作用

副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）を表 2.7.6.3-13 に，副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.8-2 に示した．全被験者の 75.2%（230/306 名）に副作用が認められた．Grade 3 又は 4 の副作用は 52 名（17.0%）に認められた．最も発現頻度の高かった副作用は，疲労（86 名，28.1%）であった．最も発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の副作用は疲労（2.3%，7 名）であった．その他に 3 名以上に認められた Grade 3 又は 4 の副作用は，肺臓炎（1.3%，4 名），リンパ球減少症（1.3%，4 名），下痢（1.0%，3 名），腹痛（1.0%，3 名），CD4 リンパ球減少（1.0%，3 名)及び低リン血症（1.0%，3 名）であった．

表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
事象を発現した被験者の合計	303 (99.0)	127 (41.5)	55 (18.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	235 (76.8)	31 (10.1)	1 (0.3)
疲労	168 (54.9)	20 (6.5)	0
発熱	61 (19.9)	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	59 (19.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害	233 (76.1)	32 (10.5)	0
下痢	105 (34.3)	3 (1.0)	0
悪心	92 (30.1)	9 (2.9)	0
便秘	78 (25.5)	2 (0.7)	0
嘔吐	70 (22.9)	7 (2.3)	0
腹痛	36 (11.8)	10 (3.3)	0
口内乾燥	32 (10.5)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	201 (65.7)	53 (17.3)	2 (0.7)
咳嗽	90 (29.4)	4 (1.3)	0
呼吸困難	80 (26.1)	27 (8.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	188 (61.4)	32 (10.5)	0
背部痛	68 (22.2)	7 (2.3)	0
関節痛	63 (20.6)	4 (1.3)	0
筋骨格痛	43 (14.1)	8 (2.6)	0
四肢痛	36 (11.8)	3 (1.0)	0
代謝および栄養障害	177 (57.8)	33 (10.8)	1 (0.3)
食欲減退	107 (35.0)	3 (1.0)	0
高血糖	38 (12.4)	4 (1.3)	0
脱水	36 (11.8)	9 (2.9)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．

MedDRA ver 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4D 改変］

表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）（続き）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
皮膚および皮下組織障害	171 (55.9)	2 (0.7)	0
発疹	74 (24.2)	0	0
そう痒症	56 (18.3)	1 (0.3)	0
臨床検査	164 (53.6)	36 (11.8)	0
体重減少	48 (15.7)	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	43 (14.1)	2 (0.7)	0
神経系障害	156 (51.0)	21 (6.9)	0
頭痛	59 (19.3)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	56 (18.3)	1 (0.3)	0
精神障害	98 (32.0)	9 (2.9)	0
不眠症	45 (14.7)	1 (0.3)	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）	85 (27.8)	18 (5.9)	47 (15.4)
悪性新生物進行	48 (15.7)	4 (1.3)	44 (14.4)
血管障害	85 (27.8)	14 (4.6)	0
低血圧	35 (11.4)	5 (1.6)	0
血液およびリンパ系障害	67 (21.9)	16 (5.2)	0
貧血	35 (11.4)	7 (2.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4D 改変］

表 2.7.6.3-13　副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
事象を発現した被験者の合計	230 (75.2)	52 (17.0)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (35.6)	8 (2.6)	0
疲労	86 (28.1)	7 (2.3)	0
皮膚および皮下組織障害	93 (30.4)	1 (0.3)	0
発疹	45 (14.7)	0	0
そう痒症	32 (10.5)	1 (0.3)	0
胃腸障害	86 (28.1)	6 (2.0)	0
下痢	41 (13.4)	3 (1.0)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．

MedDRA ver 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4E 改変］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

a)　死亡

治験薬最終投与から 100 日以内に認められた死亡例の内訳を表 2.7.6.3-14 に示した．

データベースロック時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において，治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 75 名（24.5%）であった．主な死因は悪性疾患（70 名，22.9%）であった．3 名の被験者は，副作用である肺臓炎の発症後に死亡した．MDX1106-03-1-[redacted] 及び MDX1106-03-1-[redacted] は治験薬の最終投与後 100 日以内の死亡例として表 2.7.6.3-14 に含まれる．MDX1106-03-5-[redacted] は治験薬の最終投与後 100 日以降に死亡しており，表 2.7.6.3-14 に含まれていない．これら 3 名の死亡例の詳細について以下に示した．

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード 4） 敗血症（グレード 5）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	［被験者 1-[redacted]］野生型 EGFR 及び KRAS 変異を呈するⅣ期非小細胞肺がん（腺がん）の 6[redacted] 歳男性．本被験者は nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴として，喫煙，乾性咳嗽，肺気腫，呼吸困難及び左側胸部不快感があった．肺がんに対するビデオガイド胸腔鏡下手術（VATS）による左胸膜剥皮術の手術歴があった． ベースライン時の Day -7（20[redacted] 年 6 月 13 日），スパイラルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで左肺上部の腫瘤，左下葉の多発性肺結節，左胸膜肥厚，心嚢液貯留及び両側副腎結節が認められた． Day 17（20[redacted] 年 7 月 6 日，nivolumab の初回投与から 16 日後），ヘモグロビン値 93 g/L（ベースライン時：110 g/L，基準範囲：132～170 g/L）のグレード 2 の貧血，グレード 1 の浮動性めまい及びグレード 2 の疲労が報告された．浮動性めまい及び貧血は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，疲労は治験薬と関連ありと判断された．Day 17（20[redacted] 年 7 月 6 日），2 回目の nivolumab の投与を行った．Day 18（20[redacted] 年 7 月 7 日，nivolumab の 2 回目投与の翌日），息切れ及び多汗が発現した．酸素飽和度は，安静時で 92%，労作時で 90%であった．同日（Day 18）に行った換気／血流（VQ）スキャンで肺塞栓症が中程度の確率で疑われた．胸部 X 線検査でびまん性の浸潤と共に大きな左側腫瘤が認められた．翌日（20[redacted] 年 7 月 8 日），濃厚赤血球（PRBC）を 2 単位輸血した．それ以外の臨床状態は安定していた．しかし，輸血にかかわらず労作性息切れが次第に増悪し，酸素飽和度は安静時で 90%，室内気吸入下の労作時では 87%に低下した．発熱も再発した．Nivolumab の 2 回目投与から 5 日後の Day 22（20[redacted] 年 7 月 11 日），本被験者は乾いた非湿性咳嗽を報告した．CT スキャンで新たな両側性の間質性浸潤及び肺胞浸潤が認められた．Day 22，本被験者はグレード 4 の肺臓炎と診断され（本事象は重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された），入院した．入院時のバイタルサインは安定しており，酸素飽和度は 93%であった．アジスロマイシン，アモキシシリン＋クラブラン酸による経験的な抗生物質療法を開始した．Day 23（20[redacted] 年 7 月 12 日），挿管と気管支生検を行った．生検で左下葉の気管支出

	血が認められた．培養のため気管支肺胞洗浄（BAL）を行った．出血の疑いがあるため生検は行わなかった．感染に関する広範な臨床検査では，サイトメガロウイルス，クリプトコッカス抗原，ニューモシスティス肺炎（PCP）染色，抗酸菌染色，真菌染色，細菌培養，RS ウイルス，インフルエンザ A，インフルエンザ B，パラインフルエンザ 1，2 及び 3 型並びにアデノウイルスは陰性であった．Day 23（20[redacted] 年 7 月 12 日），メチルプレドニゾロン 1 g の静脈内投与を開始し，アモキシシリン＋クラブラン酸カリウムをセフトリアキソンに切り替えた．Day 24（20[redacted] 年 7 月 13 日），ニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）予防のため，スルファメトキサゾール＋トリメトプリムの投与を開始し，PRBC を再度 2 単位輸血した．酸素飽和度は 96%であった．CT スキャンで肝転移が認められ，進行性疾患が報告された．
経緯	前回の nivolumab の投与から 9 日後の Day 26（20[redacted] 年 7 月 15 日），肺臓炎によるものと考えられる呼吸窮迫の持続のため，再度挿管し，鎮静を行った．同日，インフリキシマブを 1 回投与し，solumedrol の静脈内投与量を 500 mg 1 日 2 回から 250 mg 1 日 2 回に減量した．2 日後の Day 28（20[redacted] 年 7 月 17 日），発熱が報告された．Day 29（20[redacted] 年 7 月 18 日），バイタルサインは体温 38.1℃及び酸素飽和度 94%であった．臨床検査値はヘモグロビン値 9.2 g/dL 及びクレアチニン 1.7 mg/dL であった．同日（Day 29），気管支生検で糸状菌が検出された．Nivolumab の 2 回目投与から 12 日後の Day 29（20[redacted] 年 7 月 18 日），重篤な有害事象として敗血症が報告された．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．広域スペクトル抗生物質（ボリコナゾール，ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン）を投与し，予防のためスルファメトキサゾール＋トリメトプリムも投与した．肺の状態に臨床的改善がみられなかったため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は Day 17（20[redacted]年 7 月 6 日）であった．免疫グロブリンの静脈内投与により肺臓炎の抑制を試みた．同日夕方，低血圧のエピソードが発現し，norepinephrine による昇圧を必要とした．Day 30（20[redacted] 年 7 月 19 日），臨床的改善は認められなかった（敗血症の持続及びクレアチニン増加）．状態が悪化したため，本被験者の家族が救命処置の中止を決定し，本被験者は Day 30 に死亡した．死因は，肺臓炎の合併症又は肺臓炎の関連疾患として発症した原因不明又は感染による敗血症の合併による心肺停止並びに転移性非小細胞肺がんと報告された．家族は剖検を拒否した．貧血，疲労，浮動性めまい及び肺臓炎は死亡時点で未回復であった．感染症／敗血症及び肺臓炎は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．心肺停止は治験薬と関連なしと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード 3） 急性呼吸窮迫症候群（グレード 4） 敗血症（グレード 5）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（1-[redacted]）は 5[redacted]歳男性，肝臓，肺及びリンパ節に転移を認める結腸直腸腺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴は，直腸 S 字結腸がんの低位前方切除術（2002 年），左側部肺葉切除及び肝臓の右側部病変の楔状切除術（2004 年），良性腎腫瘍の切除，喫煙及び労作性呼吸困難であった． 89 日目（20[redacted]年 5 月 28 日），グレード 1 の胸痛（報告用語は右側の胸痛）が発現したが，治験責任医師は治験薬とは関連なしと判断した．症状はその日のうちに消失した．胸部 X 線検査から，左側の肺浸潤が明らかになった．90 日目（20[redacted] 年 5 月 29 日），被験者は緊急治療室を受診

