2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 cHL に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 8
2.5.1.5 臨床開発の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 日本人及び非日本人における薬物動態の比較 10
2.5.3.2 がん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響の評価 11
2.5.3.3 免疫原性 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 12
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 14
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 15
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 22
2.5.4.5 有効性のまとめ 22
2.5.5 安全性の概括評価 23
2.5.5.1 安全性評価の概観 23
2.5.5.2 全般的な曝露状況 25
2.5.5.3 有害事象 25
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 36
2.5.5.5 臨床検査値 42
2.5.5.6 抗薬物抗体の安全性への影響 43
2.5.5.7 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 43
2.5.5.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 43
2.5.5.9 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 43
2.5.5.10 市販後データ 43
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク 44
2.5.6.2 結論 47
2.5.7 参考文献 47

表

表 2.5.1.4-1　再発又は難治性の cHL に対するニボルマブの臨床データパッケージ 9
表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 12
表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目 15
表 2.5.4.3-1　ORR の結果のまとめ 16
表 2.5.4.3-2　ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者における最良総合効果［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ 18
表 2.5.4.3-3　奏効に至るまでの期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ 19
表 2.5.4.3-4　奏効期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ 19
表 2.5.4.3-5　PFS［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ 20
表 2.5.4.3-6　OS の結果のまとめ 21
表 2.5.4.3-7　B 症状の消失率及び消失までの期間の結果のまとめ 21
表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 24
表 2.5.5.1-2　有害事象名の読替えに利用した MedDRA のバージョン 25
表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量 25
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-4538-15 試験） 26
表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209039 試験） 27
表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209205 試験） 29

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASCT	自家造血幹細胞移植
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BOR	最良総合効果
cHL	古典的ホジキンリンパ腫
CD	分化抗原群
CT	コンピュータ断層撮影
CR	完全寛解
CRC	大腸がん
CTCAE	有害事象共通用語規準
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床研究グループ）
FAS	Full Analysis Set
FDG-PET	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法
HL	ホジキンリンパ腫
IPS	International Prognostic Score
IRRC	独立画像判定委員会
IWG	国際ワーキンググループ
IWG criteria (2007)	Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007)
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
LLN	基準範囲下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MEL	悪性黒色腫
MRI	核磁気共鳴画像法
NA	Not Applicable
NCI	National Cancer Institute（米国国立がん研究所）
NSCLC	非小細胞肺がん
NE	評価不能
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PC	前立腺がん
PD	進行
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PR	部分寛解
PT	基本語
Q2W	2 週間間隔投与
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
RCC	腎細胞がん

2.5 臨床に関する概括評価
ニボルマブ（cHL）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
SAF	Safety Set
SD	安定
SOC	器官別大分類
SpO2	経皮的酸素飽和度
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	基準範囲上限
UTD	Unable to Determin

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]．本薬は，国内では 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．2016 年 7 月末時点で，日本，米国及び EU を含む 54 カ国で悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん），腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫のいずれか若しくは複数の適応に対して承認されている．

2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計によると，2011 年時点の国内における悪性リンパ腫の年間罹患数は 24778 人と推計されている[2)]．悪性リンパ腫に占めるホジキンリンパ腫（以下，HL）の割合は 4.4～7.4%と報告されていることから[3) 4)]，HL の年間罹患数は約 1100～1800 人と推定される．また，厚生労働省による患者調査では，2014 年時点の HL の総患者数は 2000 人と推計されている[5)]．

HL はリンパ細網系から生じた細胞の限局性又は播種性の悪性腫瘍であり，WHO 分類第 4 版（2008 年）では，古典的 HL（以下，cHL）と結節性リンパ球優位型 HL に大別されている．cHL では典型的な Hodgkin 細胞又は RS（Reed-Sternberg）細胞が認められ，結節性リンパ球優位型 HL ではポップコーン細胞又は L&H（Lymphocytic & Histiocytic）細胞が認められる．

HL は主にリンパ節組織，肝臓，脾臓及び骨髄に浸潤し，症状として無痛性のリンパ節腫脹，発熱，寝汗（盗汗），体重減少，そう痒，脾腫及び肝腫などが認められる．その中でも，発熱，盗汗及び体重減少の 3 つの症状（以下，B 症状）が HL を含む悪性リンパ腫患者に特徴的な全身症状であり，B 症状の発現の有無は予後との相関が報告されている[6)]．HL はこれらの症状を繰り返しながら進行し，死に至る重篤な疾患である．

国内における cHL の治療は，造血器腫瘍診療ガイドライン[7)]を参考に行われている．cHL は Ann-Arbor 分類により，限局期 cHL（病期Ⅰ～Ⅱ）と進行期 cHL（病期Ⅲ～Ⅳ）に分けられる．限局期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法（ドキソルビシン，ブレオマイシン，ビンブラスチン及びダカルバジン）4 コース及び病変への領域放射線照射とされており，未治療の進行期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法 6～8 コースとされている．国内で実施さ

れた JCOG 9305 試験では，ABVD 療法の 5 年無増悪生存率は 78.4%，5 年生存率は 91.3%であり，海外と類似した治療成績が得られている [8]．しかし，ABVD 療法の 5 年無増悪生存率が約 80%であることから，約 20%の患者は再発又は難治性になると想定される [8]．再発又は難治性の cHL に対しては救援化学療法が施行され，救援化学療法に感受性があり，65 歳以下で臓器機能が保持されている場合には自家造血幹細胞移植（以下，ASCT）併用大量化学療法が施行される [7]．再発又は難治性の HL を対象とした，ASCT 併用大量化学療法と従来の化学療法単独治療の比較では，ASCT 併用大量化学療法は従来の化学療法単独治療に比べて無イベント生存率及び無増悪生存率で高い治療成績が得られている [9]．しかし，ASCT 併用大量化学療法を施行された患者のうち約半数は再発し [10]，ASCT 施行後 1 年以内に再発又は進行した患者の予後は特に悪く，生存期間の中央値は約 1.2 年と報告されている [6]．なお，ASCT 併用大量化学療法非適応の患者に対しては，従来の化学療法単独治療が施行されている．

ASCT 併用大量化学療法施行後あるいは ASCT 併用大量化学療法非適応の再発又は難治性の cHL に対しては，多剤併用化学療法並びに国内で 2014 年 4 月より販売されたブレンツキシマブ ベドチンを用いた救援療法が施行されている．多剤併用化学療法については様々な治療法が行われているが，検証的な比較試験は実施されておらず，標準療法としては確立していない．一方，ブレンツキシマブ ベドチンの臨床成績は，再発又は難治性 CD30 陽性 HL を対象とした海外第Ⅱ相試験（102 名）で奏効率が 75%，完全寛解（CR）率が 34%，無増悪生存期間（PFS）の中央値が 5.6 カ月であり [11]，再発又は難治性の CD30 陽性 HL を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の第Ⅱ相試験パート（9 名）で奏効率が 67%，CR 率が 56%であった [12]．また，ブレンツキシマブ ベドチンの海外第Ⅱ相試験の長期フォローアップ結果では，ブレンツキシマブ ベドチンの投与により CR を達成しなかった患者（67%）において，PFS の全イベントのうち 78%が 1 年以内と比較的早期に起こることが報告されている [13]．

以上のように，再発又は難治性の cHL 患者に対しては，ブレンツキシマブ ベドチンを含む既存の救援化学療法が施行されるが，延命効果が示された標準的な治療法が存在しないことから，新たな治療選択肢を提供することは臨床的意義があると考えられる．

2.5.1.3 cHL に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1 薬理学的分類に記載したとおり，本薬は PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がんに対する免疫反応を増強することで，抗腫瘍効果を示すと考えられている．PD-1 リガンドはヒトの様々な腫瘍組織で発現し，多くのがん腫において，切除した腫瘍組織の PD-1 リガンドの発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている [14]．

HL では，腫瘍細胞で PD-1 リガンド遺伝子をコードする領域を含む染色体 9p24.1 が増幅されていること[15]，及び 89%の HL 患者において腫瘍組織中の PD-L1 が陽性であること[16]が報告されている．

本薬の造血器腫瘍を対象とした海外第 I 相試験（CA209039 試験）では，1 レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の cHL に対して抗腫瘍効果が認められており，この中で ASCT 施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある cHL 患者でも抗腫瘍効果が認められた[17]．

再発又は難治性の cHL に対する主な薬物療法は，多剤併用化学療法及びブレンツキシマブ ベドチンであるが，2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面に記載したとおり，再発又は難治性の cHL に対する延命効果が示された標準治療は確立されておらず，更なる治療選択肢が切望されている．

以上を踏まえ，cHL に対する新薬の開発が切望されており，本薬は cHL に対する有用な治療薬になり得ると考えられたことから，本薬の開発対象がん腫の 1 つとして cHL を選択した．

2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述

小野薬品と BMS 社は，HL を含む複数のがん腫を対象に本薬の臨床開発を進めており，HL に対しては，海外 2 試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）及び国内 1 試験（ONO-4538-15 試験）の計 3 試験を現在実施している．

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した．本承認申請は，本薬単剤療法による「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果の取得を目的としていることから，再発又は難治性の造血器腫瘍を対象に本薬単剤療法の安全性，忍容性，薬物動態及び探索的な有効性を検討した海外第 I 相試験（CA209039 試験），ASCT 施行歴のある cHL を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）並びに再発又は難治性の HL を対象に本薬単剤療法の有効性，安全性及び薬物動態を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）を有効性及び安全性評価における主たる試験とした．また，進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象に本薬の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）も評価資料とした．一方，非日本人悪性腫瘍患者における本薬単回投与時の薬物動態を評価する上で参考となる進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象とした海外第 I 相試験（CA209001 試験）は参考資料とした．なお，本薬の QT 延長作用の可能性は，1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞がん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）で評価して

