2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
ECLIA	電気化学発光免疫測定法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請は，2014 年 7 月 4 日に承認されたオプジーボ点滴静注 20mg，100mg への効能追加申請であり，本項目についての記載事項はない.

2.7.1.1.2 ヒト血清中 ONO-4538 測定法

ヒト血清中 ONO-4538 濃度測定には，ECLIA 法（測定法番号：[redacted]，[redacted]）を用いた．[redacted] 及び [redacted] の詳細については，申請資料として既提出である（eCTD251209002 及び eCTD270715002）.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし.

2.7.1.4 付録

該当資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.4 特別な試験 15

表

表 2.7.2.1-1 悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要 5
表 2.7.2.3-1 日本人及び非日本人 cHL 患者の薬物動態比較に利用した PK パラメータ 6
表 2.7.2.3-2 日本人及び非日本人 cHL 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ 7
表 2.7.2.3-3 日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者の薬物動態比較に利用した PK パラメータ 9
表 2.7.2.3-4 日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ 10
表 2.7.2.4-1 抗薬物抗体の発現状況（CA209039） 17
表 2.7.2.4-2 抗薬物抗体の発現状況（CA209205） 18

図

図 2.7.2.3-1 日本人及び非日本人 cHL 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ 8
図 2.7.2.3-2 日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ 11
図 2.7.2.3-3 フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響 13

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
ADA	抗薬物抗体
ASCT	自家造血幹細胞移植
cHL	古典的ホジキンリンパ腫
CL	全身クリアランス
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
NSCLC	非小細胞肺がん
HL	ホジキンリンパ腫
IRRC	独立画像判定委員会
PPK	母集団薬物動態
PR	部分寛解
SD	安定
VC	中心コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した．

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古典的ホジキンリンパ腫（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）．

表 2.7.2.1-1　悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	本薬投与 被験者数
国内試験					
第Ⅱ相 ONO-4538-15	再発又は難治性の HL	有効性，安全性及び薬物動態の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	17 名 [a)]
第Ⅱ相 ONO-4538-05	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC	有効性及び安全性の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	35 名
第Ⅱ相 ONO-4538-06	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC	有効性及び安全性の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	76 名
海外試験					
第Ⅰ相 CA209039	再発又は難治性の造血器腫瘍	安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の検討	非盲検 非対照 用量漸増	本薬：1 及び 3 mg/kg [b)]，Q2W [c)]，静脈内投与	23 名 （cHL 患者）
第Ⅱ相 CA209205	ASCT 施行歴のある cHL	有効性及び安全性の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	240 名

HL：ホジキンリンパ腫，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，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)　cHL 患者が 16 名，非 HL 患者が 1 名であった．

b)　cHL 患者については 3 mg/kg のみであった．

c)　本薬の初回投与の 3 週間後に 2 回目投与を行い，その後は本薬を 2 週間間隔で投与した．

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

日本人ホジキンリンパ腫（HL）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）で得られた血清中本薬濃度は，日本人及び非日本人の薬物動態の比較並びにがん腫の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響の評価に利用した．なお，本試験の HL 患者（16 名）はいずれも cHL 患者であった．

非日本人 cHL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）で得られた血清中本薬濃度は，日本人及び非日本人の薬物動態の比較に利用した．

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人及び非日本人における薬物動態の比較［5.3.5.3-1］

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．

各被験者の曝露量として両試験で共通の評価時点における血清中本薬濃度を利用し，表 2.7.2.3-1 に示した実測の薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を比較の指標とした．日本人及び非日本人 cHL 患者における PK パラメータを表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-1 に示した．日本人及び非日本人 cHL 患者の PK パラメータを比較したところ，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．

表 2.7.2.3-1 日本人及び非日本人 cHL 患者の薬物動態比較に利用した PK パラメータ

PK パラメータ	評価時点	評価日 a)
Ctrough2	サイクル 2　15 日目，投与前 b) サイクル 3　1 日目，投与前 c)	29
Ctrough3	サイクル 6　15 日目，投与前 b) サイクル 7　1 日目，投与前 c)	85
Ctrough5	サイクル 12　15 日目，投与前 b) サイクル 13　1 日目，投与前 c)	169