	し，2～3 日間の息切れを訴え，症状はタイル張付け材を混ぜていた時に，パウダーを吸入した後から始まったと報告した．酸素飽和度は 90%と低かった．胸部 CT スキャンから，浸潤，右側の肺基底部の無気肺を伴う基底空間疾患，右側の微量の胸水及び舌区の結節が確認された．肺塞栓症は否定された．91 日目（20[redacted]年 5 月 30 日），治験薬の 7 回目の投与 6 日後，被験者は，グレード 3 の肺臓炎の診断を受け，SAE と報告された．治験責任医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．92 日目（20[redacted]年 5 月 31 日），被験者は他院に搬送され，胸部 CT を実施し，左肺の異型肺炎が確認された．同日の鼻咽頭スワブでは，RS ウイルス陰性であった．血液培養及び尿培養では増殖は認められなかった．被験者はセフトリアキソンの静脈内投与，アジスロマイシン，レボフロキサシン，ヒドロモルフォン，エノキサパリン，フロセミド，硫酸マグネシウム，塩化カリウム，酸素補給及びブドウ糖の静脈内投与による処置を受けた． 94 日目（20[redacted]年 6 月 2 日），経気管支生検を実施したが，増殖は認められなかった．また，気管支肺胞洗浄も実施したところ，ウイルス，寄生虫及び細菌性生物に対する抗体価は陰性で，これらの培養も陰性であった．95 日目（20[redacted]年 6 月 3 日），経胸壁心エコーから駆出率は 55%であり，グレード 1 の拡張機能障害（弛緩障害）に一致していた．入院中の臨床検査及び診断結果から，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の上昇（340）が明らかになった．被験者の状態は入院中安定していたが，継続的な酸素治療を必要とした．96 日目（20[redacted]年 6 月 4 日），被験者は退院し，必要時に間欠的な酸素補給を受けた．98 日目（20[redacted]年 6 月 6 日），安静時の呼吸困難のため再入院した．酸素飽和度は 92%であった．99 日目（20[redacted]年 6 月 7 日）の胸部造影 CT スキャンから，間隔進行（interval progression）が確認され，両側肺で間質性肥厚及びスリガラス状陰影が認められ，斑状の基底浸潤影を伴っていた． 同日の（99 日目）臨床検査結果は，白血球が 16880 /mm^3（ベースライン：4.51x10^3 c/uL，基準範囲：3.5～11.1x10^3 c/uL）及びヘモグロビンが 10.2 g/dL（ベースライン：13.6 g/dL，基準範囲：13.2～17 g/dL）であった．被験者は，グルカゴン，レボフロキサシン，アセチルシステイン，デキサメタゾン 10 mg（99 日目に 1 回），フロセミド，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，アルブテロール／イプラトロピウム，インスリン及びフルコナゾールによる処置を受けた．また，メチルプレドニゾン 500 mg OD の静脈内投与［99 日目（20[redacted]年 6 月 7 日）から 101 日目（20[redacted]年 6 月 9 日）］及びプレドニゾン 60 mg の経口投与［102 日目（20[redacted]年 6 月 10 日）から 103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日）］を行った．103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），治験薬の 7 回目の投与 18 日後，被験者はグレード 4 の急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の診断を受け，SAE として報告された．治験責任医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．ARDS の発現のため，治験薬を中止した．治験薬の最終投与日は 85 日目（20[redacted]年 5 月 24 日）であった．103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），メチルプレドニゾン 250 mg 1 日 1 回投与を再開した．105 日目（20[redacted]年 6 月 13 日），被験者はグレード 2 の間欠性胸痛を訴えた．104 日目（20[redacted]年 6 月 12 日）から 113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日）にメチルプレドニゾン 250 mg（1 日 2 回），及び 106 日目（20[redacted]年 6 月 14 日）から 120 日目（20[redacted]年 6 月 28 日）にミコフェノール酸モフェチル 1 g（1 日 2 回）の投与を実施した．その後，109 日目（20[redacted]年 6 月 17 日）に，インフリキシマブを 1 回投与した．113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日），呼吸状態が悪化したため，被験者は挿管され，補助換気下に置かれた．113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日），メチルプレドニゾンは 200 mg（1 日 2 回）まで漸減された．114 日目（20[redacted]年 6 月 22 日），胸部 CT スキャンから，間質性融合性浸潤の顕著な間隔上昇（interval increase）が確認された．同日（114 日目），グレード 1 の気胸（報告用語は右側の気胸）が報告されたが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．関連する臨床検査結果は，白血球が 28880/mm^3，ヘモグロビンが 11.5 g/dL 及び血小板数が 196000/mm^3 であった．20[redacted]年 6 月 22 日の動脈血ガスの pH は 7.33，PCO_2

	が 54，PO_2 が 69，HCO_3 が 28 であった．115 日目（20[redacted] 年 6 月 23 日），気胸がグレード 2 に悪化した．116 日目（20[redacted] 年 6 月 24 日）及び 117 日目（20[redacted] 年 6 月 25 日），被験者はメチルプレドニゾン 150 mg（1 日 2 回），その後 117 日目（20[redacted] 年 6 月 25 日）から 120 日目（20[redacted] 年 6 月 28 日）に 100 mg（1 日 2 回）の投与を受けた． 118 日目（20[redacted]年 6 月 26 日），グレード 2 の発熱（報告用語は間欠性発熱）の症状を呈したが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．同日（118 日目），喀痰培養では，*エンテロコッカス・ラフィノーサス*陽性であった．119 日目（20[redacted] 年 6 月 27 日），頭部及び洞（sinuses）CT スキャンからは両側の乳突洞滲出液が，胸部 CT スキャンからは気縦隔の増加が確認された．被験者は，グレード 1 の乳突洞滲出液（報告用語は両側の乳突洞滲出液）の診断を受けたが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．120 日目（20[redacted] 年 6 月 28 日）から 123 日目（20[redacted] 年 7 月 1 日），被験者はメチルプレドニゾン 50 mg（1 日 2 回）の投与を受けた．124 日目（20[redacted] 年 7 月 2 日），喀痰培養では，再度*エンテロコッカス・ラフィノーサス*は陽性であり，血液培養では，グラム陽性*エンテロコッカス・フェシウム*（バンコマイシン耐性）陽性であった．同日（124 日目），治験薬の 7 回目の投与 40 日後，重篤な有害事象である敗血症が発現したと報告された．治験責任医師は，治験薬と関連ありと判断した．125 日目（20[redacted]年 7 月 3 日），発熱はグレード 3 に悪化し，グレード 4 の低血圧が報告された．治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．グレード 1 のしゃっくり（吃逆）も発現したが，治験責任医師は治験薬とは関連なしと判断した．124 日目（20[redacted]年 7 月 2 日）及び 125 日目（20[redacted] 年 7 月 3 日）に，メチルプレドニゾン 80 mg OD（1 日 1 回）の投与を実施した．また，被験者はランソプラゾール，ヒドロコルチゾン（100 mg の静脈内投与，125 日目及び 126 日目），リネゾリド，ノルエピネフリン，ミカファンギン，アミカシン及びメロペネムによる処置を受けた．126 日目（20[redacted]年 7 月 4 日），被験者は黒い便を排出し，血小板減少症及び貧血が認められた．被験者は血小板，新鮮凍結血漿及び赤血球の輸血を受けたが，奏効しなかった．播種性血管内凝固症候群（DIC）を発症し，グレード 3 の消化管出血が発現したが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．126 日目（20[redacted] 年 7 月 4 日），肝臓の超音波検査の結果は，既知の肝臓への転移及び胆石症に適合していたが，胆嚢炎のエビデンスは認められなかった．胸部 X 線検査から，間質性肺疾患による肺気量の低下，微量の胸水，左基底浸潤／粗瘢痕化（coarse scarring）が確認されたが，気胸は認められなかった．肝機能検査値は顕著に上昇しており，腎機能は悪化していた．被験者の家族は，被験者の状態が悪化しているため，治験薬の投与中止を決断した．126 日目（20[redacted] 年 7 月 4 日），治験薬の 7 回目の投与 42 日後，被験者は死亡，死因は敗血症であった．家族は剖検を拒否した．死亡時，事象である肺臓炎，ARDS，気胸，胸痛，乳突洞滲出液，敗血症及び消化管出血は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-5-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	筋肉痛（グレード 3） 肺臓炎（グレード 4） 肺臓炎（グレード 4） 呼吸不全（グレード 5）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	［被験者 5-[redacted]］リンパ管に進展し，肺及び骨転移を伴う非小細胞肺がんの 4[redacted] 歳女性．本被験者は nivolumab 1mg/kg 投与群に割り付けられた．既往歴は，慢性腰痛，右側胸痛，咳嗽及び労作性呼吸困難であった．

	Day 8（20[redacted]年 7 月 20 日），本被験者はグレード 1 の非心臓性胸痛を訴えた．翌日にグレード 2 の骨痛が発現し，シクロベンザプリンが投与された．骨痛及び非心臓性胸痛は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，治験実施計画書に従い治験を継続した．骨痛は Day 11（20[redacted]年 7 月 23 日）に消失し，胸痛は Day 15（20[redacted]年 7 月 27 日）に消失した．また，Day 15 に benzonatate を処方された． Day 29（20[redacted]年 8 月 10 日），本被験者は第 3 サイクルの治験薬投与前の評価を受けるため来院し，ベースライン時に認められた労作時呼吸困難は増悪していないと訴えたが，慢性咳嗽が重症化し，嘔吐が発現した．グレード 3 の筋肉痛（報告者が用いた用語：背部痛）が Day 28（20[redacted]年 8 月 9 日）より発現し，重篤な有害事象として報告された．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．Day 29，本被験者は精査のため入院し，脊椎 MRI で脊柱全体のびまん性の転移性疾患が認められたが，脊髄圧迫は認められなかった．Day 29 に行った胸部 X 線検査で左肺に間質性の陰影が認められ，CT 検査で左肺全体に新たな網状の結節性陰影が認められた．画像所見に基づきグレード 4 の肺臓炎と診断され，治験責任医師により治験薬と関連のある重篤な有害事象と報告された．室内気吸入下酸素飽和度は 96%，体温は 100.1°F（37.8℃）であった．メチルプレドニゾロン 50 mg を 1 日 3 回，2 日間静脈内投与した（Day 29 及び Day 30，20[redacted]年 8 月 10 日及び 11 日）．その後，退院日の 20[redacted]年 8 月 11 日に prednisone 60 mg を 1 日 1 回経口投与された．本被験者は入院期間を通して無熱で室内気吸入下酸素飽和度は 93～96%であった．筋肉痛及び肺臓炎のため Day 15（20[redacted]年 7 月 27 日）を最後に治験薬の投与を中止した．Day 36（20[redacted]年 8 月 17 日），CT 検査で肺臓炎のわずかな改善が認められ，prednisone を 3 日おきに 10 mg ずつ漸減した．Prednisone の最終投与日は Day 59（20[redacted]年 9 月 9 日）であった．副腎皮質ステロイド製剤の全投与期間は 30 日間であった．
経緯	Day 37（20[redacted]年 8 月 18 日），エルロチニブの投与を開始され，Day 57（20[redacted]年 9 月 7 日），ビノレルビンを追加投与された．Day 64（20[redacted]年 9 月 14 日），息切れが増悪し，ビノレルビンの投与を中止された． Day 66（20[redacted]年 9 月 16 日），エルロチニブの投与を中止された． Day 78（20[redacted]年 9 月 28 日），本被験者は呼吸困難増悪のため来院した．CT 検査では，前回認められたびまん性の網状の結節性陰影に加えて，安定した右側病変と左肺に新たな多発性びまん性斑状すりガラス状硬化像が認められた．また，在宅酸素療法が行われた． Day 86（20[redacted]年 10 月 6 日），本被験者はグレード 4 の呼吸困難（肺臓炎）のため入院し，本事象は治験薬に関連のある重篤な有害事象として報告された．3L の持続酸素吸入下の酸素飽和度は 84%であった．胸部 X 線検査で両肺に陰影とびまん性の白濁像が認められた．CT スキャンでは左肺全体にモザイク状に分布したすりガラス状陰影の増加が認められ，本所見は肺臓炎と矛盾しないものであった．Day 86（20[redacted]年 10 月 6 日）から Day 95（20[redacted]年 10 月 15 日）までメチルプレドニゾロン 50 mg を 1 日 3 回投与された．入院中に投与されたその他の薬剤は，バンコマイシン，セフェピム，ロラゼパム，モルヒネ及び hydrocodone／アセトアミノフェンであった．Day 89（20[redacted]年 10 月 9 日），インフリキシマブを投与された． Day 112（20[redacted]年 11 月 1 日），漸減法で prednisone 75 mg の経口投与に漸減を開始し，同日，本被験者は退院し，リハビリテーション施設に転院した． Day 117（20[redacted]年 11 月 6 日），緊急挿管を要する呼吸不全が発現し，本事象は治験責任医師により治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された．胸部 CT 検査で両肺にびまん性硬化像の増強が認められた． Day 120（20[redacted]年 11 月 9 日），本被験者は肺臓炎及び進行性非小細胞肺がんに続発した呼吸不全のため死亡した．剖検は実施されなかった．
治験薬との関連性	関連あり

データカットオフ以降に，非小細胞肺がんの 3 mg/kg 群で肺臓炎を発現した被験者において，死亡例が 2 名報告された．データカットオフ以降に報告された死亡例は表 2.7.6.3-14　治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）に含まれていない．これら 2 名の被験者についての詳細を以下に示した．