いるが，既承認適応の申請資料として既提出であるため，CA209010 試験は本申請パッケージには含めなかった．

国内及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1.4-1　再発又は難治性の cHL に対するニボルマブの臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量	投与被験者数
国内試験				
第Ⅰ相 ONO-4538-01 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 継続投与， 長期観察	進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）	本薬：1，3，10，20 mg/kg， 単回投与及び反復投与 （Q2W）[a]，静脈内投与	17 名
第Ⅱ相 ONO-4538-15 評価資料	非盲検，非対照	再発又は難治性の HL	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	17 名 [e]
海外試験				
第Ⅰ相 CA209001 参考資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 長期観察	進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）	本薬：0.3，1，3，10 mg/kg， 単回投与及び反復投与 [b]， 静脈内投与	39 名
第Ⅰ相 CA209039 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増	再発又は難治性の造血器腫瘍	本薬：1，3 mg/kg [c]，Q2W [d]， 静脈内投与	23 名（cHL 患者）
第Ⅱ相 CA209205 評価資料	非盲検，非対照	ASCT 施行歴のある cHL	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	240 名 [f] コホート A：63 名 コホート B：80 名 コホート C：97 名

Q2W：2 週間間隔，HL：ホジキンリンパ腫，ASCT：自家造血幹細胞移植，cHL：古典的ホジキンリンパ腫
a）本薬の単回投与後 3 週間の観察を行い，その後は本薬を 2 週間間隔で投与した．
b）反復投与期は 4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察を行った．
c）cHL 患者はいずれも 3 mg/kg を投与された．
d）本薬の初回投与後 3 週目に薬物動態及び薬力学の評価を行い，その後は本薬を 2 週間間隔で投与した．
e）cHL 患者が 16 名，非 HL 患者が 1 名であった．
f）コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C：ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者

2.5.1.5　臨床開発の経緯

再発又は難治性の HL を対象に本薬単剤療法の有効性，安全性及び薬物動態を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の開始に際し，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．本相談において医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）からは，[redacted]と考える．なお，[redacted]

[redacted]と考える．一方，[redacted]旨の助言を得た．

総合機構の助言を踏まえ，国内第Ⅱ相試験として，ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある又はブレンツキシマブ ベドチンによる治療が臨床的に不適と判断された，再発又は難治性の HL を対象とした ONO-4538-15 試験（目標被験者数：15 名）を 2015 年 3 月より実施した．

その後，ONO-4538-15 試験の結果が得られたことを受け，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]旨の総合機構の助言を得て，本申請に至った．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）から得られたデータを利用して，日本人及び非日本人 cHL 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態の違いを評価した．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）を含めた 3 試験（ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験及び ONO-4538-15 試験）から得られたデータを利用して，がん腫の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した．また，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）における免疫原性を評価した．

新有効成分含有医薬品に係る製造販売承認（2014 年 7 月）並びに新効能医薬品及び新用量医薬品に係る製造販売承認事項一部変更承認（2015 年 12 月，2016 年 8 月）の申請資料に含めた本薬の臨床薬理評価については，既提出である（eCTD251209002，eCTD270715002 及び eCTD271130001）．

2.5.3.1 日本人及び非日本人における薬物動態の比較

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で得られた血清中本薬濃度を利用して，日本人及び非日本人 cHL 患者の薬物動態を比較した．

実測の血清中本薬濃度に基づく薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を利用して日本人及び非日本人 cHL 患者の曝露量を比較したところ，日本人及び非日本人 cHL 患者の PK パラメータの分布は重なっており，日本人及び非日本人 cHL 患者の薬物動態は概ね同様と考えられた［2.7.2.3.1］．

2.5.3.2 がん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響の評価

国内第Ⅱ相試験 3 試験（cHL：ONO-4538-15 試験，非小細胞肺がん（NSCLC）：ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）で得られた血清中本薬濃度を利用して，がん腫の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した．

実測の血清中本薬濃度に基づく PK パラメータを利用して各がん腫（cHL 及び NSCLC）の曝露量を比較したところ，両がん腫の患者における初回投与後の PK パラメータの分布は重なっていたが，反復投与後の PK パラメータについては日本人 NSCLC 患者と比較して日本人 cHL 患者の方が高値を示した．このことから，本薬の全身クリアランス（CL）は NSCLC 患者と比較して cHL 患者で低値を示すと考えられた．また，非日本人 cHL 患者のデータを含めた母集団薬物動態解析の結果，がん腫の違い（NSCLC 患者と cHL 患者の違い）は有意な共変量として CL に組み込まれ，CL は NSCLC 患者と比較して cHL 患者で低値を示すと推定された．既提出資料の母集団薬物動態解析の結果（eCTD270715002，2.7.2.3.1）より，NSCLC を含めたがん腫（固形がん：悪性黒色腫，NSCLC，腎細胞がん，大腸がん，前立腺がん，その他）間に薬物動態の違いは認められていないことから，固形がん患者と比較して cHL 患者では曝露量が高くなる傾向があると考えられた．ただし，cHL 患者を対象とした ONO-4538-15 試験において認められた副作用の種類，発現頻度及び重症度は，既承認の適応がん腫と比較して大きな差異は認められていないことから，曝露量の違いは臨床的に意義のあるものではないと考えられた［2.7.2.3.2］．

2.5.3.3 免疫原性

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）における抗薬物抗体の陽性割合は低く，persistent positive（2 つ以上の連続した測定時点において陽性）の被験者及び中和抗体陽性被験者は認められなかった［2.7.2.4.1.3］．

ONO-4538-15 試験，CA209039 試験及び CA209205 試験において，抗薬物抗体が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響は明らかとなっておらず，本薬の免疫原性と安全性及び有効性の間に関連は認められないと推察されるが，抗薬物抗体が陽性の被験者数は限られており，

本薬の免疫原性と安全性及び有効性との関連性について確定的な結論を出すことはできなかった.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

再発又は難治性の cHL に対する本薬の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.4.1-1 に示した．cHL に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときの有効性は，再発又は難治性の HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び ASCT 施行歴のある cHL を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の 3 試験の結果に基づき評価した．各試験の総括報告書の状況（最終報告／中間報告）及び継続中の試験のデータカットオフ日は［表 2.7.3.1-2］に示した.

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験デザイン	用法・用量	有効性評価対象 被験者数
国内試験				
第Ⅱ相 ONO-4538-15 （評価資料）	再発又は難治性の HL	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg, Q2W，静脈内投与	16 名（cHL 患者）[b)]
海外試験				
第Ⅰ相 CA209039 （評価資料）	再発又は難治性の造血器腫瘍	非盲検 非対照 用量漸増	本薬：1 及び 3 mg/kg, Q2W[a)]，静脈内投与	23 名（cHL 患者）[c)]
第Ⅱ相 CA209205 （評価資料）	ASCT 施行歴のある cHL	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg, Q2W，静脈内投与	80 名[d)]

Q2W：2 週間間隔投与，HL：ホジキンリンパ腫，ASCT：自家造血幹細胞移植，cHL：古典的ホジキンリンパ腫

a） 本薬の初回投与後 3 週目に薬物動態及び薬力学の評価を行い，その後は本薬を 2 週間間隔で投与した.

b） 本試験の HL 患者はすべて cHL であった.

c） CA209039 試験の単剤療法群で本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与された cHL 患者を有効性評価の対象とした（本試験の HL 患者において 1 mg/kg の投与経験はなく，すべて cHL の患者であった）.

d） CA209205 試験のコホート B（ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者）を有効性評価の対象とした.

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

以下に，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の試験デザインについて概説する.

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験は，再発又は難治性の HL を対象に，本薬の有効性，安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．なお，本試験で有効性評価の対象となった HL 患者（16 名）はすべて cHL であった．本薬の用法・用量は，3 mg/kg を 2 週間間隔で約 60 分かけて静脈内投与することとした．主要評価項目は客観的奏効率（ORR）（中央判定）とした．抗腫瘍効果は画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］に準じて判定された．抗腫瘍効果の画像判定は，2 週間を 1 サイクルとし，コンピュータ断層撮影（CT）／核磁気共鳴画像法（MRI）はサイクル 4（8 週目），8（16 週目），12（24 週目），18（36 週目），24（48 週目），32（64 週目），40（80 週目），48（96 週目），61（122 週目），サイクル 61 以降は 13 サイクル（26 週）ごとに実施し，ポジトロン断層法（FDG-PET）スキャンはサイクル 8，12，24 及び CR が示唆された CT/MRI 検査後 4 週以内に実施することとした．有効性評価対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

本試験は，再発又は難治性の造血器腫瘍を対象に，本薬の安全性，忍容性，薬物動態及び探索的な有効性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照用量漸増試験である．本試験は用量漸増フェーズ及び各種造血器腫瘍に対する検討を目的とした拡大フェーズで構成される．拡大フェーズは 4 コホートからなり，各コホートではそれぞれ，多発性骨髄腫，HL，B 細胞リンパ腫，T 細胞リンパ腫を対象とした．本試験に組み入れられた HL 患者（23 名）はすべて cHL であった．本薬の用法・用量は，1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与することとし，投与間隔は薬物動態及び薬力学の評価のために初回投与と 2 回目投与の間のみ 3 週間，その後は 2 週間間隔とした．本試験に組み入れられた cHL 患者（23 名）すべてに本薬 3 mg/kg が投与された．主要評価項目は，再発又は難治性の造血器腫瘍患者を対象に本薬単剤療法における用量制限毒性（DLT）及び最大耐量を決定することとした．副次評価項目は，ORR 及び奏効期間を含むその他の有効性評価項目とした．抗腫瘍効果は IWG criteria (2007)を踏まえて作成した判定基準に準じて実施医療機関の医師によって判定された．また，遡及的に有効性評価に関わる画像を収集し，IWG criteria (2007)に基づく独立画像判定委員会（IRRC）判定も実施した．抗腫瘍効果の CT/MRI による画像判定は，本薬の初回投与後 4，8，16，24 週目に実施し，その後は 16 週ごとに実施した．FDG-PET スキャンは，CR が示唆されたときに実施した．有効性評価対象集団は 1 回以上本薬が投与された被験者とした．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験は，ASCT 施行歴のある cHL を対象に，本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．本試験は 3 コホートからなり，コホート A はブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B は ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C は ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者を対象とした．なお，コホート C は ASCT 施行歴のあるより多くの患者集団でベネフィット・リスクを評価するために追加した．コホート A 及び B では最初の ASCT 施行前にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者は登録不可とした．コホート A 及び B への被験者の登録はそれぞれ独立して行った．コホート C への被験者の登録は，コホート B への被験者の登録完了後に開始した．本薬の用法・用量は，3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとした．主要評価項目は ORR（IRRC 判定）とした．抗腫瘍効果は IRRC 又は実施医療機関の医師によって IWG criteria (2007)に準じて判定された．抗腫瘍効果の CT/MRI による画像判定は，本薬の初回投与後 1 年間は 9，17，25，37 及び 49 週目，97 週目までは 16 週ごと，その後は 26 週ごとに実施し，疾患進行（進行後も本薬を投与した場合は投与中止時），同種造血幹細胞移植若しくは ASCT 前処置開始のいずれか早い日まで継続した．FDG-PET スキャンは，初回投与後 17 及び 25 週目，並びに CR が示唆されたときに実施した．1 週目から 49 週目までに FDG-PET スキャンが 2 回連続で陰性とならなかった被験者は 49 週目にも実施した．有効性評価対象集団は 1 回以上本薬が投与された被験者とした．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）は，再発又は難治性の HL を対象とした．海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）は，再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした．海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）は，ASCT 施行歴のある cHL 患者を対象とした．いずれの試験でも本薬を投与された HL 患者は cHL であった．有効性評価対象被験者は，ONO-4538-15 試験では cHL 患者 16 名，CA209039 試験では cHL 患者 23 名及び CA209205 試験では ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者 80 名であった．

上記 3 試験で対象となった被験者の背景について［ONO-4538-15 試験は Safety Set（SAF）に採用された非 HL 患者 1 名を含む］，年齢以外は国内外で概ね類似していた．被験者の年齢（中央値）は，ONO-4538-15 試験は 63 歳，CA209039 試験は 35 歳，CA209205 試験は 37 歳であった．性別はいずれの試験でも男性が多く 52.2～76.5%であった．Performance Status（ECOG）は 0 が 47.1～52.5%，1 が 47.5～52.9%であった．HL に対する化学療法レジメン数の中央値は，3～5 レジメンであった．

2.5.4.2.1 有効性評価項目

各試験の主な有効性評価項目を表 2.5.4.2-1 に示した．なお，有効性評価項目の解析対象集団，評価方法及び統計的手法は［2.7.3.1.2］に示した．

表 2.5.4.2-1 主な有効性評価項目

評価項目	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
ORR（中央判定又は IRRC 判定）	◎	○	◎
ORR（実施医療機関の医師判定）	○	○	○
奏効に至るまでの期間・奏効期間	○	○	○
無増悪生存期間（PFS）	○	○	○
全生存期間（OS）	○	○	○
B 症状	○	―	―[a)]

◎：主要評価項目，○：副次又はその他の評価項目
a）試験計画時に有効性評価項目として設定していなかったが，事後的に解析した．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

国内外の試験（ONO-4538-15 試験，CA209039 試験及び CA209205 試験）の抗腫瘍効果判定について，いずれの試験も中央判定（又は IRRC 判定）は IWG criteria (2007)に準じて判定された．同様に，実施医療機関の医師判定は ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験では IWG criteria (2007)に準じて判定され，CA209039 試験では IWG criteria (2007)を踏まえて作成した判定基準に準じて判定された．

CA209039 試験の実施医療機関の医師判定による最良総合効果を除き，総合効果判定の判定基準（中央／IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）は 3 試験で同様であった．CA209039 試験の実施医療機関の医師判定では，最良総合効果は「治験薬投与開始日から後治療開始前の有効性最終評価日までに記録された，治験全体における最良の総合効果」と定義したため，総合効果が初めて進行（PD）と判定された後の総合効果に基づき最良総合効果が記録される可能性があった．一方，ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験の実施医療機関の医師判定並びにすべての試験の中央／IRRC 判定では，最良総合効果は「治験薬投与開始日から IWG criteria (2007)に基づく総合効果が初めて PD と判定された日又は後治療開始日のいずれか早い方の日までに記録された，最良の総合効果」とより厳格に定義したため，総合効果が初めて PD と判定された後の総合効果に基づき最良総合効果が記録されることはなかった．この定義の違いによる影響が認められた被験者は，CA209039 試験の実施医療機関の医師判定で部分寛解（PR）と判定された 1 名のみであり，当該被験者は実施医療機関の医師判定による ORR の算出に含まれた．

奏効に至るまでの期間，奏効期間及び PFS の成績は抗腫瘍効果に基づくため，各試験の比較を考慮し，中央判定（又は IRRC 判定）の結果を示した．なお，2.7.3 には中央判定（又は IRRC 判定）及び実施医療機関の医師判定の両成績を示した．

各試験の観察期間の中央値は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 4.9 カ月，海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 23.3 カ月及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 8.9 カ月であった．

1） 客観的奏効率（ORR）

各試験の ORR の結果を表 2.5.4.3-1 にまとめた．

各試験の中央判定（又は IRRC 判定）による ORR は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 60.9%（95%信頼区間［38.5，80.3］），海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 66.3%（95%信頼区間［54.8，76.4］）であった．

また，各試験の実施医療機関の医師判定による ORR は，ONO-4538-15 試験で 56.3%（95%信頼区間［29.9，80.2］），CA209039 試験で 87.0%（95%信頼区間［66.4，97.2］），CA209205 試験で 72.5%（95%信頼区間［61.4，81.9］）であった．

ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験では，主要評価項目である ORR（中央判定又は IRRC 判定）の 95%信頼区間の下限は，いずれの試験でも事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った．

表 2.5.4.3-1 ORR の結果のまとめ

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
	中央判定（又は IRRC 判定）			実施医療機関の医師判定		
対象被験者数	16	23	80	16	23	80
奏効者数	12	14	53	9	20	58
ORR（%）［95%CI］[a)]	75.0 [47.6, 92.7]	60.9 [38.5, 80.3]	66.3 [54.8, 76.4]	56.3 [29.9, 80.2]	87.0 [66.4, 97.2]	72.5 [61.4, 81.9]
最良総合効果（BOR）n（%）						
CR	4 (25.0)	3 (13.0)	7 (8.8)	3 (18.8)	5 (21.7)	22 (27.5)
PR	8 (50.0)	11 (47.8)	46 (57.5)	6 (37.5)	15 (65.2)	36 (45.0)
SD	2 (12.5)	7 (30.4)	18 (22.5)	4 (25.0)	3 (13.0)	18 (22.5)
PD	1 (6.3)	2 (8.7)	6 (7.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.8)
NE（UTD）[b)]	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)

a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
b）NE = Not Evaluable（ONO-4538-15 試験）, UTD = Unable to Determine（CA209039 試験及び CA209205 試験）

また，ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者における最良総合効果［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果を表 2.5.4.3-2 にまとめた．

ブレンツキシマブ ベドチンによる治療での最良総合効果が安定（SD）又は PD であった cHL 患者は，ONO-4538-15 試験で 8 名，CA209205 試験で 43 名であった．このうち本薬の投与後に奏効が認められた患者は，ONO-4538-15 試験では 7/8 名（87.5%），CA209205 試験では，31/43 名（72.1%）であった．

表 2.5.4.3-2　ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者における最良総合効果［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ

ニボルマブによる BOR [a]	ブレンツキシマブ ベドチンによる BOR [b] 被験者数（%）									
	ONO-4538-15 N=16					CA209205 N=80				
	CR n = 2	PR n = 5	SD n = 4	PD n = 4	NA [d] n = 1	CR n = 6	PR n = 17	SD n = 9	PD n = 34	UTD [c]/NA[d] n = 14
CR	1 （50.0）	0 （0.0）	1 （25.0）	2 （50.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （5.9）	2 （22.2）	3 （8.8）	1 （7.1）
PR	0 （0.0）	3 （60.0）	2 （50.0）	2 （50.0）	1 （100.0）	4 （66.7）	8 （47.1）	4 （44.4）	22 （64.7）	8 （57.1）
SD	1 （50.0）	1 （20.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	2 （33.3）	7 （41.2）	1 （11.1）	5 （14.7）	3 （21.4）
PD	0 （0.0）	1 （20.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （5.9）	1 （11.1）	3 （8.8）	1 （7.1）
NE（UTD）[c]	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （25.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （11.1）	1 （2.9）	1 （7.1）

ONO-4538-15 試験は FAS，CA209205 試験は All Treated Subjects を対象とした.

a）ONO-4538-15 試験は中央判定，CA209205 試験は IRRC 判定による最良総合効果（BOR）とした.

b）診療記録の記載どおりの BOR とした.

c）NE = Not Evaluable（ONO-4538-15 試験），UTD = Unable to Determine（CA209205 試験）

d）NA = Not Applicable

2） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間［中央判定（又は IRRC 判定）］

各試験の奏効に至るまでの期間及び奏効期間の結果をそれぞれ表 2.5.4.3-3 及び表 2.5.4.3-4 にまとめた.

各試験の奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の奏効例 12 名で 1.84（1.6～3.7）カ月，海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の奏効例 14 名で 1.20（0.7～4.1）カ月，海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の奏効例 53 名で 2.10（1.6～5.7）カ月であった.

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では推定できず（最小値～最大値は，それぞれ 0.0+～3.9+カ月及び 1.8～23.8+カ月），CA209205 試験では 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64，－］）であった.

表 2.5.4.3-3 奏効に至るまでの期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
対象被験者数	16	23	80
奏効者数	12	14	53
中央値（カ月）	1.84	1.20	2.10
最小値～最大値（カ月）	1.6～3.7	0.7～4.1	1.6～5.7

奏効に至るまでの期間の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした.