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	［被験者 1-[redacted]］は 7[redacted] 歳の男性で，リンパ節転移を伴う Unknown EGFR 及び KRAS 変異の IV 期非小細胞肺がんであり，nivolumab 3mg/kg 投与群へ割り付けられた． 本被験者の既往歴は喫煙，乾咳及び息切れであった．また本被験者は 2010 年 5 月に左肺上葉，左肺門及び縦隔，及び縦隔および肺門部の腫瘍塊に放射線療法を受けた． Nivolumab 投与 23 回目の 9 日後である治験 360 日目（20[redacted] 年 2 月 15 日），治験医師より非重篤なグレード 1 の肺肉芽腫（逐語表現の肺肉芽腫　右肺として記録）が報告された．当該医師は本事象，肺肉芽腫について治験薬と関連なしと判断した．治験 365 日目（20[redacted] 年 2 月 20 日），被験者は Azithromycin 500mg の治療を受けた．肺肉芽腫の発現後，治験薬投与は中止，最終投与は治験 351 日目（20[redacted] 年 2 月 6 日）であった． 本被験者は無症状状態が続き，病状は治験 704 日目（20[redacted] 年 1 月 24 日）の治験医師による病態進行評価までは安定していた．治験薬投与を 1 年間中止した後，治験 717 日目（20[redacted] 年 2 月 6 日）から，治験実施計画書に基づき nivolumab 治療を再開した． 以下の事象および死亡は，CSR データベースをロックした後に報告された： 被験者は合計 27 回の nivolumab 投与を受け，最終投与は 20[redacted] 年 3 月 18 日（757 日目）に行われた．766 日目（20[redacted] 年 3 月 27 日）のコンピューター断層撮影（CT スキャン）では病態の進行と肺浸潤が認められた． 本被験者は左肋骨及び縦隔の転移性病変を標的として治療再開し，治験 774 日目（20[redacted] 年 4 月 4 日）から治験 793 日目（20[redacted] 年 4 月 23 日）の間，プレドニゾン 60mg および 10 回の放射線療法を受けた．プレドニゾンの漸減は治験 797 日目（20[redacted] 年 4 月 27 日）に終了した． 治験 809 日目（20[redacted] 年 3 月 9 日），被験者は次第にひどくなった 2 週間の呼吸困難及び酸素補給を要する喀痰を伴う咳（黄灰色の痰）を訴えた．胸部 CT スキャンではすりガラス状陰影の浸潤物の悪化及び右肺全体の間質性肥厚が認められた．肺塞栓のエビデンスは認められなかった．被験者の病態は安定しており脳転移は認められなかった．本被験者は，放射性肺炎，nivolumab 関連の肺炎，PCP 肺炎及び市中肺炎などの異なる診断により入院した．本被験者はステロイド及び Bactrim を含む抗生物質の投与を受けた．被験者はまた皮下注射ヘパリンによる抗凝固療法を受けた． 治験 810 日目（20[redacted] 年 5 月 10 日），気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査（BAL）を行った．経気管支生検は，被験者のプロトロンビン時間がビタミン K に反して「上昇し過ぎ」であったため，実施できなかった．BAL 検体の感染精密検査は，レジオネラ属菌，サイトメガロウイルス，抗酸菌，真菌，ニューモシスチス・イロベチー，RSV 及びパラインフルエンザウイルスに対して陰性であった．治験 810 日目（20[redacted] 年 5 月 10 日）から治験 811 日目（20[redacted] 年 5 月 11 日）まで，本被験者の呼吸状態は酸素 6-8L と安定状態が続き，酸素飽和度は 90%であった．

	治験 812 日目（20[redacted]年 5 月 12 日），被験者は無反応であることが判明し，蘇生することはなかった．死因は治験薬に関連する肺炎であると報告された．剖検が行われ，右肺に急性及び器質化肺炎による著しく新しい感染，また散在するびまん性肺胞障害並びに扁平上皮がん，慢性放射線性肺炎及び慢性肺気腫の要因が明らかとなった．真菌及びサイトメガロウイルスの特別染色は陰性であった．扁平上皮腫瘍が左右両肺の上葉及び下葉に残存していた．肺の剖検審査では両肺の上葉及び下葉における生存腫瘍の存在が確認された．また広範囲の弾性繊維瘢痕が左肺及び右上葉の範囲を超えており，慢性放射線性肺炎と一致していることが判明した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	大腸炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 8-[redacted]は 6[redacted]歳男性，脾臓転移を認めた Stage IV の非小細胞肺がんで，5 回の全身化学療法施行歴を有し，EGFR 及び KRAS 共に野生型で，3 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，肩の悪性黒色腫（2000 年に外科的切除），背部皮膚の扁平上皮がん（2000 年に外科的切除）及び II 型糖尿病であった． 20[redacted]年 6 月 20 日に，治験薬の投与を開始した．治験 296 日目（20[redacted]年 4 月 10 日）に，22 回目の治験薬を投与した後の夕方，軟便及び筋けいれんが発現した．治験 297 日目（20[redacted]年 4 月 11 日），Grade 1 の腹痛が認められ，治験薬と関連ありと判断された．治験 309 日目（20[redacted]年 4 月 23 日），22 回目の nivolumab 投与から 13 日後に，4 回の軟便及び筋けいれんが認められ，同日（治験 309 日目），治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 2 の大腸炎を報告し，これは治験薬と関連ありと判断された．次の 2 回の治験薬投与は休止とした．被験者にブデソニド及びロペラミドが投与された．治験 320 日目（20[redacted]年 5 月 4 日），大腸内視鏡検査を行ったところ，腸管の浮腫や脆弱性を特徴とする中等度のびまん性炎症が認められた． 治験 331 日目（20[redacted]年 5 月 15 日）から治験 346 日目（20[redacted]年 5 月 30 日）まで，プレドニゾン 30 mg/日を服用した．治験 346 日目（20[redacted]年 5 月 30 日）に，大腸炎は消失したと判断された．治験 359 日目に治験薬投与が再開された． 治験 590 日目（20[redacted]年 1 月 29 日）に，39 回目の nivolumab 投与のため来院した．治験 585 日目（20[redacted]年 1 月 24 日）に行ったスキャンの結果，治験 523 日目（20[redacted]年 11 月 23 日）に行った前回のスキャンの結果と比較し，Grade 1 の無症候性の新たな肺浸潤が認められたため，治験責任医師は治験薬の投与を中断して抗生物質を投与することを選択した．
経緯	以下の事象及び死亡の情報は，CSR データベースをロックした後に報告された：治験 603 日目（20[redacted]年 2 月 11 日）のフォローアップスキャンでは，改善は認められず，治験 604 日目（20[redacted]年 2 月 12 日）に Grade 2 の肺臓炎のため入院した．肺臓炎は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．ステロイド薬，ニューモシスチス肺炎の予防薬，抗生物質の投与が開始された．治験 605 日目（20[redacted]年 2 月 13 日），気管支鏡検査では，右肺下葉の浸潤及び左舌側気管支内病変が認められ，悪性腫瘍及び声門上カンジタ症が疑われた．20[redacted]年 2 月 13 日に行った肺機能検査では，肺拡散能の低下が認められたが，翌日の肺機能検査では正常であり，培養の結果は陰性であった．被験者はステロイド薬を漸減しても状態が安定していたため，治験 607 日目（20[redacted]年 2 月 15 日）に退院した．治験薬は治験 576 日目（20[redacted]年 1 月 15 日）に最後の投与を

	行って以降，肺臓炎のため投与を中止した． 治験 675 日目（20[redacted]年 4 月 24 日），被験者は Grade 2 の低酸素症のため入院した．この低酸素症は治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された．治験 676 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），肺生検を行ったところ器質化肺炎が認められ，真菌に対して PAS 染色及び GMS 染色が行われたが陰性で，培養の結果，感染も否定された．注目すべき点は，病変組織に好酸球が認められたことから，薬物反応を含めたアレルギー反応の可能性が強くなったことである． 治験 681 日目（20[redacted]年 4 月 30 日），被験者は退院し，在宅酸素療法を酸素流量 2L で行った． 治験 683 日目（20[redacted]年 5 月 2 日），被験者は Grade 3 の肺臓炎のため入院した．肺臓炎は治験薬と関連ありと判断された．室内空気吸入での酸素飽和度は 70%台であった．高用量ステロイドパルス療法，インフリキシマブ，シクロホスファミド，広域スペクトルの抗生物質，治療用量の Bactrim，治療用量のアシクロビル，活動性 Mycobacterium avium-intracellulare（MAI）の治療薬，ボリコナゾールの予防投与を含む複数の免疫抑制薬による治療が行われた．インフリキシマブの投与後，治験 687 日目（20[redacted]年 5 月 6 日）までに被験者の酸素需要量は減少し，呼吸機能の状態は改善し，治験 692 日目（20[redacted]年 5 月 11 日）までに室内空気吸入で呼吸困難を来すことなく動き回ることが可能となった．インフリキシマブは計 3 回投与し（20[redacted]年 5 月 6 日，20[redacted]年 5 月 9 日，20[redacted]年 5 月 13 日），治験 694 日目（20[redacted]年 5 月 13 日）に，安静時の酸素飽和度は 90%と高く，労作時は 80%台で，鼻カニューレによる酸素 2 L を処方し，退院した．退院時の治療計画は以下の通りであった： ・抗感染症薬：Bactrim／アシクロビル／ボリコナゾール予防投与／治療用量のアジスロマイシン及び MAI に対するエタンブトール ・ステロイド薬：プレドニゾン 60 mg 1 日 2 回，3 日ごとに 10 mg/日ずつ漸減予定 ・インフリキシマブ：1 週 1 回投与（20[redacted]年 5 月 13 日の投与後） ・シクロホスファミド：20[redacted]年 5 月 13 日の週は投与，その後 2 週ごとに投与治験 697 日目（20[redacted]年 5 月 16 日），4 回目のインフリキシマブ投与を行い，臨床的に安定した状態は持続した． 治験 701 日目（20[redacted]年 5 月 20 日），呼吸困難となり，在宅酸素療法のモニタリングでは，酸素飽和度は労作時で 70%，安静時で 87～90%であった．Grade 3 の肺臓炎再発で再入院した．肺臓炎は治験薬と関連ありと判断され，メチルプレドニゾロン及びシクロホスファミドを投与された．治験 720 日目（20[redacted]年 6 月 8 日），肺臓炎に対するステロイド投与，及び足指を含む壊死領域を伴う新たな下肢蜂巣炎に対する抗生物質を投与したおよそ 3 週間後に退院した．治験 722 日目（20[redacted]年 6 月 10 日）に，血液培養の結果，ブドウ球菌感染症のエビデンスが認められ，これにより nivolumab と関連なしと判断された．本被験者は再度入院し，抗生物質及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始したが，臨床的悪化がみられ始めた．治験 741 日目（20[redacted]年 6 月 29 日），本被験者は死亡した．死亡原因は治験薬と関連なしと判断された感染症と報告された． 20[redacted]年 7 月 23 日の剖検報告書によると，血管侵襲性及び血管閉塞性の真菌感染症と特定され，接合真菌症と一致していた（PAS 染色及び GMS 染色が陽性）．これは実質感染の領域と関連していた． 死後の微生物学的検査報告書でも，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の血液培養が陽性で，肺培養では酵母の存在が認められた．
治験薬との関連性	関連あり

表 2.7.6.3-14　治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）

	Number (%) of Subjects					
	NSCLC N=129	Melanoma N=107	RCC N=34	CRC N=19	mCRPC N=17	Total N=306
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE(%)	36 (27.9)	19 (17.8)	6 (17.6)	10 (52.6)	4 (23.5)	75 (24.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)						
DISEASE PROGRESSION	0	0	0	0	0	0
MALIGNANT DISEASE	32 (24.8)	19 (17.8)	6 (17.6)	9 (47.4)	4 (23.5)	70 (22.9)
OTHER	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.3)
SAE	0	0	0	0	0	0
TOXICITY	1 (0.8)	0	0	1 (5.3)	0	2 (0.7)
UNKNOWN	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (0.7)

NSCLC-SQ = SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC-NSQ = NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC = NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, RCC = RENAL CELL CARCINOMA, CRC = COLORECTAL CANCER, mCRPC = METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

For subject MDX1106-03-8-[redacted] toxicity was recorded as reason for death initially on the CRF and was later updated to malignant disease, but the initial incorrect record is still in the data base. The updated reason is used.