表 2.5.4.3-4 奏効期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
対象被験者数	16	23	80
奏効者数	12	14	53
イベント数	1	5	11
中央値（カ月）［95%信頼区間］[a)]	－ [3.71，－]	－ [7.43，－]	7.79 [6.64，－]
最小値～最大値[b)]（カ月）	0.0+～3.9+	1.8～23.8+	0.0+～9.5+

奏効期間の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした.
a）Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した.
b）打切りデータであれば「＋」を表示した.

3） 無増悪生存期間（PFS）［中央判定（又は IRRC 判定）］

各試験の PFS の結果を表 2.5.4.3-5 にまとめた.

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）では推定できず，海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 9.99 カ月（95%信頼区間［8.41，－］）であった.

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した 24 週（又は 6 カ月）時点の無増悪生存率は，ONO-4538-15 試験で 69.1%（95%信頼区間［29.0，89.6］），CA209039 試験で 76.5%

（95%信頼区間［51.9，89.6］）及び CA209205 試験で 76.9%（95%信頼区間［64.9，85.3］）であった．

表 2.5.4.3-5　PFS［中央判定（又は IRRC 判定）］の結果のまとめ

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
対象被験者数	16	23	80
イベント数	3	8	24
中央値（カ月） ［95%信頼区間］[a)]	－ [3.58，－]	－ [8.97，－]	9.99 [8.41，－]
24 週（6 カ月）[b)]時点の 無増悪生存率（%） ［95%信頼区間］[a)]	69.1 [29.0, 89.6]	76.5 [51.9, 89.6]	76.9 [64.9, 85.3]

PFS の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した．
b）無増悪生存率は，ONO-4538-15 試験では 24 週時点，CA209039 試験及び CA209205 試験では 6 カ月時点の無増悪生存率を推定した．

4）　全生存期間（OS）

各試験の OS の結果を表 2.5.4.3-6 にまとめた．

各試験の Kaplan-Meier 法による OS の中央値は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）のいずれの試験でも推定できなかった．

各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率について，ONO-4538-15 試験は 24 週時点で死亡例は認められておらず，CA209039 試験は 1 年時点で 91.3%（95%信頼区間［69.5, 97.8］）及び CA209205 試験は 6 カ月時点で 98.7%（95%信頼区間［91.0，99.8］）であり，いずれの試験でも 6 カ月時点の生存率は 90%を超えていた．

表 2.5.4.3-6　OS の結果のまとめ

	ONO-4538-15	CA209039	CA209205
対象被験者数	16	23	80
イベント数	0	5	3
中央値（カ月） ［95%信頼区間］[a)]	－ ［－，－］	－ ［－，－］	－ ［－，－］
24 週（6 カ月）[b)]時点の生存率（%） ［95%信頼区間］[a)]	100.0 [100.0, 100.0]	－	98.7 ［91.0, 99.8］
1 年時点の生存率（%） ［95%信頼区間］[a)]	－	91.3 ［69.5，97.8］	－
1.5 年時点の生存率（%） ［95%信頼区間］[a)]	－	82.6 ［60.1，93.1］	－

OS の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した．
b）ONO-4538-15 試験では 24 週時点及び CA209205 試験では 6 カ月時点の生存率を推定した．

5）　B 症状

各試験の B 症状（発熱，体重減少及び盗汗）の消失率及び消失までの期間を表 2.5.4.3-7 にまとめた．

ベースライン時に B 症状が認められた被験者において，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では 3/4 名（75.0%），海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では 16/18 名（88.9%）で本薬投与後に 1 評価時点以上で B 症状の消失が認められた．また，各試験の B 症状消失までの期間の中央値はそれぞれ 1.87 及び 1.91 カ月であった．

表 2.5.4.3-7　B 症状の消失率及び消失までの期間の結果のまとめ

	ONO-4538-15 N = 16	CA209205[b)] N = 80
ベースライン時に B 症状が認められた被験者数	4	18
治験薬投与後に B 症状が消失した被験者数	3	16
B 症状の消失率（%）	75.0	88.9
B 症状消失までの期間 中央値（カ月）[a)]	1.87	1.91
B 症状消失までの期間 最小値～最大値（カ月）[a)]	0.5～1.9	1.8～5.6

B 症状消失までの期間の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）ベースライン時に B 症状が認められ，治験薬投与後に B 症状が消失した被験者を対象とした．
b）試験計画時に有効性評価項目として設定していなかったが，事後的に解析した．

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 ORR の部分集団解析

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では，性別，年齢，ベースライン時の Performance Status（ECOG），HL の診断日から登録日までの期間，再発・難治性の別，骨髄浸潤の有無，ベースライン時の B 症状，HL に対する化学療法レジメン数，HL に対する治療歴（ASCT），International Prognostic Score（IPS），標的病変の二方向積和（中央判定）及び抗 ONO-4538 抗体を層別因子として，サブグループ解析を実施した結果，サブグループ間で ORR が異なる層別因子が認められたものの，各サブグループに含まれる被験者数が少なく，対象者数に偏りがあることから，層別因子が有効性評価に与える明らかな影響は特定できなかった．［2.7.3.3.3.1］

2.5.4.4.2 PD-L1 の発現及び 9p24.1 の変異と有効性との関連性

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では，PD-L1 発現状況又は 9p24.1 変異状況と ORR に明確な関連性は認められなかったが，被験者数が限られているため，結果の解釈には限界がある．また，海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）では PD-L1 発現状況及び 9p24.1 変異状況と有効性の関連性を検討したが，PD-L1 陽性であった被験者の割合並びに 9p24.1 の変異を有する被験者の割合が高く，被験者数に偏りがあることから関連性を特定できなかった．

なお，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では PD-L1 発現状況及び 9p24.1 変異状況と有効性との関連性は，データカットオフ時点でデータが得られていないため検討できなかった．

2.5.4.4.3 抗薬物抗体の有効性への影響

各試験で本薬の投与前後の抗薬物抗体測定結果が得られた被験者のうち，本薬投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 0/16 名（0%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 1/19 名（5.3%），海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験，コホート B）で 1/73 名（1.4%）であり，いずれの試験でも陽性であった被験者が少なく，抗薬物抗体の有効性への影響は検討できなかった．［2.7.2.4］

2.5.4.5 有効性のまとめ

本薬の cHL に対する有効性について，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の主要評価項目である ORR（中央判定）は 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）であった．また，ONO-4538-15 試験における ORR（中央判定）の 95%信頼区間の下限は，事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った．CA209039 試験及び CA209205 試験の ORR（IRRC 判定）もそれ

ぞれ 60.9%（95%信頼区間［38.5，80.3］）及び 66.3%（95%信頼区間［54.8，76.4］）であり，CA209205 試験における ORR（IRRC 判定）の 95%信頼区間の下限も事前に設定した閾値奏効率 20%を上回っており，国内試験と同様に良好な結果が得られた．また，ブレンツキシマブ ベドチンによる治療での最良総合効果が SD 又は PD であった cHL 患者に対して，ONO-4538-15 試験では 7/8 名（87.5%），CA209205 試験では 31/43 名（72.1%）に奏効が認められ，ブレンツキシマブ ベドチンに抵抗性を示す cHL 患者に対しても奏効が認められた．

ORR 以外の有効性評価項目の結果について，3 試験の奏効に至るまでの期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の中央値は，1.20～2.10 カ月であり，いずれの試験でも本薬による奏効は投与開始から早期に認められた．また，各試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間［中央判定（又は IRRC 判定）］の中央値は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験は推定できなかったが，CA209205 試験では 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64，－］）であった．CA209205 試験では Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（IRRC 判定）の中央値は 9.99 カ月（95%信頼区間［8.41，－］）であった．ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では PFS の中央値は推定できなかったが，各試験の 24 週（又は 6 カ月）時点の無増悪生存率は，ONO-4538-15 試験で 69.1%（95%信頼区間［29.0，89.6］），CA209039 試験で 76.5%（95%信頼区間［51.9，89.6］）及び CA209205 試験で 76.9%（95%信頼区間［64.9，85.3］）であり，国内外の成績は概ね類似していた．Kaplan-Meier 法による OS の中央値は，いずれの試験でも推定できなかった．なお，各試験の観察期間の中央値は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 4.9 カ月，海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 23.3 カ月及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 8.9 カ月であった．ベースライン時に B 症状が認められた被験者における B 症状の消失率は，ONO-4538-15 試験で 3/4 名（75.0%），CA209205 試験で 16/18 名（88.9%），各試験の B 症状消失までの期間の中央値は 1.87～1.91 カ月であり，いずれの試験でも本薬による投与開始早期から B 症状の消失が認められた．

以上の国内外の試験成績を踏まえ，本薬は再発又は難治性の cHL に対して有効であると判断した．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

1） 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示した．

本薬の cHL 患者における安全性は，再発又は難治性の HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），再発又は難治性の造血器腫瘍を対象とした海外第Ⅰ相試験

（CA209039 試験）及び ASCT 施行歴のある cHL を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の 3 試験の結果に基づき評価した．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性評価対象 被験者数
国内試験				
第Ⅱ相 ONO-4538-15 （評価資料）	再発又は難治性の HL	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	17 名 [b)]
海外試験				
第Ⅰ相 CA209039 （評価資料）	再発又は難治性の造血器腫瘍	非盲検 非対照 用量漸増	本薬：1 及び 3 mg/kg， Q2W [a)]，静脈内投与	23 名（cHL 患者）[c)]
第Ⅱ相 CA209205 （評価資料）	ASCT 施行歴のある cHL	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	240 名 [d)] コホート A：63 名 コホート B：80 名 コホート C：97 名

HL：ホジキンリンパ腫，ASCT：自家造血幹細胞移植，cHL：古典的ホジキンリンパ腫，Q2W：2 週間間隔投与
a）本薬の初回投与後 3 週目に薬物動態及び薬力学の評価を行い，その後は本薬を 2 週間間隔で投与した．
b）cHL 患者が 16 名，非 HL 患者が 1 名であった．
c）CA209039 試験の単剤療法群で本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与された cHL 患者を安全性評価の対象とした（本試験の HL 患者において本薬 1 mg/kg を投与された患者はいなかった．本試験の HL 患者はすべて cHL であった）．
d）コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C：ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者を安全性評価の対象とした．