Source: Supplemental Table S.6.1B.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.2-1］

b） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-15 に示した．

重篤な有害事象が 159 名（52.0%）に認められた．Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は 85 名（27.8%）に認められた．最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行（48 名，15.7%）であった．

重篤な副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-16 に示した．

重篤な副作用は 42 名（13.7%）に認められた．最も発現頻度が高かった重篤な副作用は肺臓炎（7 名，2.3%）であった．このうち 4 名（1.3%）は Grade 3 又は 4 であった．いずれの Grade の重篤な副作用も治験薬の用量との関連は伺われなかった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.3.2-2］．また，いずれの Grade の重篤な副作用もがん腫との関連は伺われなかった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.3.2-1］．重篤な副作用の個別症例の詳細を表 2.7.6.8-3 に示した．

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
事象を発現した被験者の合計	159 (52.0)	85 (27.8)	54 (17.6)
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）	65 (21.2)	17 (5.6)	47 (15.4)
悪性新生物進行	48 (15.7)	4 (1.3)	44 (14.4)
中枢神経系転移	4 (1.3)	3 (1.0)	0
転移性脳悪性腫瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
気管支新生物	1 (0.3)	0	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
消化器癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転移性肺癌	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪性胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	0
軟部組織の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0
陰茎転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腹膜転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脊椎転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転移性悪性黒色腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
非小細胞肺癌	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)	0
扁平上皮癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (19.0)	40 (13.1)	2 (0.7)
呼吸困難	28 (9.2)	19 (6.2)	0
低酸素症	7 (2.3)	6 (2.0)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2C より抽出］

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (19.0)	40 (13.1)	2 (0.7)
肺臓炎	7 (2.3)	4 (1.3)	0
胸水	6 (2.0)	3 (1.0)	0
肺塞栓症	5 (1.6)	5 (1.6)	0
喀血	4 (1.3)	2 (0.7)	0
急性呼吸不全	3 (1.0)	3 (1.0)	0
呼吸不全	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
咳嗽	2 (0.7)	0	0
肺浸潤	2 (0.7)	1 (0.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
無気肺	1 (0.3)	0	0
気管支出血	1 (0.3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
気胸	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸障害	32 (10.5)	17 (5.6)	0
嘔吐	12 (3.9)	4 (1.3)	0
悪心	10 (3.3)	6 (2.0)	0
下痢	6 (2.0)	3 (1.0)	0
大腸炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0
腹痛	3 (1.0)	3 (1.0)	0
上腹部痛	3 (1.0)	2 (0.7)	0
下腹部痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
胃腸障害	32 (10.5)	17 (5.6)	0
腹水	2 (0.7)	2 (0.7)	0
便秘	2 (0.7)	1 (0.3)	0
直腸出血	2 (0.7)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0
腹壁血腫	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0
胃腸管瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸管閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	0	0
腸重積症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (9.8)	9 (2.9)	0
発熱	15 (4.9)	0	0
疼痛	5 (1.6)	3 (1.0)	0
疲労	4 (1.3)	2 (0.7)	0
胸痛	3 (1.0)	2 (0.7)	0
胸部不快感	2 (0.7)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	0	0
無力症	1 (0.3)	0	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 3）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (9.8)	9 (2.9)	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
多臓器不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	27 (8.8)	15 (4.9)	2 (0.7)
肺炎	10 (3.3)	5 (1.6)	0
感染	3 (1.0)	3 (1.0)	0
敗血症	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
腹部感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大葉性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺感染	1 (0.3)	0	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.3)	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
真菌性肺炎	1 (0.3)	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.3)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 4）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade		Grade 3～4		Grade 5	
代謝および栄養障害	24	(7.8)	13	(4.2)	1	(0.3)
脱水	12	(3.9)	6	(2.0)	0	
成長障害	3	(1.0)	1	(0.3)	0	
高カリウム血症	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
高カルシウム血症	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
低ナトリウム血症	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
アシドーシス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
食欲減退	1	(0.3)	0		0	
低カリウム血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
低リン酸血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
乳酸アシドーシス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
栄養障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
神経系障害	20	(6.5)	12	(3.9)	0	
痙攣	5	(1.6)	3	(1.0)	0	
不全片麻痺	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
神経痛	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
会話障害	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
脊髄圧迫	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
中枢神経系出血	1	(0.3)	0		0	
小脳梗塞	1	(0.3)	0		0	
脳梗塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 5）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade		Grade 3～4		Grade 5	
神経系障害	20	(6.5)	12	(3.9)	0	
脳神経障害	1	(0.3)	0		0	
頭痛	1	(0.3)	0		0	
嗜眠	1	(0.3)	0		0	
代謝性脳症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
ミオクローヌス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
末梢性ニューロパチー	1	(0.3)	0		0	
心臓障害	16	(5.2)	10	(3.3)	1	(0.3)
心房細動	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
心筋梗塞	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
うっ血性心不全	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
心嚢液貯留	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
頻脈	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
不安定狭心症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心房粗動	1	(0.3)	0		0	
心タンポナーデ	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心肺不全	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
虚血性心筋症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
動悸	1	(0.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	15	(4.9)	14	(4.6)	0	
背部痛	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
筋力低下	3	(1.0)	3	(1.0)	0	

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 6）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
筋骨格系および結合組織障害	15 (4.9)	14 (4.6)	0
筋骨格痛	3 (1.0)	3 (1.0)	0
側腹部痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肩径部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	14 (4.6)	8 (2.6)	0
急性腎不全	9 (2.9)	6 (2.0)	0
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	0	0
水腎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿管閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿生殖器出血	1 (0.3)	0	0
血管障害	12 (3.9)	9 (2.9)	0
深部静脈血栓症	6 (2.0)	4 (1.3)	0
低血圧	5 (1.6)	4 (1.3)	0
血腫	1 (0.3)	0	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血栓症	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 7）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade		Grade 3～4		Grade 5	
臨床検査	11	(3.6)	11	(3.6)	0	
リパーゼ増加	3	(1.0)	3	(1.0)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
トランスアミナーゼ上昇	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
アミラーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中尿酸増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
国際標準比増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血小板数減少	1	(0.3)	0		0	
肝胆道系障害	8	(2.6)	4	(1.3)	3	(1.0)
肝不全	3	(1.0)	0		3	(1.0)
肝炎	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
胆汁うっ滞性黄疸	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
急性胆嚢炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
精神障害	8	(2.6)	6	(2.0)	0	
錯乱状態	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
精神状態変化	3	(1.0)	3	(1.0)	0	
うつ病	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
気分変化	1	(0.3)	0		0	
血液およびリンパ系障害	7	(2.3)	5	(1.6)	0	
貧血	4	(1.3)	4	(1.3)	0	
汎血球減少症	3	(1.0)	1	(0.3)	0	

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 8）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.6)	4 (1.3)	0
股関節部骨折	2 (0.7)	2 (0.7)	0
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腓骨骨折	1 (0.3)	0	0
喉頭損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0
手首関節骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	4 (1.3)	3 (1.0)	0
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0
過敏症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
眼障害	1 (0.3)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2C より抽出］

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
事象を発現した被験者の合計	42 (13.7)	24 (7.8)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3.9)	6 (2.0)	0
肺臓炎	7 (2.3)	4 (1.3)	0
肺浸潤	2 (0.7)	1 (0.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	1 (0.3)	0	0
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	7 (2.3)	3 (1.0)	0
大腸炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0
下痢	4 (1.3)	3 (1.0)	0
悪心	2 (0.7)	1 (0.3)	0
嘔吐	2 (0.7)	1 (0.3)	0
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
臨床検査	6 (2.0)	6 (2.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0
リパーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2D より抽出］

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6)	0	0
発熱	3 (1.0)	0	0
疲労	1 (0.3)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (1.6)	3 (1.0)	2 (0.7)
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
敗血症	2 (0.7)	0	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	4 (1.3)	3 (1.0)	0
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	3 (1.0)	0
側腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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 (1.0)	3 (1.0)	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
悪性新生物進行	1 (0.3)	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
肝炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0
過敏症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
神経系障害	2 (0.7)	0	0
頭痛	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.7)	0	0
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0
眼障害	1 (0.3)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	1 (0.3)	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2D より抽出］

c） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として，投与中止の原因となった有害事象を検討した．投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.3-17 に示した．投与中止の原因となった有害事象が 57 名（18.6%）に認められた．発現頻度が高かった投与中止の原因となった有害事象は，肺臓炎 8 名（2.6%）であり，悪性新生物進行 4 名（1.3%）及び大腸炎 3 名（1.0%）であった．

投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.3-18 に示した．投与中止の原因となった副作用が 32 名（10.5%）に認められた．発現頻度が高かった投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 8 名（2.6%）及び大腸炎 3 名（1.0%）であった．

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	3	(17.6)			12	(14.0)	12	(22.2)	30	(22.9)	57	(18.6)
心臓障害							2	(3.7)			2	(0.7)
心筋梗塞							1	(1.9)			1	(0.3)
心嚢液貯留							1	(1.9)			1	(0.3)
内分泌障害									1	(0.8)	1	(0.3)
副腎機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
胃腸障害					1	(1.2)			5	(3.8)	6	(2.0)
腹部膨満									1	(0.8)	1	(0.3)
腹痛									2	(1.5)	2	(0.7)
上腹部痛									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
悪心									1	(0.8)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
末梢性浮腫							1	(1.9)			1	(0.3)
発熱									1	(0.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害							1	(1.9)	3	(2.3)	4	(1.3)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症									1	(0.8)	1	(0.3)
胆汁うっ滞性黄疸									2	(1.5)	2	(0.7)
免疫系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
過敏症									2	(1.5)	2	(0.7)
感染症および寄生虫症					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
蜂巣炎							1	(1.9)			1	(0.3)
敗血症					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3A 改変］

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
傷害、中毒および処置合併症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
注入に伴う反応					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
臨床検査							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
アミラーゼ増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
リパーゼ増加							1	(1.9)			1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇							1	(1.9)			1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害					3	(3.5)	1	(1.9)	2	(1.5)	6	(2.0)
関節痛					1	(1.2)					1	(0.3)
関節炎									1	(0.8)	1	(0.3)
筋骨格痛					1	(1.2)					1	(0.3)
筋肉痛					2	(2.3)					2	(0.7)
四肢痛							1	(1.9)			1	(0.3)
関節リウマチ									1	(0.8)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.9)			3	(3.5)	1	(1.9)	6	(4.6)	11	(3.6)
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
悪性心嚢液貯留									1	(0.8)	1	(0.3)
悪性新生物進行					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
陰茎転移									1	(0.8)	1	(0.3)
中枢神経系転移									2	(1.5)	2	(0.7)
軟部組織の悪性新生物					1	(1.2)					1	(0.3)
神経系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
脊髄圧迫									1	(0.8)	1	(0.3)
腕神経叢障害									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
精神障害									1	(0.8)	1	(0.3)
精神状態変化									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(5.9)							2	(1.5)	3	(1.0)
急性腎前性腎不全									1	(0.8)	1	(0.3)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)									1	(0.3)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)			5	(5.8)	4	(7.4)	4	(3.1)	14	(4.6)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)					1	(0.3)
咳嗽					1	(1.2)					1	(0.3)
呼吸困難							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					1	(1.2)					1	(0.3)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	8	(2.6)
肺肉芽腫							1	(1.9)			1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害							1	(1.9)			1	(0.3)
発疹							1	(1.9)			1	(0.3)
血管障害									1	(0.8)	1	(0.3)
リンパ浮腫									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3A 改変］

表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	3	(17.6)			9	(10.5)	4	(7.4)	16	(12.2)	32	(10.5)
内分泌障害									1	(0.8)	1	(0.3)
副腎機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
胃腸障害					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
腹痛									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
悪心									1	(0.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症									1	(0.8)	1	(0.3)
免疫系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
過敏症									2	(1.5)	2	(0.7)
感染症および寄生虫症					1	(1.2)					1	(0.3)
敗血症					1	(1.2)					1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
注入に伴う反応					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
臨床検査							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇							1	(1.9)			1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害					3	(3.5)			1	(0.8)	4	(1.3)
関節痛					1	(1.2)					1	(0.3)
関節炎									1	(0.8)	1	(0.3)
筋肉痛					2	(2.3)					2	(0.7)
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	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3B 改変］

表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)									1	(0.3)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)			5	(5.8)	2	(3.7)	3	(2.3)	11	(3.6)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)					1	(0.3)
咳嗽					1	(1.2)					1	(0.3)
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					1	(1.2)					1	(0.3)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	8	(2.6)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3B 改変］

3)　臨床検査値の評価

ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値の一覧を表 2.7.6.3-19 に示した．臨床検査値の有害事象は 2.7.6.3.4 1）（2）有害事象の項目別発現頻度に示した．

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
アルカリフォスファターゼ（ALP）（U/L）	Grade 0	196 (64.1)	46 (15.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	6 (2.0)	253 (82.7)
	Grade 1	2 (0.7)	21 (6.9)	7 (2.3)	0	0	2 (0.7)	32 (10.5)
	Grade 2	0	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (1.6)	0	2 (0.7)	12 (3.9)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	5 (1.6)	3 (1.0)	0	0	0	0	8 (2.6)
総ビリルビン（umol/L）	Grade 0	275 (89.9)	9 (2.9)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	8 (2.6)	298 (97.4)
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.0)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	5 (1.6)	0	0	0	0	0	5 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（U/L）	Grade 0	218 (71.2)	34 (11.1)	10 (3.3)	4 (1.3)	0	8 (2.6)	274 (89.5)
	Grade 1	3 (1.0)	16 (5.2)	4 (1.3)	0	0	1 (0.3)	24 (7.8)
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	6 (2.0)	0	0	0	0	0	6 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（U/L）	Grade 0	189 (61.8)	54 (17.6)	9 (2.9)	6 (2.0)	0	8 (2.6)	266 (86.9)
	Grade 1	2 (0.7)	19 (6.2)	7 (2.3)	0	0	2 (0.7)	30 (9.8)
	Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.0)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	6 (2.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	7 (2.3)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.7-1］