2）　安全性の評価方法

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の安全性評価対象は，いずれの試験も治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．3 試験共通の安全性評価項目として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，胸部 X 線及び Performance Status（ECOG）を評価した．また，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では，経皮的酸素飽和度（SpO2）も測定した．

有害事象名は，特に断りのない限り，MedDRA を用いて基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．各試験で用いた MedDRA のバージョンを表 2.5.5.1-2 に示した．有害事象の Grade は，いずれの試験も NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

有害事象と治験薬との因果関係の判定基準は，ONO-4538-15 試験では［1．否定できる：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がない，2．否定できない：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がある．合理的な可能性とは，確実性の大小に

かかわらず，治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることをさす］，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では［1．関連あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない］とした．いずれの試験も 2 段階判定であり，判定基準も実質同じであった．

有害事象（重篤な有害事象を含む）は，特に断りのない限り，ONO-4538-15 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点まで，CA209039 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内の期間まで，CA209205 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の期間までに発現した事象を対象に集計した．

表 2.5.5.1-2　有害事象名の読替えに利用した MedDRA のバージョン

試験	MedDRA のバージョン
国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）	18.1
海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）	18.0
海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）	18.0

2.5.5.2　　全般的な曝露状況

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．各試験の投与回数及び総投与量を表 2.5.5.2-1 にまとめた．

いずれの試験においても治療期の主な中止理由は疾患進行であった［2.7.4.1.4］．

表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量

	国内第Ⅱ相試験 （ONO-4538-15 試験）	海外第Ⅰ相試験 （CA209039 試験）	海外第Ⅱ相試験 （CA209205 試験）
投与被験者数	17	23	240
投与回数（回）[a)]			
中央値 （最小値－最大値）	9.0 （4－14）	18.0 （6－48）	10.0 （1－25）
総投与量（mg/kg）			
中央値 （最小値－最大値）	26.78 （11.9－42.6）	53.97 （18.0－137.8）	29.68 （2.9－75.8）

a）投与を継続している被験者を含む．

2.5.5.3　　有害事象

2.5.5.3.1　　有害事象の要約

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-1 に示した．

本薬を投与された被験者 17 名において，有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 100％（17/17 名）であった．Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 11.8％（2/17 名）であった．

重篤な有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 5.9％（1/17 名）であった．

投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 5.9％（1/17 名）であった．

休薬に至った有害事象の発現頻度は 23.5％（4/17 名）であり，休薬に至った副作用の発現頻度は 17.6％（3/17 名）であった．

治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった．

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：SAF

項目	cHL 患者 n （%）
N	17
有害事象発現者数	17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数	2 (11.8)
重篤な有害事象発現者数	1 (5.9)
投与中止に至った有害事象発現者数	1 (5.9)
休薬に至った有害事象発現者数	4 (23.5)
副作用発現者数	17 (100.0)
Grade 3 以上の副作用発現者数	2 (11.8)
重篤な副作用発現者数	1 (5.9)
投与中止に至った副作用発現者数	1 (5.9)
休薬に至った副作用発現者数	3 (17.6)
死亡者数	0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)

集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
死亡者数は，治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者について集計を行った．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.2.1-1 を改変］

2）　海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-2 に示した．

本薬を投与された被験者 23 名において，有害事象の発現頻度は 100%（23/23 名）であり，副作用の発現頻度は 82.6%（19/23 名）であった．Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は 56.5%（13/23 名）であり，Grade 3 以上の副作用の発現頻度は 21.7%（5/23 名）であった．

重篤な有害事象の発現頻度は 34.8%（8/23 名）であり，重篤な副作用の発現頻度は 13.0%（3/23 名）であった．

投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 8.7%（2/23 名）であった．

休薬に至った有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも認められなかった．

治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は認められなかった．死亡した被験者 5 名（21.7%）は，いずれも最終投与後 101 日以降の死亡であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目		cHL: All n （%）
	N	23
有害事象発現者数		23 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数		13 (56.5)
重篤な有害事象発現者数		8 (34.8)
投与中止に至った有害事象発現者数		2 (8.7)
休薬に至った有害事象発現者数		0 (0.0)
副作用発現者数		19 (82.6)
Grade 3 以上の副作用発現者数		5 (21.7)
重篤な副作用発現者数		3 (13.0)
投与中止に至った副作用発現者数		2 (8.7)
休薬に至った副作用発現者数		0 (0.0)
死亡者数		5 (21.7)
最終投与後 30 日以内の死亡者数		0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数		0 (0.0)
最終投与後 100 日以内の死亡者数		0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数		0 (0.0)

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
副作用は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.1-1 を改変］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-3 に示した.

本薬を投与された被験者 240 名において，有害事象の発現頻度は 92.9%（223/240 名）であり，副作用の発現頻度は 70.4%（169/240 名）であった．Grade 5 の有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 1.3%（3/240 名）であった．Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は 27.5%（66/240 名）であり，Grade 3-4 の副作用の発現頻度は 15.4%（37/240 名）であった.

重篤な有害事象の発現頻度は 19.6%（47/240 名）であり，重篤な副作用の発現頻度は 9.6%（23/240 名）であった.

投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 3.8%（9/240 名）であった.

休薬に至った有害事象の発現頻度は 25.0%（60/240 名）であり，休薬に至った副作用の発現頻度は 14.6%（35/240 名）であった.

治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 7 名（2.9%）認められ，最終投与後 30 日以内に死亡した被験者が 4 名（1.7%），最終投与後 100 日以内に死亡した被験者が 5 名（2.1%）であった．最終投与後 30 日以内の治験薬の毒性（異型肺炎）による死亡は 1 名（0.4%）に認められ，最終投与後 30 日以降 100 日以内の治験薬の毒性による死亡は認められなかった.

表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort A+B+C	Cohort B	Cohort A	Cohort C
	n （%）			
N	240	80	63	97
有害事象発現者数	223 (92.9)	79 (98.8)	61 (96.8)	83 (85.6)
Grade 3-4 の有害事象発現者数	66 (27.5)	32 (40.0)	9 (14.3)	25 (25.8)
重篤な有害事象発現者数	47 (19.6)	20 (25.0)	5 (7.9)	22 (22.7)
投与中止に至った有害事象発現者数	9 (3.8)	3 (3.8)	3 (4.8)	3 (3.1)
休薬に至った有害事象発現者数 [a)]	60 (25.0)	32 (40.0)	11 (17.5)	17 (17.5)
副作用発現者数	169 (70.4)	72 (90.0)	42 (66.7)	55 (56.7)
Grade 3-4 の副作用発現者数	37 (15.4)	20 (25.0)	6 (9.5)	11 (11.3)
重篤な副作用発現者数	23 (9.6)	5 (6.3)	4 (6.3)	14 (14.4)
投与中止に至った副作用発現者数	9 (3.8)	3 (3.8)	3 (4.8)	3 (3.1)
休薬に至った副作用発現者数 [a)]	35 (14.6)	18 (22.5)	7 (11.1)	10 (10.3)
死亡者数	7 (2.9)	3 (3.8)	1 (1.6)	3 (3.1)
最終投与後 30 日以内の死亡者数	4 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (2.1)
治験薬の毒性による死亡者数	1 (0.4) [b)]	0 (0.0)	1 (1.6) [b)]	0 (0.0)

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
副作用は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象とした．
a）治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
b）治験薬の毒性（異型肺炎）はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.1-1 を改変］

2.5.5.3.2　比較的発現頻度の高かった有害事象

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，有害事象の発現頻度は 100%（17/17 名）であった．比較的発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，発熱 41.2%（7/17 名），そう痒症 29.4%（5/17 名）並びに頭痛及び発疹が各 23.5%（4/17 名）であった．

副作用の発現頻度は 100%（17/17 名）であった．比較的発現頻度が高かった副作用（15%以上）は，発熱 41.2%（7/17 名），そう痒症 29.4%（5/17 名），発疹 23.5%（4/17 名）及び甲状腺機能低下症 17.6%（3/17 名）であった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，有害事象の発現頻度は 100％（23/23 名）であった．比較的発現頻度が高かった有害事象（20％以上）は，咳嗽 60.9％（14/23 名），疲労 52.2％（12/23 名），下痢及び発熱が各 47.8％（11/23 名），発疹 43.5％（10/23 名），そう痒症，血小板減少症及び高血糖が各 39.1％（9/23 名），悪心及び嘔吐が各 30.4％（7/23 名），鼻閉及び上気道感染が各 26.1％（6/23 名）並びにリンパ球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，背部痛，頭痛及び末梢性ニューロパチーが各 21.7％（5/23 名）であった．

cHL 患者全体において，副作用の発現頻度は 82.6％（19/23 名）であった．比較的発現頻度が高かった副作用（15％以上）は，血小板減少症 21.7％（5/23 名）及び発疹 17.4％（4/23 名）であった．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，有害事象の発現頻度は 92.9％（223/240 名）であった．比較的発現頻度が高かった有害事象（20％以上）は，疲労 25.8％（62/240 名），発熱 22.1％（53/240 名）及び下痢 20.8％（50/240 名）であった．cHL 患者全体において，副作用の発現頻度は 70.4％（169/240 名）であった．比較的発現頻度が高かった副作用（15％以上）は，疲労 16.3％（39/240 名）であった．

コホート B において，有害事象の発現頻度は 98.8％（79/80 名）であった．比較的発現頻度が高かった有害事象（20％以上）は，疲労 36.3％（29/80 名），発熱 31.3％（25/80 名），咳嗽 27.5％（22/80 名），下痢 26.3％（21/80 名），悪心及び上気道感染が各 23.8％（19/80 名），そう痒症 22.5％（18/80 名），関節痛及び発疹が各 21.3％（17/80 名）並びに鼻咽頭炎及び注入に伴う反応が各 20.0％（16/80 名）であった．コホート B において，副作用の発現頻度は 90.0％（72/80 名）であった．比較的発現頻度が高かった副作用（15％以上）は，疲労 25.0％（20/80 名），注入に伴う反応 20.0％（16/80 名）及び発疹 16.3％（13/80 名）であった．

2.5.5.3.3 死亡

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 23 名中 5 名（21.7%）認められ，その死亡理由は，疾患進行が 2 名（8.7%），その他の理由が 3 名（13.0%）［医師記載名：同種造血幹細胞移植の合併症 2 名（8.7%），肺障害 1 名（4.3%）］であった．

治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に死亡は認められず，最終投与後 101 日以降に認められたいずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された．

治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪し，最終投与後 101 日以降に死亡に至った有害事象として移植片対宿主病が 1 名（4.3%）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 240 名中 7 名（2.9%）認められ，その死亡理由は，疾患進行が 4 名（1.7%），治験薬の毒性（異型肺炎），不明（追跡不能）及びその他（多臓器不全）が各 1 名（0.4%）であった．

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 240 名中 4 名（1.7%）認められ，その死亡理由は，疾患進行が 2 名（0.8%），治験薬の毒性（異型肺炎）及びその他（多臓器不全）が各 1 名（0.4%）であった．治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し，死亡に至った有害事象は 240 名中 4 名（1.7%）に認められ，その内訳は悪性新生物進行［死亡理由：疾患進行］，呼吸困難［死亡理由：疾患進行］，異型肺炎［死亡理由：治験薬の毒性］及び多臓器不全［死亡理由：その他］が各 1 名（0.4%）であった．このうち呼吸困難，異型肺炎及び多臓器不全は治験薬との因果関係が否定されなかった．なお，異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．また，多臓器不全はデータベースロック時点以降にエプスタイン・バーウイルス陽性の末梢性 T 細胞性リンパ腫と新たに診断され，治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

治験薬の最終投与後 31 日以降 100 日以内に死亡した被験者は 240 名中 1 名（0.4%）認められ，その死亡理由は疾患進行であった．当該被験者について死亡に至った有害事象の報告はなかった．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，重篤な有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められた．認められた重篤な有害事象は，低ナトリウム血症及び間質性肺疾患であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，重篤な有害事象は 8/23 名（34.8%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び移植片対宿主病が各 2/23 名（8.7%）であった．重篤な副作用は，リンパ節痛，膵炎及び骨髄異形成症候群が各 1/23 名（4.3%）に認められた．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，重篤な有害事象は 47/240 名（19.6%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応 5/240 名（2.1%），肺炎，胸水及び発熱が各 4/240 名（1.7%），肺臓炎及び悪性新生物進行が各 3/240 名（1.3%）並びに髄膜炎，パラインフルエンザウイルス感染，呼吸困難，不整脈，心嚢液貯留，痙攣発作及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．重篤な副作用は，注入に伴う反応 5/240 名（2.1%），肺臓炎 3/240 名（1.3%），胸水及び発熱が各 2/240 名（0.8%）並びに肺炎，髄膜炎，異型肺炎，腎盂腎炎，呼吸困難，多臓器不全，心嚢液貯留，腹痛，下痢，悪心，膵炎，嘔吐，耐糖能障害，痙攣発作，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1/240 名（0.4%）であった．

コホート B において，重篤な有害事象は 20/80 名（25.0%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 3/80 名（3.8%）並びに注入に伴う反応，髄膜炎，肺炎，不整脈及び悪性新生物進行が各 2/80 名（2.5%）であった．重篤な副作用は，注入に伴う反応 2/80 名（2.5%）並びに髄膜炎，発熱及び多臓器不全が各 1/80 名（1.3%）であった．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止又は休薬に至った有害事象

1） 投与中止に至った有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，投与中止に至った有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められた．認められた投与中止に至った有害事象は間質性肺疾患であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，投与中止に至った有害事象は 2/23 名（8.7%）に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．投与中止に至った副作用は，膵炎及び骨髄異形成症候群が各 1/23 名（4.3%）であった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，投与中止に至った有害事象は 9/240 名（3.8%）に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．投与中止に至った副作用は，自己免疫性肝炎，肝炎，異型肺炎，肺炎，胸水，肺臓炎，心嚢液貯留，多臓器不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，失神及び自己免疫性腎炎が各 1/240 名（0.4%）であった．

コホート B において，投与中止に至った有害事象は 3/80 名（3.8%）に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．投与中止に至った副作用は，自己免疫性肝炎，多臓器不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1/80 名（1.3%）であった．

2） 休薬に至った有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，休薬に至った有害事象は 4/17 名（23.5%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は腸炎，肺炎，リンパ球減少症，気管支炎及び低ナトリウム血症が各 1/17 名（5.9%）であった．休薬に至った副作用は，腸炎，肺炎，リンパ球減少症及び低ナトリウム血症が各 1/17 名（5.9%）であった．

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，休薬に至った有害事象は認められなかった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，休薬に至った有害事象は 60/240 名（25.0%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 6/240 名（2.5%），気管支肺炎，貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%），好中球減少症及び発熱が各 3/240 名（1.3%）並びに気管支炎，パラインフルエンザウイルス感染，肺炎，嘔吐，アミラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，無力症，呼吸困難，甲状腺炎，過敏症及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），好中球減少症及び下痢が各 3/240 名（1.3%）並びにアミラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，甲状腺炎，過敏症及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．

コホート B において，休薬に至った有害事象は 32/80 名（40.0%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，気管支肺炎 4/80 名（5.0%），貧血，好中球減少症，下痢及び発熱が各 3/80 名（3.8%）並びに肺炎，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，呼吸困難，甲状腺炎及び発疹が各 2/80 名（2.5%）であった．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，好中球減少症 3/80 名（3.8%）並びにアミラーゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，甲状腺炎及び発疹が各 2/80 名（2.5%）であった．

2.5.5.3.5.2 Grade 3 以上の有害事象

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 2/17 名（11.8%）に認められた．認められた Grade 3-4 の有害事象は，貧血，リンパ球減少症，低ナトリウム血症及び間質性肺疾患が各 1/17 名（5.9%）であり，これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の cHL 患者全体において，Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 13/23 名（56.5%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，血小板減少症 4/23 名（17.4%），リンパ球減少症 3/23 名

（13.0%）並びに白血球減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び低カリウム血症が各 2/23 名（8.7%）であった．Grade 3-4 の副作用は，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，口内炎，大腸炎，胃腸の炎症，膵炎，リパーゼ増加，肺臓炎，骨髄異形成症候群が各 1/23 名（4.3%）であった．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の cHL 患者全体において，Grade 5 の有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の有害事象及び副作用は，多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1/240 名（0.4%）であった．Grade 3-4 の有害事象は 66/240 名（27.5%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 9/240 名（3.8%），貧血及び好中球減少症が各 5/240 名（2.1%），肺炎，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアミラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%），血小板数減少，発疹及び悪性新生物進行が各 3/240 名（1.3%）並びに疲労，発熱，嘔吐，腹痛，肺感染，呼吸困難，胸水，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，好中球数減少，失神，血小板減少症，白血球減少症及び心嚢液貯留が各 2/240 名（0.8%）であった．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 6/240 名（2.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加及び好中球減少症が各 4/240 名（1.7%）並びに腹痛，肺炎，発疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少及び失神が各 2/240 名（0.8%）であった．

コホート B において，Grade 5 の有害事象は 1/80 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の有害事象及び副作用は，多臓器不全 1/80 名（1.3%）であった．Grade 3-4 の有害事象は 32/80 名（40.0%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 5/80 名（6.3%），好中球減少症 4/80 名（5.0%）並びに腹痛，肺炎，肺感染，呼吸困難，発疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，貧血，白血球減少症及び悪性新生物進行が各 2/80 名（2.5%）であった．Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加及び好中球減少症が各 4/80 名（5.0%），腹痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各 2/80 名（2.5%）並びに肺炎，呼吸困難，発疹，斑状丘疹状皮疹，関節炎，失神及び自己免疫性肝炎が各 1/80 名（1.3%）であった．

2.5.5.3.5.3　cHL と本薬の既承認の適応がん腫の日本人患者における本薬の安全性プロファイルの比較検討

HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び既承認の適応がん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験，ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験及び ONO-4538-08 試験の併合集計）で発現した有害事象及び副作用を比較し，cHL と本薬の既承認の適応がん腫の日本人患者における本薬の安全性プロファイルの差異を検討した．

cHL の患者と既承認の適応がん腫の患者について，有害事象の発現頻度はそれぞれ 100%（17/17 名）及び 97.1%（165/170 名），副作用の発現頻度はそれぞれ 100%（17/17 名）及び 80.0%（136/170 名）であった．Grade 別の有害事象及び副作用の発現状況について，Grade 5 の有害事象の発現頻度はそれぞれ 0%（0/17 名）及び 1.2%（2/170 名），Grade 5 の副作用はいずれの患者集団でも認められず，Grade 3-4 の有害事象の発現頻度はそれぞれ 11.8%（2/17 名）及び 35.3%（60/170 名），Grade 3-4 の副作用の発現頻度はそれぞれ 11.8%（2/17 名）及び 18.2%（31/170 名）であった．

既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，cHL の患者で新たに認められた有害事象は，リンパ球減少症，難聴，頭位性回転性めまい，硬結，中耳炎，肝機能検査異常及び皮膚嚢腫が各 1/17 名（5.9%）であった．これら有害事象の Grade 別の発現状況について，Grade 5 の有害事象は認められず，Grade 3-4 の有害事象及び副作用はリンパ球減少症（Grade 3）が 1 名（5.9%）に認められた．また，新たに認められた副作用は，リンパ球減少症，難聴，硬結，中耳炎，肝機能検査異常，体重増加，上気道の炎症及び皮膚嚢腫の各 1 名（5.9%）であった．これらの副作用の Grade 別の発現状況について，Grade 4 及び 5 の副作用は認められず，Grade 3 の副作用としてリンパ球減少症が 1 名（5.9%）に認められた．