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）（続き 1）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
クレアチニン（umol/L）	Grade 0	213 (69.6)	44 (14.4)	4 (1.3)	0	0	8 (2.6)	269 (87.9)
	Grade 1	2 (0.7)	23 (7.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	29 (9.5)
	Grade 2	0	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.6)
ヘモグロビン（g/L）	Grade 0	56 (18.3)	67 (21.9)	11 (3.6)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	138 (45.1)
	Grade 1	0	89 (29.1)	27 (8.8)	5 (1.6)	0	6 (2.0)	127 (41.5)
	Grade 2	0	7 (2.3)	25 (8.2)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	38 (12.4)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	3 (1.0)
リンパ球（絶対数）（x10*9 c/L）	Grade 0	20 (6.5)	62 (20.3)	17 (5.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	102 (33.3)
	Grade 1	4 (1.3)	72 (23.5)	42 (13.7)	14 (4.6)	0	6 (2.0)	138 (45.1)
	Grade 2	0	7 (2.3)	28 (9.2)	16 (5.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	55 (18.0)
	Grade 3	0	0	2 (0.7)	5 (1.6)	0	1 (0.3)	8 (2.6)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (1.0)
好中球（絶対数）（x10*9 c/L）	Grade 0	250 (81.7)	23 (7.5)	9 (2.9)	4 (1.3)	1 (0.3)	9 (2.9)	296 (96.7)
	Grade 1	1 (0.3)	5 (1.6)	0	0	0	0	6 (2.0)
	Grade 2	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）（続き 2）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
血小板数（x10*9 c/L）	Grade 0	250 (81.7)	27 (8.8)	4 (1.3)	0	0	10 (3.3)	291 (95.1)
	Grade 1	1 (0.3)	8 (2.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	11 (3.6)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.3)
白血球（x10*9 c/L）	Grade 0	249 (81.4)	19 (6.2)	15 (4.9)	4 (1.3)	0	9 (2.9)	296 (96.7)
	Grade 1	0	1 (0.3)	4 (1.3)	0	0	0	5 (1.6)
	Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.7-1］

（1） 血液学的検査

81%を超える被験者は，ベースライン時の好中球，白血球及び血小板数は正常値であった．血液学的検査の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．最も発現頻度の高かったGrade 3又は4の血液学的検査の異常はリンパ球数の異常（41名，13.4%）であった．

（2） 血液生化学的検査

a） 肝機能検査

61%を超える被験者は，ベースライン時及び治療期を通じてALP，ALT，AST，及び総ビリルビンは正常値であった．肝機能検査の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．ALP，ALT，AST，及び総ビリルビンにおいて，それぞれ5名（1.7%），15名（4.9%），16名（5.2%）及び7名（2.3%）の被験者に2 Grade以上の悪化が認められた．

b） 腎機能検査

69%を超える被験者は，ベースライン時のクレアチニン値は正常値であった．クレアチニン値の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．クレアチニン値において，5名（1.6%）の被験者に2 Grade以上の悪化が認められた．クレアチニンの異常値の発現頻度と用量に関連性は認められなかった．

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

a） 心電図

心電図の測定値は，被験者ごとの一覧表の提示とし，集計は行っていない．

b） バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサインの測定値及び身体的所見は，被験者ごとの一覧表の提示とし，集計は行っていない．

5） 免疫原性 Immunogenicity

抗薬物抗体の測定結果を表2.7.6.3-20に示した．

治験薬を投与された被験者のうち243名が評価可能な抗薬物抗体のベースライン値及び治療後の測定値を有していた．7名（2.9%）の被験者がベースライン時に陽性であり，治療後は21名（8.6%）に抗薬物抗体が検出された．2名（0.8%）は永続的な抗薬物抗体陽性と考えられた．222名（91.4%）は抗薬物抗体陰性であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

抗薬物抗体が永続的に陽性と考えられた2名（MDX1106-03-10-[redacted]及びMDX1106-03-8-[redacted]）の安全性のプロファイルについて，他の被験者と比較して差異は認められなかった（2名の被験者に新たな若しくは追加の有害事象は認められなかった）．しかしながら，抗薬物抗体が永続的に陽性の被験者数が非常に限られていることから，抗薬物抗体が陽性と陰性の被験者の安全性及び有効性の比較検討について確定的な結論を出すことはできなかった．

表 2.7.6.3-20　免疫原性（CA209003 試験）

		Number (%) of Subjects					
			On-Treatment (a)				
			ADA Positive (b)				
Nivolumab (mg/kg)	N	Baseline ADA Positive	Persistent Positive (c)	Transient Positive (d)	Only the Last Sample Positive	Any Positive	ADA Negative
0.1	14	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (28.6)	6 (42.9)	8 (57.1)
0.3	14	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	12 (85.7)
1	66	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.6)	7 (10.6)	59 (89.4)
3	46	2 (4.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	44 (95.7)
10	103	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	99 (96.1)
Total	243	7 (2.9)	2 (0.8)	5 (2.1)	14 (5.8)	21 (8.6)	222 (91.4)

a: On-Treatment: from initiation of treatment and up to (<=) 100 days of the last dose
b: ADA Positive: subject who is baseline ADA negative and ADA positive postbaseline, or baseline ADA positive with postbaseline ADA titer at least 4-fold or greater than baseline positive titers at any time during the treatment.
c: Persistent Positive: ADA positive sample relative to baseline detected at 2 or more sequential timepoints at least 8 weeks apart
d: Transient Positive: ADA positive sample relative to baseline at 1 sampling timepoint or 2 or more sampling timepoints where the first and last ADA positive samples are separated by less than 8 weeks, and the last sampling timepoint is ADA negative

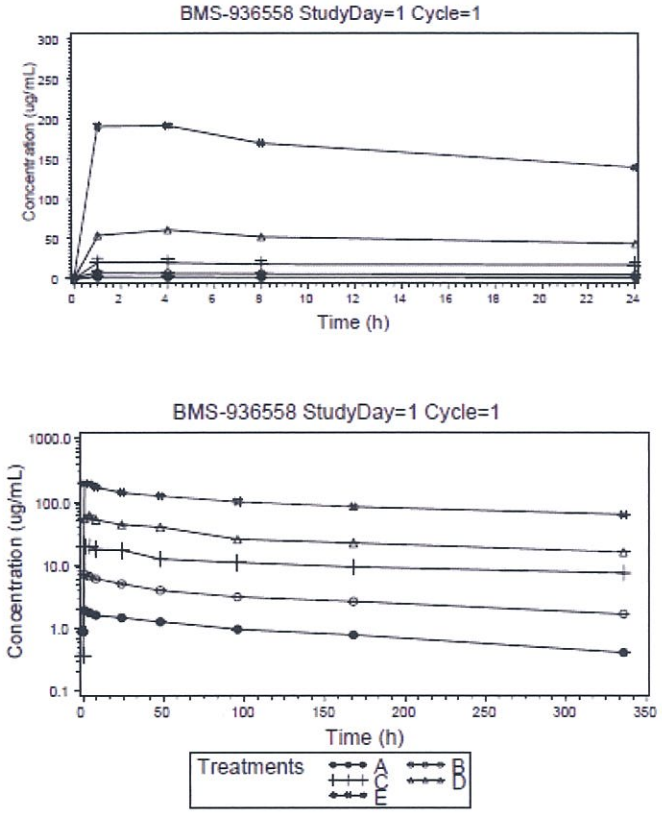
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.10.1-1］

2.7.6.3.5 薬物動態の結果

2.7.6.3.5.1 ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの薬物動態

ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 の初回投与後及びサイクル 3 の初回投与（9 回目の投与）後の薬物動態を評価した．サイクル 1 及びサイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移を，それぞれ図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に示した．ONO-4538 の薬物動態パラメータを投与（用量）群ごとに要約した結果を表 2.7.6.3-21 に示した．

図 2.7.6.3-4 非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）

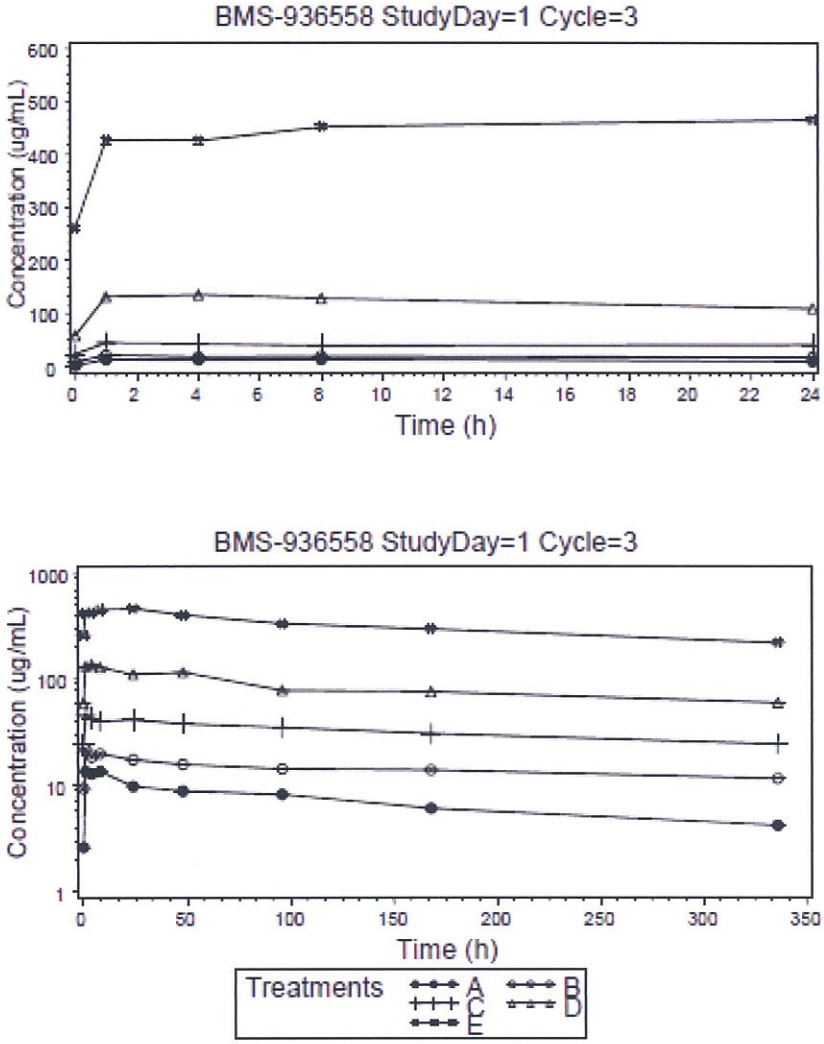


Source: Supplemental Table S.8.2.1. and Appendix 8.2.1

TREATMENT CODES:
A: 0.1 mg/kg nivolumab B: 0.3 mg/kg nivolumab C: 1 mg/kg nivolumab
D: 3 mg/kg nivolumab E: 10 mg/kg nivolumab

上図：線形プロット（横軸は投与後 24 時間まで），下図：片対数プロット
データは各群の平均値を示した（0.1 mg/kg：N=16，0.3 mg/kg：N=18，1 mg/kg：N=82，3 mg/kg：N=50，10 mg/kg：N=120）．

図 2.7.6.3-5　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）



Source: Supplemental Table S.8.2.1. and Appendix 8.2.1

TREATMENT CODES:
A: 0.1 mg/kg nivolumab B: 0.3 mg/kg nivolumab C: 1 mg/kg nivolumab
D: 3 mg/kg nivolumab E: 10 mg/kg nivolumab

上図：線形プロット（横軸は投与後 24 時間まで），下図：片対数プロット
データは各群の平均値を示した（0.1 mg/kg：N=10，0.3 mg/kg：N=10，1 mg/kg：N=42，3 mg/kg：N=25，10 mg/kg：N=47）．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Fig 9.2-1］

表 2.7.6.3-21　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 及びサイクル 3 における薬物動態パラメータ（CA209003 試験）