2.5.5.4　器官別又は症候群別有害事象

これまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象のうち，免疫療法以外によって引き起こされる有害事象とは種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象，管理の一環として免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象，早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象，あるいは単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象を考慮した結果，本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性を設定した．更に，過敏症／注入反応も本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに含めた．

2.5.5.4.1 内分泌障害

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには，内分泌障害を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，副腎障害，糖尿病，下垂体障害及び甲状腺障害のサブカテゴリーを設定し，それぞれに関連する事象を含めた．

内分泌障害の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 3/17 名（17.6%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 5/23 名（21.7%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 28/240 名（11.7%）に認められ，内分泌障害の留意すべき副作用は，それぞれ 3/17 名（17.6%），3/23 名（13.0%）及び 21/240 名（8.8%）に認められた．認められた内分泌障害の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）では甲状腺障害［甲状腺機能低下症］，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では甲状腺障害［甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，原発性甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺炎］であった．なお，副腎障害，糖尿病及び下垂体障害のサブカテゴリーに関連する副作用は認められなかった．

内分泌障害の留意すべき休薬に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められた．内分泌障害の留意すべき休薬に至った副作用は CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められ，認められた事象は甲状腺障害 3/240 名（1.3%）［甲状腺炎 2/240 名（0.8%），甲状腺機能亢進症 1/240 名（0.4%）］であった．

内分泌障害の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの試験でも認められなかった．

2.5.5.4.2 胃腸毒性

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，下痢又は大腸炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性大腸炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎，腸炎，排便回数増加及び消化管穿孔を含めた．

胃腸毒性の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 2/17 名（11.8%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 11/23 名（47.8%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 50/240 名（20.8%）に認められ，胃腸毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 2/17 名（11.8%），4/23 名（17.4%）及び 26/240 名（10.8%）に認められた．認められた胃腸毒性の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）では下痢及び腸炎，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では下痢及び大腸炎であった．

胃腸毒性の留意すべき重篤な有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．胃腸毒性の留意すべき重篤な副

作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は下痢 1/240 名（0.4%）であった．

胃腸毒性の留意すべき休薬に至った有害事象は，CA209039 試験では認められず，ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%），CA209205 試験で 6/240 名（2.5%）に認められた．胃腸毒性の留意すべき休薬に至った副作用は ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%），CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められ，認められた事象は ONO-4538-15 試験では腸炎 1/17 名（5.9%），CA209205 試験では下痢 3/240 名（1.3%）であった．

胃腸毒性の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.3 肝毒性

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肝炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性肝不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，抱合ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症，肝障害，肝機能検査異常，肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた．

肝毒性の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 1/17 名（5.9%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 9/23 名（39.1%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 22/240 名（9.2%）に認められ，肝毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 1/17 名（5.9%），2/23 名（8.7%）及び 14/240 名（5.8%）に認められた．認められた肝毒性の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）では肝機能検査異常，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，トランスアミナーゼ上昇，自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝炎，肝毒性及び肝機能検査異常であった．

肝毒性の留意すべき重篤な有害事象は，ONO-4538-15 試験では認められず，CA209039 試験で 1/23 名（4.3%）及び CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．肝毒性の留意すべき重篤な副作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1/240 名（0.4%）であった．

肝毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められた．肝毒性の留意すべき投与中止に至った副作用は CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められ，認められた事象は

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎及び肝炎が各 1/240 名（0.4%）であった．

肝毒性の留意すべき休薬に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 4/240 名（1.7%）に認められた．肝毒性の留意すべき休薬に至った副作用は CA209205 試験で 4/240 名（1.7%）に認められ，認められた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），血中アルカリホスファターゼ増加 2/240 名（0.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1/240 名（0.4%）であった．

肝毒性の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.4 肺毒性

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肺臓炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，間質性肺疾患，肺浸潤及び肺臓炎を含めた．

肺毒性の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 1/17 名（5.9%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 3/23 名（13.0%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 7/240 名（2.9%）に認められ，肺毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 1/17 名（5.9%），1/23 名（4.3%）及び 6/240 名（2.5%）に認められた．認められた肺毒性の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）では間質性肺疾患，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では肺臓炎であった．

肺毒性の留意すべき重篤な有害事象は，CA209039 試験では認められず，ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められた．肺毒性の留意すべき重篤な副作用は ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められ，認められた事象は ONO-4538-15 試験では間質性肺疾患が 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験では肺臓炎が 3/240 名（1.3%）であった．

肺毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象は，CA209039 試験では認められず，ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．肺毒性の留意すべき投与中止に至った副作用は ONO-4538-15 試験で 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は ONO-4538-15 試験では間質性肺疾患が 1/17 名（5.9%）及び CA209205 試験では肺臓炎が 1/240 名（0.4%）であった．

肺毒性の留意すべき休薬に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．肺毒性の留意すべき休薬に

至った副作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は肺臓炎 1/240 名（0.4%）であった．

肺毒性の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.5 腎毒性

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，腎炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性腎不全，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，自己免疫性腎炎，腎不全，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた．

腎毒性の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では認められず，海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 2/23 名（8.7%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 8/240 名（3.3%）に認められ，腎毒性の留意すべき副作用は CA209205 試験で 4/240 名（1.7%）に認められた．認められた腎毒性の留意すべき副作用は，CA209205 試験で血中クレアチニン増加及び自己免疫性腎炎であった．

腎毒性の留意すべき重篤な有害事象は，CA209205 試験では認められず，CA209039 試験で 1/23 名（4.3%）に認められ，腎毒性の留意すべき重篤な副作用はいずれの試験でも認められなかった．

腎毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象は，CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．腎毒性の留意すべき投与中止に至った副作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は自己免疫性腎炎 1/240 名（0.4%）であった．

腎毒性の留意すべき休薬に至った有害事象は，CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められた．腎毒性の留意すべき休薬に至った副作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は自己免疫性腎炎 1/240 名（0.4%）であった．

腎毒性の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.6 皮膚毒性

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，発疹を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性皮膚炎，水疱，皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，湿疹，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，光線過敏性反応，そう痒症，アレルギー性そう痒症，全身性そう痒症，乾癬，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚剥脱，皮膚色素減少，皮膚刺激，

スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，蕁麻疹及び尋常性白斑を含めた．

皮膚毒性の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 6/17 名（35.3%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 14/23 名（60.9%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 63/240 名（26.3%）に認められ，皮膚毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 6/17 名（35.3%），5/23 名（21.7%）及び 43/240 名（17.9%）であった．認められた皮膚毒性の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）ではそう痒症及び発疹，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）ではそう痒症，発疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，斑状丘疹状皮疹，蕁麻疹，紅斑及び丘疹性皮疹であった．

皮膚毒性の留意すべき重篤な有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 3/240 名（1.3%）に認められた．皮膚毒性の留意すべき重篤な副作用は CA209205 試験で 1/240 名（0.4%）に認められ，認められた事象は発疹 1/240 名（0.4%）であった．

皮膚毒性の留意すべき休薬に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 2/240 名（0.8%）に認められた．皮膚毒性の留意すべき休薬に至った副作用は CA209205 試験で 2/240 名（0.8%）に認められ，認められた事象は発疹 2/240 名（0.8%）であった．

皮膚毒性の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.7　　過敏症／注入反応

過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した．過敏症／注入反応には，事象名としてアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，気管支痙攣，過敏症及び注入に伴う反応を含めた．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で 1/17 名（5.9%），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）で 4/23 名（17.4%）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 37/240 名（15.4%）に認められ，過敏症／注入反応の留意すべき副作用はそれぞれ 1/17 名（5.9%），2/23 名（8.7%）及び 35/240 名（14.6%）に認められた．認められた過敏症／注入反応の留意すべき副作用は，国内試験（ONO-4538-15 試験）では注入に伴う反応，海外試験（CA209039 試験及び CA209205 試験）では注入に伴う反応，気管支痙攣及び過敏症であった．

過敏症／注入反応の留意すべき重篤な有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 5/240 名（2.1%）に認められた．過敏症／注入反応の留

意すべき重篤な副作用は CA209205 試験で 5/240 名（2.1%）に認められ，認められた事象は注入に伴う反応 5/240 名（2.1%）であった．

過敏症／注入反応の留意すべき休薬に至った有害事象は，ONO-4538-15 試験及び CA209039 試験では認められず，CA209205 試験で 2/240 名（0.8%）に認められた．過敏症／注入反応の留意すべき休薬に至った副作用は CA209205 試験で 2/240 名（0.8%）に認められ，認められた事象は過敏症 2/240 名（0.8%）であった．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象について，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

2.5.5.5 臨床検査値

2.5.5.5.1 血液学的検査，血液生化学検査

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）における，ベースラインから Grade が悪化した検査項目及び肝機能障害に関する検査については［2.7.4.3］に示した．認められた異常値の多くは Grade 1 又は 2 であった．

Hy’s law の基準[18)]［ALT 又は AST＞3x 基準範囲上限（ULN）かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN］に従って薬物性肝障害と判定された被験者は，ONO-4538-15 試験では認められず，CA209039 試験では 1/23 名（4.3%），CA209205 試験では 2/232 名（0.9%）に認められた．

2.5.5.5.1.1 甲状腺機能検査

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において，ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は，それぞれ 2/17 名（11.8%），5/23 名（21.7%）及び 29/179 名（16.2%）に認められ，少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は，それぞれ 3/17 名（17.6%），2/23 名（8.7%）及び 12/179 名（6.7%）に認められた．

一方，ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は，それぞれ 5/17 名（29.4%），4/23 名（17.4%）及び 8/179 名（4.5%）に認められ，少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は，それぞれ 1/17 名（5.9%），0/23 名（0%）及び 3/179 名（1.7%）に認められた．

2.5.5.6 抗薬物抗体の安全性への影響

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において，本薬投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者数は限られており（ONO-4538-15 試験：0 名，CA209039 試験：1 名，CA209205 試験：1 名），本薬の免疫原性と安全性との関連性について確定的な結論を出すことはできなかった．［2.7.2.4］