投与量	時期 [a]	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau (μg·h/mL)	AI Cmax	AI AUCtau	CL (mL/h/kg)[b]	Effective T1/2 (h)
0.1 mg/kg	サイクル 1	1.9 (23.6) [15]	1.1 (0.3-51.0) [15]	279.4 (32.5) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	3.7 (42.2) [5]	8.0 (0.6-24.0) [5]	1104.4 (26.6) [4]	2.3 (13.0) [4]	3.1 (31.0) [4]	0.093 (0.0299) [4]	622 (235) [4]
0.3 mg/kg	サイクル 1	7.0 (32.3) [17]	1.2 (0.9-24.3) [17]	954.7 (26.9) [15]	-	-	-	-
	サイクル 3	17.8 (26.6) [2]	24.7 (1.3-48.0) [2]	3406.1 (12.8) [2]	2.0 (26.7) [2]	2.9 (6.1) [2]	0.089 (0.0113) [2]	555 (42) [2]
1 mg/kg	サイクル 1	19.6 (29.5) [17]	1.2 (0.9-48.0) [17]	3589.6 (23.8) [10]	-	-	-	-
	サイクル 3	46.9 (26.1) [10]	1.0 (0.9-24.1) [10]	10190.4 (25.8) [9]	2.4 (21.4) [9]	3.1 (34.7) [9]	0.101 (0.0264) [9]	636 (267) [9]
3 mg/kg	サイクル 1	61.3 (26.4) [13]	2.1 (0.8-8.0) [13]	8785.8 (22.7) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	132.0 (19.8) [7]	4.0 (1.0-8.0) [7]	30640.3 (17.5) [5]	2.4 (13.6) [5]	3.3 (25.5) [5]	0.101 (0.0141) [5]	661 (202) [5]
10 mg/kg	サイクル 1	191.2 (40.0) [14]	3.9 (1.0-48.2) [14]	31095.1 (25.4) [12]	-	-	-	-
	サイクル 3	475.0 (24.6) [5]	22.3 (1.0-24.5) [5]	99621.7 (26.0) [3]	2.4 (12.6) [3]	3.1 (11.0) [3]	0.105 (0.0259) [3]	595 (80) [3]

[a] ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間を 1 サイクルとした．
[b] CL（mL/h）及び体重より，体重あたりの CL（mL/h/kg）の要約統計量を示した．
幾何平均値（CV%）
Tmax については中央値（範囲），CL 及び Effective T1/2 については平均値（標準偏差）を示した．[ ]内の数値は被験者数を示した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Table 9.2-1］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

サイクル 1 の初回投与後の Tmax の中央値は 1.1～3.9 時間であった．サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後における ONO-4538 の Cmax と AUCtau は，用量に比例して増加した．0.1 mg/kg から 10 mg/kg にかけての用量の増加に伴い，AUCtau の幾何平均値は，初回投与後は 279.4 μg·h/mL～31095.1 μg·h/mL，9 回目投与後は 1101.4 μg·h/mL～99621.7 μg·h/mL であった．Cmax 及び AUCtau の変動は中程度（変動係数としておよそ 30%）であった．サイクル 3 の初回投与後の CL の平均値は 0.089～0.105 mL/h/kg であり，用量に依らず同様であった．また，CL は内因性の IgG4 と同様であった．ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの AUCtau 及び Cmax の累積係数は，それぞれ 2.9～3.3 及び 2.0～2.4 であり，用量に依らず同様であった．effective T1/2 の平均値は 555～661 時間（23.1～27.5 日）であった．

サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後の ONO-4538 のトラフ濃度及び Ceoi を投与（用量）群ごとに要約した結果を表 2.7.6.3-22 に示した．トラフ濃度をサイクルごとに示した結果を図 2.7.6.3-6 に示した．

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 3 におけるトラフ濃度及び Ceoi の累積係数は，それぞれ 3.1～4.8 及び 1.5～2.2 であった．Cmax 及び AUCtau と同様，トラフ濃度及び Ceoi の累積係数は用量に依らず同様であった．

図 2.7.6.3-6 より，定常状態へ到達する期間について結論付けることは難しいと考えられた．いずれの用量においても，サイクル 3～サイクル 12 のトラフ濃度の範囲は同様であったが，トラフ濃度の幾何平均値は比較的後の時点で一定になることが示唆された．サイクルを重ねるにつれて被験者数が減少することが，本現象の原因の 1 つと考えられたが，総じてサイクル 3 には定常状態に達していることが示唆された．

表 2.7.6.3-22　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときのトラフ濃度及び Ceoi

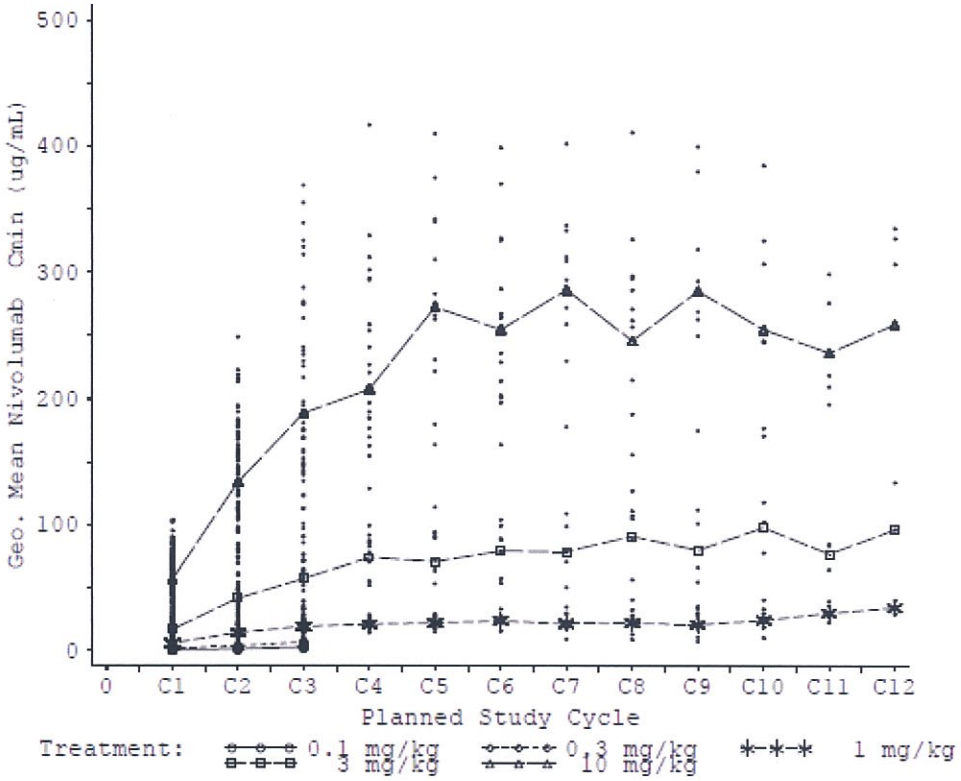
（CA209003 試験）

投与量	時期 [a)]	トラフ濃度 (μg/mL)	Ceoi (μg/mL)	AI トラフ濃度	AI Ceoi
0.1 mg/kg	サイクル 1	0.3 (56.9) [16]	1.9 (27.7) [16]		
	サイクル 3	2.5 (27.7) [7]	2.8 (53.1) [4]	4.8 (26.2) [7]	1.5 (58.9) [4]
0.3 mg/kg	サイクル 1	1.4 (47.6) [15]	6.9 (32.8) [18]		
	サイクル 3	6.4 (47.1) [5]	17.2 (31.3) [2]	4.7 (102.3) [5]	1.9 (31.5) [2]
1 mg/kg	サイクル 1	5.5 (42.8) [72]	19.7 (31.3) [82]		
	サイクル 3	19 (38.8) [35]	39.7 (30.1) [38]	3.1 (34.5) [35]	1.9 (32.6) [36]
3 mg/kg	サイクル 1	16.6 (34.4) [46]	58.6 (28.3) [50]		
	サイクル 3	57 (35.9) [21]	121.5 (20.7) [23]	3.2 (25.3) [20]	2.2 (49.4) [23]
10 mg/kg	サイクル 1	56.5 (30.6) [116]	179.6 (26.3) [120]		
	サイクル 3	188.8 (36.9) [44]	331.4 (33.6) [43]	3.2 (34.6) [44]	1.8 (39.4) [42]

[a)] ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間を 1 サイクルとした.
幾何平均値（CV%）
[ ]内の数値は被験者数を示した.
サイクル 1 のトラフ濃度については，15 日目の結果を示した．Ceoi 及びサイクル 3 のトラフ濃度については，1 日目の結果を示した.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Table 9.2-2］

図 2.7.6.3-6　ONO-4538 のトラフ濃度（個々の被験者の値及び幾何平均値）（CA209003 試験）



Source: Supplemental Figure S.8.2.1., Appendix 8.2.6

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Fig 9.2-3］

2.7.6.3.5.2　　用量比例性

用量に対する Cmax 又は AUCtau の線形回帰モデルの傾きの点推定値はおよそ 1.0 であり，その 90%信頼区間は 1.0 を含む結果であったことから，0.1～10 mg/kg の用量範囲において，Cmax 及び AUCtau は用量に比例して増加することが確認された．初回投与後及び反復投与後の ONO-4538 の薬物動態は線形であることから，標的介在性の薬物動態（target-mediated disposition）は ONO-4538 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析の結果を表 2.7.6.3-23 及び表 2.7.6.3-24 に示した．

表 2.7.6.3-23　サイクル 1 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）

Parameter	Unit	Estimate Slope	90% CI of the Slope
Cmax	μg/mL	0.984	(0.950,1.019)
AUC(TAU)	μg•h/mL	1.011	(0.974,1.049)

Source: Supplemental Tables S.8.2.4A and S.8.2.5A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Table 9.3-1］

表 2.7.6.3-24　サイクル 3 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）

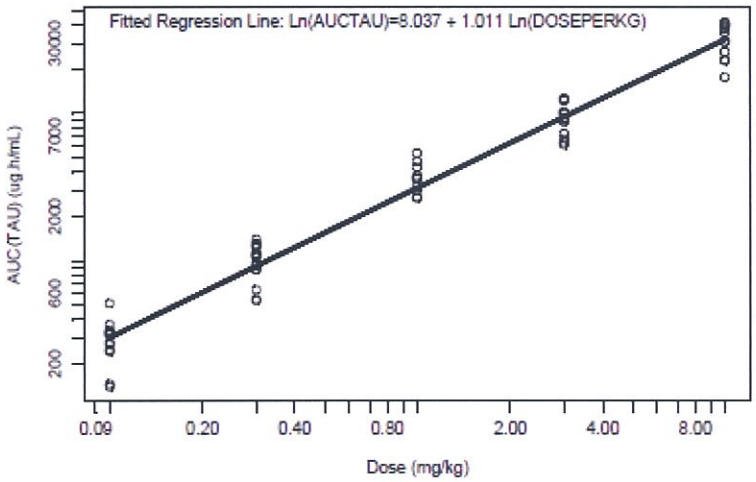
Parameter	Unit	Estimate Slope	90% CI of the Slope
Cmax	μg/mL	1.034	(0.962,1.106)
AUC(TAU)	μg•h/mL	0.975	(0.917,1.033)

Source: Supplemental Tables S.8.2.4B, S.8.2.5B

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Table 9.3-2］

サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた，用量の自然対数値と薬物動態パラメータの自然対数値の関係について回帰分析を実施した．サイクル 1 及びサイクル 3 における AUCtau の評価結果を図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に示した．

図 2.7.6.3-7　サイクル 1 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）

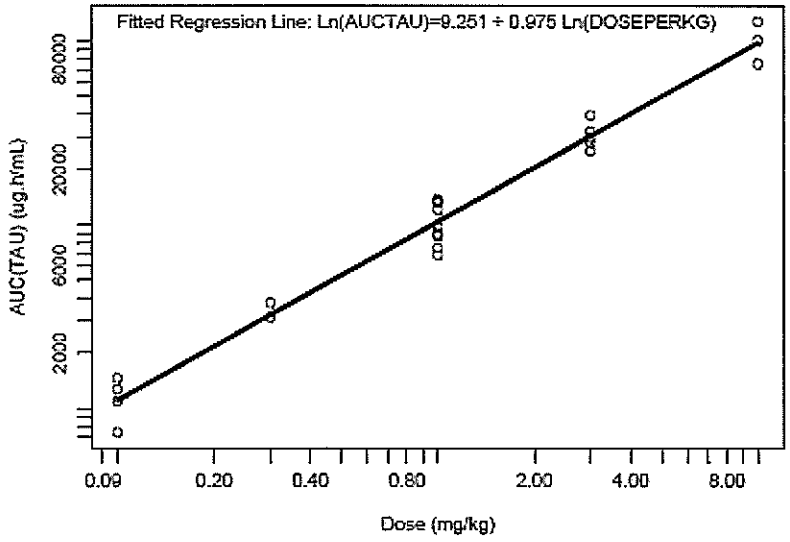


Program source: [redacted]
Run date: [redacted]-20[redacted] 16:07

0.1 mg/kg：N=13，0.3 mg/kg：N=15，1 mg/kg：N=10，3 mg/kg：N=13，10 mg/kg：N=12
回帰曲線はパワーモデルにより推定した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Fig 9.3-1］