2.5.5.7 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

国内外の各試験では，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として，血圧，脈拍数，体温，体重，心電図，胸部 X 線，Performance Status などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は［2.7.4.2］に記述した．これらの観察項目において，有害事象に伴う変化以外に本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.5.5.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において，年齢，性別によるサブグループ解析を行った．いずれの試験でも各年齢層の有害事象及び副作用の発現率に明らかな差異はなかった．また，性別の有害事象及び副作用の発現率についても明らかな差異はなかった．

年齢又は性別と有害事象及び副作用の Grade との関係については，各サブグループに含まれる被験者数が少なく検討できなかった．

2.5.5.9 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

これまでに本薬の重大な過量投与の報告はない．なお，本薬は ONO-4538-01 試験において最大 20 mg/kg の投与経験があるが，DLT に該当する有害事象は認められなかった．

これまでに本薬の薬物乱用の報告もない．本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

2.5.5.10 市販後データ

本薬は，2014 年 7 月 4 日に国内の製造販売承認を取得している．1 年あたりの推定使用者数は，使用成績調査（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）の登録患者数から，[redacted] 名と推定される．一方，現在米国における本薬の使用患者数に関する情報は入手できず，売上高か

ら使用患者数は，[redacted] 名と推定される．以上より，使用患者数は [redacted] 名（米国：[redacted] 名，日本：[redacted] 名）と推定される．

2015 年 7 月 3 日までの累積データでは，756 件の副作用（重篤な副作用：538 件，非重篤な副作用：218 件）が報告され，重篤な副作用のうち 195 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），343 件が非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．高頻度（8 件以上）で認められた重篤な副作用は，原因不明の死亡（38 件），悪性新生物進行（32 件），発熱（28 件），下痢（26 件），適応外使用（19 件），肺臓炎（17 件），悪心（15 件），大腸炎（13 件），疲労（13 件），間質性肺疾患（12 件），発疹（12 件），胸水（12 件），肝機能異常（10 件），注入に伴う反応（10 件），咳嗽（9 件），嘔吐（8 件），甲状腺機能低下症（8 件）及び頭痛（8 件）であった．

報告期間において 219 名の死亡が報告され，高頻度（3 名以上）で認められた死亡理由は疾患進行（158 名），原因不明（37 名）及び呼吸不全（4 名）であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

再発又は難治性の cHL を対象とした国内外の臨床試験で得られた有効性評価の結果を踏まえ，本薬のベネフィットを以下に示す．

1） 既存治療を終えた再発又は難治性の cHL 患者において奏効が認められた

ASCT 施行後に再発又は進行した cHL 患者及び ASCT 非適応の cHL 患者は，化学療法による治療へ移行するが，治療選択肢は限られている．2014 年 4 月に再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫の効能・効果でブレンツキシマブ ベドチンが国内で販売開始されて以降，ブレンツキシマブ ベドチンと同等又はそれ以上の奏効を示す治療薬は承認されておらず，ブレンツキシマブ ベドチンによる治療後に再発又は難治性となった cHL 患者に対しては，延命効果を示す標準的な治療方法が存在しないことから，アンメットメディカルニーズが存在する． [2.5.1.2]

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，ASCT 施行後又は非適応であるブレンツキシマブ ベドチンの治療後の患者集団に対する本薬の奏効率（中央判定）は，75.0%（12/16 名）であった．海外試験における，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）と同様な患者集団に対する本薬の奏効率（IRRC 判定）は，海外第 I 相試験（CA209039 試験）で 60.0%（9/15 名），海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で 66.3%（53/80 名）であった．

このように ASCT 及びブレンツキシマブ ベドチンを含む既存治療を終えた再発又は難治性の cHL に対して奏効が得られていることから，臨床的意義を有するものと考えられる．

2） ブレンツキシマブ ベドチン抵抗例において奏効が認められた

ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療に対して奏効が認められなかった cHL 患者に対する本薬の奏効率は，ONO-4538-15 試験で 87.5%（7/8 名）及び CA209205 試験で 72.1%（31/43 名）であった．近年，承認されたブレンツキシマブ ベドチンに対して奏効が認められなかった cHL 患者に対しても，良好な治療成績が得られたことから，本薬はブレンツキシマブ ベドチンとは異なる新規作用機序を有する治療薬として cHL 患者に対する新たな治療選択肢になると考えられる．

3） 奏効例に対して持続的な奏効が認められた

国内外で既承認のブレンツキシマブ ベドチンは，再発又は難治性の CD30 陽性 HL を対象とした海外第Ⅱ相試験において，PFS の中央値が 5.6 カ月，DOR の中央値が 6.7 カ月 [11)]，同試験の長期フォローアップの結果では，PFS の中央値が 9.3 カ月，DOR の中央値が 11.2 カ月と報告されている [13)]．

本薬については，CA209205 試験（IRRC 判定）での本薬の DOR の中央値は 7.79 カ月であり，PFS の中央値は 9.99 カ月であった．CA209205 試験の観察期間の中央値は 8.9 カ月であった．一方で，CA209205 試験のコホート B と同様の対象集団である CA209039 試験（IRRC 判定）の患者（ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者）では，本薬の DOR の中央値は 12.0 カ月，PFS の中央値は 12.7 カ月であった．CA209039 試験の観察期間の中央値は 23.3 カ月であったことから，CA209205 試験においても更に観察期間を延長することで，持続的な奏効が認められるものと考えられる．また，本薬の中央判定又は IRRC 判定による 24 週（又は 6 カ月）時点の無増悪生存率は，CA209039 試験で 78.0%，CA209205 試験で 76.9%，ONO-4538-15 試験で 69.1%であり，国内外の試験で概ね類似していたことから，現時点では観察期間は短いが，ONO-4538-15 試験においても観察を継続することにより最終的に CA209039 試験と類似した持続的な PFS 及び DOR の結果が日本人患者でも得られると考えられる．

国内外の試験成績より，本薬による奏効の持続期間は，ブレンツキシマブ ベドチンに比べ同程度若しくはそれ以上の結果であり，cHL 患者に対して持続的な奏効が期待できる新たな治療選択肢になると考えられる．

4） 本薬の投与によりB症状（発熱，体重減少及び盗汗）の消失又は改善が認められた

発熱，体重減少及び盗汗の 3 つの症状（B 症状）は cHL 患者に特徴的な全身症状であり，B 症状の発現の有無は予後との相関があることが報告されている[6)]．

ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験では，ベースライン時に B 症状を認めた患者のうち，本薬の投与により 1 評価時点以上で B 症状が消失した患者は，ONO-4538-15 試験で 75.0%（3/4 名），CA209205 試験で 88.9%（16/18 名）に認められ，更に消失までの期間の中央値はいずれの試験も約 2 カ月と速やかであった．本薬の投与により cHL 患者の B 症状が消失又は改善することが期待される．

2.5.6.1.2 リスク

本薬は，既承認の適応がん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）における国内外の臨床試験で得られた安全性の結果を踏まえ，リスクとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／注入反応が特定されている．cHL 患者におけるこれらリスクの発現状況について，重篤な副作用，投与中止に至った副作用，休薬に至った副作用又は Grade 3 以上の副作用として，内分泌障害（甲状腺炎及び甲状腺機能亢進症），胃腸毒性（腸炎，下痢及び大腸炎），肝毒性（肝機能検査異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝炎及び血中ビリルビン増加），肺毒性（間質性肺疾患及び肺臓炎），腎毒性（自己免疫性腎炎），皮膚毒性（発疹及び斑状丘疹状皮疹）及び過敏症／注入反応（注入に伴う反応及び過敏症）が認められた．なお，特定されたリスクにより死亡に至った副作用は認められなかった．［2.7.4.2.1.5］

以上のリスクについては，既提出資料に示す対応により管理可能と考える（eCTD270715002）．

一方，既承認の適応がん腫の日本人患者では認められておらず，再発又は難治性の cHL 患者で新たに認められた副作用は，リンパ球減少症，難聴，硬結，中耳炎，肝機能検査異常，体重増加，上気道の炎症及び皮膚嚢腫であった．これらの副作用のうち，リンパ球減少症の 1 名は Grade 3 であったが，Grade 4 及び 5 の事象は認められなかった．

これらの再発又は難治性の cHL 患者において新たに認められた副作用は，現時点では発現例数が少なく，本薬の新たなリスクとして結論づけることは困難ではあるが，これまでに得られている安全性に関する情報の範囲では管理可能と考える．

2.5.6.2 結論

本薬の有効性については，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）において，ブレンツキシマブ ベドチンを含む既存治療が施行された再発又は難治性の cHL 患者に対して，本薬は奏効を示し，既存治療のブレンツキシマブ ベドチン抵抗例に対しても奏効が認められた．更に，本薬による奏効は持続的であり，cHL 患者に特徴的な B 症状の消失又は改善が期待されることから，本薬は再発又は難治性の cHL 患者のベネフィットになると考えられる．

一方，本薬の cHL 患者におけるリスクは，既承認の適応がん腫で認められた本薬のリスクを上回るものではないと考えられ，本薬の使用に際しては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，コントロール可能な範囲であると判断した．

以上より，再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられ，当該疾患に対して有益な治療選択肢の一つになるものと考えられた．

2.5.7 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

2） 独立行政法人国立がん研究センター　がん対策情報センター．全国がん罹患モニタリング集計　2011 年罹患数・率報告（MCIJ2011）．2015.

3） The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. Pathol Int. 2000;50:696-702.

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

5） 厚生労働省大臣官房統計情報部編．平成 26 年患者調査（傷病分類編）．

6） Von Tresckow B, Müller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2014;55:1922-4.

7） 一般社団法人日本血液学会編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版．金原出版 p.246-66.

8） Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). Int J Hematol. 2010;92:713-24.

9） Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341:1051-4.

10） Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:326-33.

11） Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30:2183-9.

12） Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. Cancer Sci. 2014;105:840-6.

13） Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125:1236-43.

14） Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol. 2008;8:467-77.

15） Green MR , Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116:3268-77.

16） Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, Pinkus GS, Betting DJ, Timmerman JM. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. Clin Cancer Res. 2011;17:4232-44.

17） Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372:311-9.

18） U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, 2009.