図 2.7.6.3-8　サイクル 3 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）



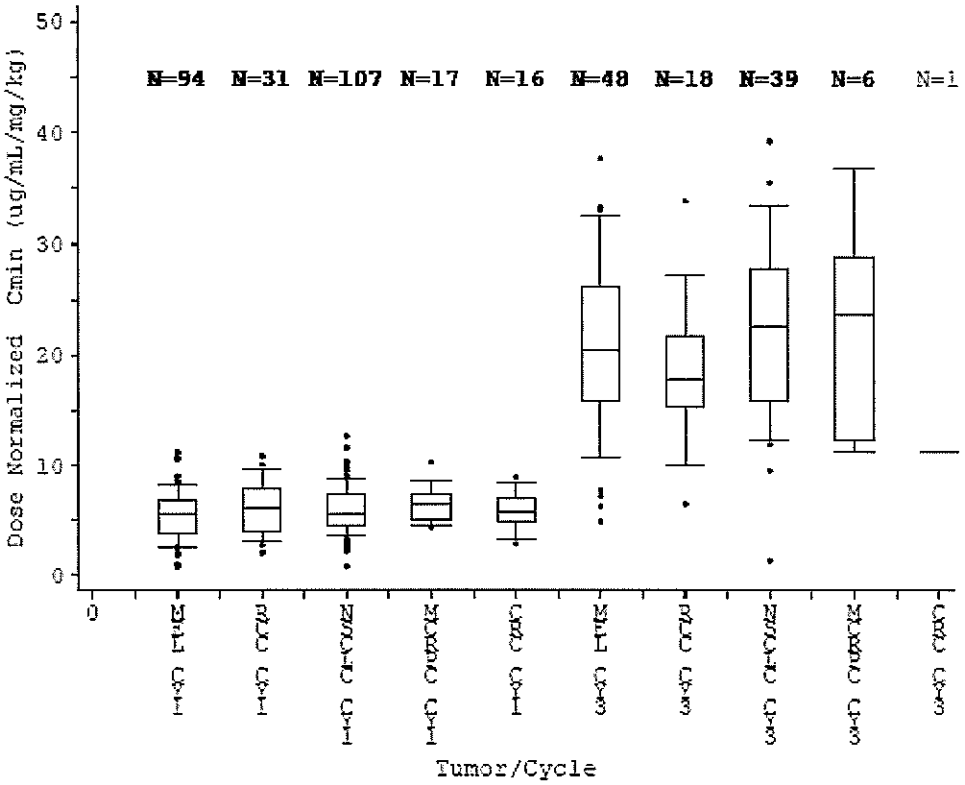
0.1 mg/kg：N=4，0.3 mg/kg：N=2，1 mg/kg：N=9，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=3
回帰曲線はパワーモデルにより推定した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Fig 9.3-2］

2.7.6.3.5.3　　がん腫の影響

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの ONO-4538 の薬物動態が線形であることを確認した後，サイクル 1 及びサイクル 3 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに図示し（図 2.7.6.3-9），ONO-4538 の薬物動態に対するがん腫の影響を評価した．サイクル 1 及びサイクル 3 の，用量で補正したトラフ濃度の範囲（25%点～75%点）はがん腫間で同様であり，ONO-4538 の薬物動態はがん腫の影響を受けないと考えられた．

図 2.7.6.3-9　サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた ONO-4538 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに示した箱ひげ図（CA209003 試験）



Tumor Types - MEL: Melignant melanoma, NSCLC: Non-small cell lung cancer, RCC: Renal cell carcinoma, MCPRC: Metastatic castration-resistant prostate cancer, CRC: Colorectal adenocarcinoma.
The bold line represents the median, the ends of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 10th and 90th percentile. Cmin results are based on Day 15 samples for Cycle 1 and on Day 1 samples for Cycle 3.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験），Fig 9.4-1］

2.7.6.3.5.4　　薬物動態の結論

ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき，サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後における Cmax 及び AUCtau は用量に比例して増加した．

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの AUCtau，Cmax 及びトラフ濃度の累積係数は，それぞれ 2.9～3.3，2.0～2.4 及び 3.1～4.8 であり，用量に依らず同様であった．

サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後の，用量で補正したトラフ濃度の範囲はがん腫間で同様であった．CL の平均値は 0.089～0.105 mL/h/kg，effective T1/2 の平均値は 555～661 時間（23.1～27.5 日）であり，用量に依らず同様であった．

2.7.6.3.6　　結論

1）　有効性の結論

- 奏効例が，前治療歴のある非小細胞肺がん（17%），悪性黒色腫（31%）及び腎細胞がん（29%）の被験者で認められた．
- 奏効期間の中央値は，非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がんでそれぞれ 74，104 及び 56 週間であり，持続的であった．
- 悪性黒色腫又は腎細胞がんの被験者において，本薬の用量反応性は認められなかった．
- 24 週及び 48 週時点の OS 及び PFSR は，一部の被験者に持続的な効果をもたらすことを示した．

2）　安全性の結論

- 全体として，本薬単剤療法の安全性プロファイルは管理可能であり，本薬の他の完了した臨床試験又は現在進行中の臨床試験で認められているプロファイルと同様であった．
- 10 mg/kg までの用量では MTD には到達しなかった．
- 本薬の用量又はがん腫は，因果関係，副作用，重篤な副作用又は投与中止の原因となった有害事象のいずれとも明らかな関連性は認められなかった．
- 多くの有害事象は Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった高 Grade の有害事象は呼吸困難及び疲労であった．
- 最も発現頻度が高かった留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚毒性，胃腸毒性及び肝毒性であった．
- 発現頻度が低く，予測困難な，本薬の投与に関連する副作用として，肺関連（6%）及び腎関連（9.5%）の有害事象が認められた．これらの有害事象は免疫抑制剤により管理可能であり，可逆的であった．
- データカットオフ時点で肺毒性による死亡例が 3 名（1%）認められた．

3）　薬物動態の結論

- ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの薬物動態は線形であり，がん腫に依らず同様と考えられた．
- 治療期に抗薬物抗体陽性となった被験者はわずかであった．

2.7.6.4 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies［CA209003（MDX1106-03）］—Addendum 1 to Final Clinical Study Report（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

本試験の試験方法の概要は表 2.7.6.3-1 に示した．以下の表 2.7.6.4-1 には本補遺にかかわる試験方法の概要を示す．

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（CA209003 試験，Addendum 1）

項目	内容
治験期間	治験開始日：2008 年 10 月 30 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主要評価項目の評価のための最終被験者の最終来院日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（生存期間の追跡調査のデータカットオフ日）
目的	本補遺の目的は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日における全生存期間（OS）を示すことである．
治験方法	本試験の治療期（96 週又は 48 回投与以内）及び後観察期（48 週以内）を完了又は中止したすべての被験者の生存を約 3 カ月ごとに死亡に至るまで確認することとした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：290 名 全生存期間解析時の解析対象集団： 非小細胞肺がん（NSCLC）：129 名 悪性黒色腫（Melanoma）：107 名 腎細胞がん（RCC）：34 名
対象	全生存期間の追跡調査は，本試験の治療期（96 週又は 48 回投与以内）及び後観察期（48 週以内）を完了又は中止した非小細胞肺がん（NSCLC），悪性黒色腫（Melanoma），及び腎細胞がん（RCC）の患者を対象とした．

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 患者の内訳

2.7.6.3.2 1）患者の内訳に記載した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.3.2 2）人口統計学的及び他の基準値の特性に記載した．

3） 治験薬の投与状況

2.7.6.3.2 3）治験薬の投与状況に記載した．

2.7.6.4.3 有効性の評価

非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がん患者のがん腫別の有効性の要約を表 2.7.6.4-2 に示した．

表 2.7.6.4-2 がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験，Addendum 1）

	NSCLC			Melanoma	RCC
Efficacy parameter	**SQ NSCLC n = 54**	**NSQ NSCLC n = 74**	**All NSCLC n = 129[a]**	**N = 107**	**N = 34**
OS Rate, % (95% CI)					
At 1 year	40 (27, 54)	43 (32, 54)	42 (34, 51)	63 (53, 71)	71 (52, 83)
N at risk	19	28	48	63	24
At 2 years	24 (13, 37)	23 (13, 34)	24 (16, 32)	48 (38, 57)	48 (30, 64)
N at risk	9	10	20	44	14
At 3 years	NA[b]	NA[b]	NA[b]	41 (31, 51)	44 (26, 60)
N at risk	2	1	3	22	8
Median OS, months	9.2	10.1	9.9	17.3	22.4
(95% CI)	(7.3, 12.5)	(5.7, 13.7)	(7.9, 12.5)	(12.5, 36.7)	(12.5, NR)
PFS Rate, % (95%CI)					
At 48 weeks	27 (15,41)	18 (10,29)	22 (15,30)	38 (28,47)	35 (20,51)
N at risk	10	11	21	33	11
At 96 weeks	13 (5, 26)[c]	6 (2, 14)[c]	9 (4, 15)[c]	29 (20, 39)	12 (3, 26)[c]
N at risk	4	3	7	15	3
Median PFS, months	3.81	1.91	2.27	3.65	7.26
(95% CI)	(1.8,7.2)	(1.8,3.6)	(1.8,3.7)	(1.9, 9.3)	(3.6, 10.9)
No. of responders	9	13	22	34	10
Median DOR, months	NR	14.2	17.0	22.9	12.9
(95% CI)	(3.7, -)	(4.2, -)	(8.7, -)	(17.0, -)	(8.4, -)
Min, max	3.7, 30.8+	1.4+, 22.7+	1.4+, 30.8+	3.9+, 26.9+	8.4, 29.1+

[a] Includes one subject with unknown histology.
[b] The 3-year OS rate for NSCLC subjects is not reported due to the small number of subjects followed for at least 3 years.
[c] The interpretability of the PFS rate for NSCLC and RCC subjects at 96 weeks is limited due to the small number at risk.

Abbreviations: CI: confidence interval, DOR: duration of response, NA: not available, NR: not reached; NSCLC: non-small cell lung cancer, NSQ: non-squamous; OS: overall survival, PFS: progression-free survival, RCC: renal cell carcinoma, SQ: squamous

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Table 3-1］

以下には腎細胞がんの有効性の結果を示した．なお，他のがん腫の結果は［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験 Addendum 1）］に示した．

1） 腎細胞がんの有効性の結果

本剤 1 及び 10 mg/kg を投与された全腎細胞がん患者の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率はそれぞれ 71%，48%及び 44%であった．本結果は 2.7.6.3.3 1）（4） b）全生存期間に記載した結果と概ね一致していた．

（1） 奏効率及び奏効期間

腎細胞がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間は表 2.7.6.3-8 に示した．

全腎細胞がん患者及び組織型別の奏効期間を表 2.7.6.4-3 に示した．全腎細胞がん患者（34 名）において，10 名（29.4%）の奏効例が認められ，奏効期間の中央値［95%信頼区間］は 12.9 カ月［8.4，－］であった．本解析時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，10 名のレスポンダーのうち 4 名（40%）の奏効期間の評価が継続中であった．4 名中 1 名は治験治療を継続中であり，3 名は治療を中止している．治療を中止した 3 名は，少なくとも 45 週間から 59 週間奏効を維持していた．

表 2.7.6.4-3　奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）

Tumor Type	Treatment	N	Number of Responders n1 (%)	Ongoing Responders n2(%, n2/n1)	Median Duration (Months) (95% CI)	Range Min, Max
RCC	TRT A	0				
	TRT B	0				
	TRT C	10	5(27.8)	2(40)	12.9(9.2,.)	9.2, 17.5+
	TRT D	0				
	TRT E	16	5(31.3)	2(40)	12.9(8.4,.)	8.4, 29.1+
	Total	34	10(29.4)	4(40)	12.9(8.4,.)	8.4, 29.1+

Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based on [redacted] 20[redacted] data base lock.
Treatment: TRT A = 0.1 mg/kg BMS-936558, TRT B = 0.3 mg/kg BMS-936558, TRT C = 1 mg/kg BMS-936558,
TRT D = 3 mg/kg BMS-936558, TRT E = 10 mg/kg BMS-936558.
Tumor types: NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinoma. RCC: Renal Cell Carcinoma.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Table S 5.1.2A］

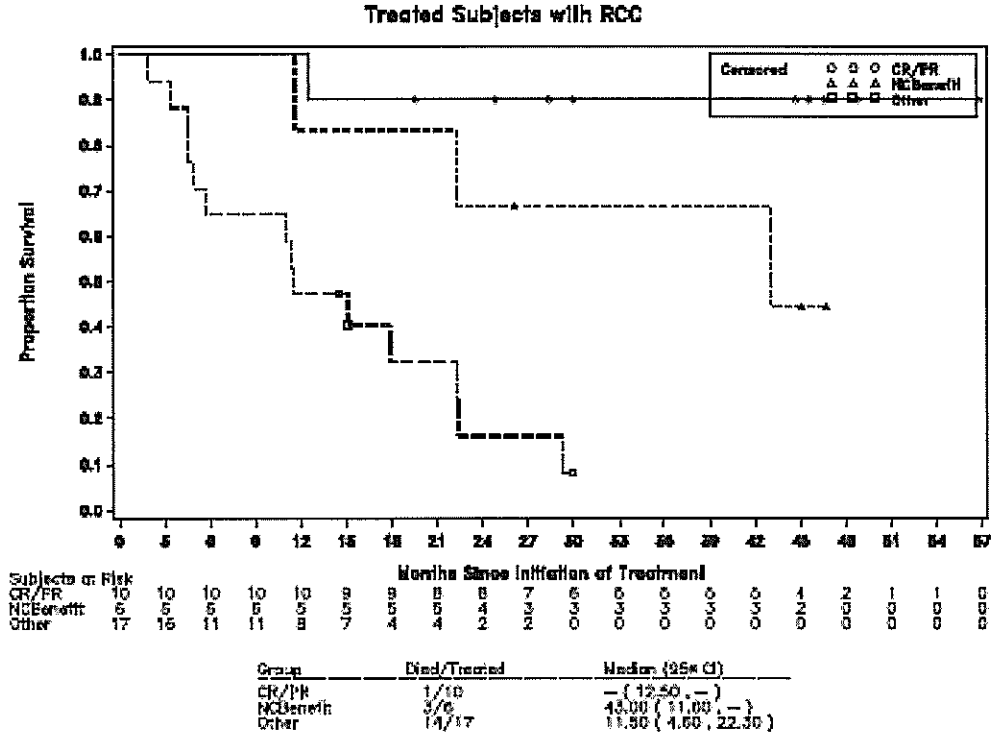
（2） Non-conventional benefit

34 名の全腎細胞がん患者のうち，6 名（18%）に non-conventional benefit［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］が認められた．本試験の主要評価項目の評価時点では non-conventional responders は 3 名であった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］が，追加の 3 名は 3 回以上の PD の評価によって特定された．

RECIST 判定による奏効例と non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-1 に示した．Non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の推移は RECIST 判定による奏効例と類似していた．

図 2.7.6.4-1 RECIST判定による奏効例と non-conventional benefitが認められた被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1 ）

Figure 3.3.4-1: Survival Analysis by Response or Non-Conventional Benefit



Subjects (n = 1) who progressed, died, or had no tumor measurements by 8 weeks since treatment initiation were excluded from the analysis. NCBenefit: Non-Conventional Beneliters had BOR other than CR/PR, and more than 2 tumor scans with PD or a non-conventional response; Non-conventional response is defined by tumor burden reduction from baseline ≥ 30% in presence of PD or after an initial PD. CR/PR is based on RECIST 1.0. A one week window prior to the first 8 week planned tumor scan visit was applied.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Fig 3.3.4-1］

（3） 他の有効性の評価項目

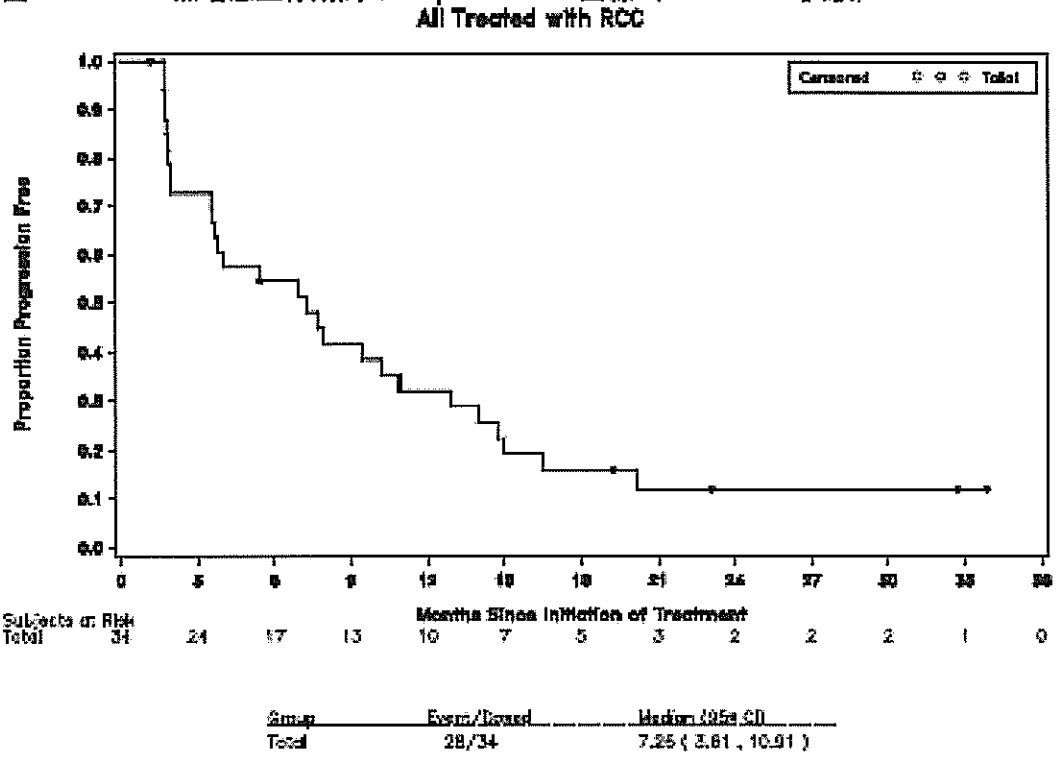
a） 無増悪生存期間及び無増悪生存率

全腎細胞がん患者の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-2 に示した．

全腎細胞がん患者の無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は 7.3 カ月［3.6，10.9］であった．

全腎細胞がん患者の無増悪生存率［95%信頼区間］は，48 週時点で 35%［20，51］，96 週時点で 12%［3，26］であった．

図 2.7.6.4-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1 ）



出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Fig 3.3.2-1］

b） 全生存期間

全腎細胞がん患者の全生存期間の中央値を表 2.7.6.4-4 に示し，全腎細胞がん患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-3 に示した．全腎細胞がん患者の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 22.4 カ月［12.5，－］であった．用量群ごとの全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 1 mg/kg 群が 29.3 カ月［11.5，－］，10 mg/kg 群が 18.8 カ月［11.4，－］であった．

全腎細胞がん患者の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率は，それぞれ 71%，48%及び 44%であった．

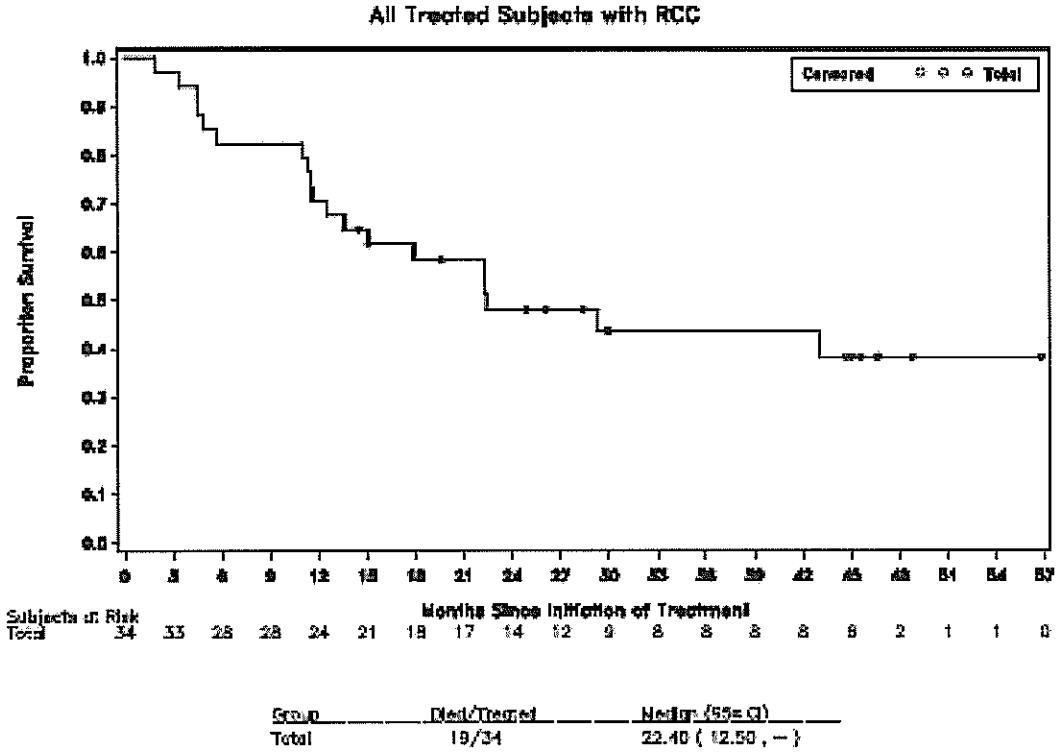
表 2.7.6.4-4　全生存期間（CA209003 試験，Addendum 1）

Treatment Group	Total N	Number Failed(%)	Median (Month)	95% CI (LCL, UCL)
1 mg/kg	18	9(50)	29.3	(11.5,-)
10 mg/kg	16	10(63)	18.8	(11.4,-)
All	34	19(56)	22.4	(12.5,-)
Survival is based on [redacted] 20[redacted] data base lock.				

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Table 3.3.1-1］

図 2.7.6.4-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）

［全腎細胞がん患者］



出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1），Fig 3.3.1-1］

2.7.6.4.4 安全性の評価

本試験における安全性の結果は 2.7.6.3.4 安全性の評価に示した．

本補遺作成のためのデータベースロックの時点では安全性結果の更新は予定されていなかったが，既提出の［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に含まれていない，治験薬との因果関係が否定できない 2 件の肺臓炎が確認された．この 2 件の事象は既提出の総括報告書のデータベースロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）前に発現していたが，治験依頼者（Bristol Myers Squibb 社）に報告されていなかった．また，この 2 件の事象は，いずれも当初は治験薬との因果関係は否定されていたが，20[redacted]*年 4 月に治験担当医師により，治験薬との因果関係が関連ありに変更された．この他に報告漏れの臨床的に重要な重篤な有害事象がないか確認するため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベースロックよりも前に発現していたすべての重篤な有害事象について調査したが，この他に既提出の総括報告書で報告していない重篤な有害事象はなかった．

新たに報告された治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎を発現した 2 名の被験者について，以下に記載した．

1．被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]

20[redacted]年 3 月 17 日に中止の措置がとられた重篤な有害事象として，肺臓炎（Grade 4，治験薬との関連なし，発現期間：20[redacted]#年 3 月 2 日～8 月 24 日）が報告された．

20[redacted]年 9 月 23 日に重篤な有害事象として，低酸素症（Grade 2），肺浸潤（Grade 2）及び肺臓炎（Grade 2，Grade 4 から改善）が報告された．すべての事象の発現日は 20[redacted]#年 3 月 2 日であり，治験薬との因果関係は否定された．

20[redacted]*年 4 月 21 日に既報告の肺浸潤及び肺臓炎が治験薬と因果関係ありに変更された．この 2 件の事象に対して治験薬投与中止の措置がとられた．有害事象の発現期間は 20[redacted]#年 3 月 2 日～8 月 24 日であった．

20[redacted]*年 5 月 21 日の報告では肺浸潤（Grade 2）及び低酸素症（Grade 2）が削除され，肺臓炎の回復日が 20[redacted]#年 4 月 10 日に，とられた措置が中断に変更された．

2．被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]

20[redacted]年 9 月 6 日に重篤な有害事象として，肺臓炎（Grade 2，治験薬との関連なし，発現期間：20[redacted]#年 10 月 11 日～11 月 6 日）が報告された．措置はとられず，回復したが後遺症を伴った．

20[redacted]*年 4 月 21 日に治験薬との因果関係が関連ありに変更された．

データベースロック日と起点として
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
#　　：「前年」を意味する

2.7.6.4.5 結論

1） 有効性の結論

- 奏効例は全腎細胞がんの 10/34 名（29.4%）に認められた（表 2.7.6.3-7）．全腎細胞がん患者における奏効期間の中央値は 12.9 カ月であった．
- Non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の推移は RECIST 判定による奏効例と類似していた．
- 全腎細胞がん患者の無増悪生存期間の中央値は 7.3 カ月であった．
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した，全腎細胞がん患者の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率は，それぞれ 71%，48%及び 44%であった．
- 全腎細胞がん患者の全生存期間の中央値は 22.4 カ月であった．

2） 安全性の結論

- 既提出の［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に含まれていない，新たに報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として，肺臓炎が 2 件報告された．