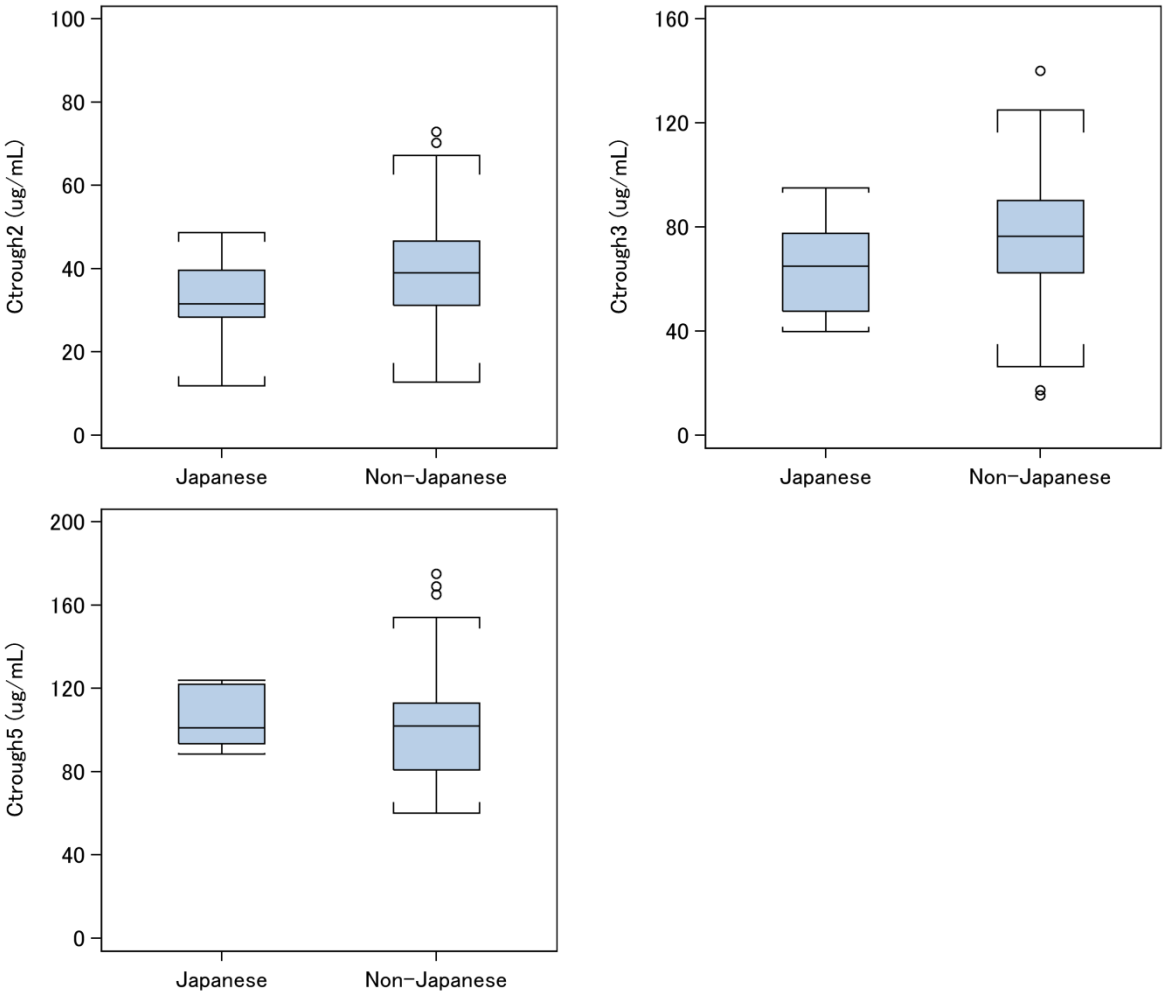
a) 本薬初回投与日を 1 日目としたときの予定評価日
b) ONO-4538-15
c) CA209205

表 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人 cHL 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	日本人	非日本人
Ctrough2（μg/mL）	31.7 (10.0)	39.5 (11.3)
Ctrough3（μg/mL）	64.3 (18.5)	76.7 (21.1)
Ctrough5（μg/mL）	106 (16.3)	100 (27.2)

平均値（標準偏差）
Ctrough2：　日本人：16 名，非日本人：169 名
Ctrough3：　日本人：12 名，非日本人：113 名
Ctrough5：　日本人：5 名，非日本人：55 名

図 2.7.2.3-1　日本人及び非日本人 cHL 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ



Ctrough2：　日本人：16 名，非日本人：169 名
Ctrough3：　日本人：12 名，非日本人：113 名
Ctrough5：　日本人：5 名，非日本人：55 名

箱の内部の線：　中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点
箱の外部の白丸：　25%点－1.5×四分位範囲を下回る実測値若しくは 75%点＋1.5×四分位範囲を上回る実測値
髭の上限：　最大値（白丸を含まない）
髭の下限：　最小値（白丸を含まない）

2.7.2.3.2 がん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響の評価［5.3.5.3-1］

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．

各被験者の曝露量として各試験で共通の評価時点における血清中本薬濃度を利用し，表 2.7.2.3-3 に示した実測の PK パラメータを比較の指標とした．各がん腫の患者における PK パラメータを表 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-2 に示した．日本人 cHL 患者と日本人 NSCLC 患者の PK パラメータを比較したところ，Ceoi1 及び Ctrough1 の分布は重なっていたが，Ctrough5 については 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．非日本人においても同様の結果が得られており，非日本人 cHL 患者 193 名のデータを含めた母集団薬物動態（PPK）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（2.7.2.3.3）．既提出資料の PPK 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．したがって，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［2.7.4.2.1.4 4）］，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．

表 2.7.2.3-3 日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者の薬物動態比較に利用した PK パラメータ

PK パラメータ	評価時点	評価日 [a)]
Ceoi1	サイクル 1　1 日目，投与後（投与終了直前）	1
Ctrough1	サイクル 1　15 日目，投与前	15
Ctrough5	サイクル 12　15 日目，投与前 [b)] サイクル 5　1 日目，投与前 [c)]	169

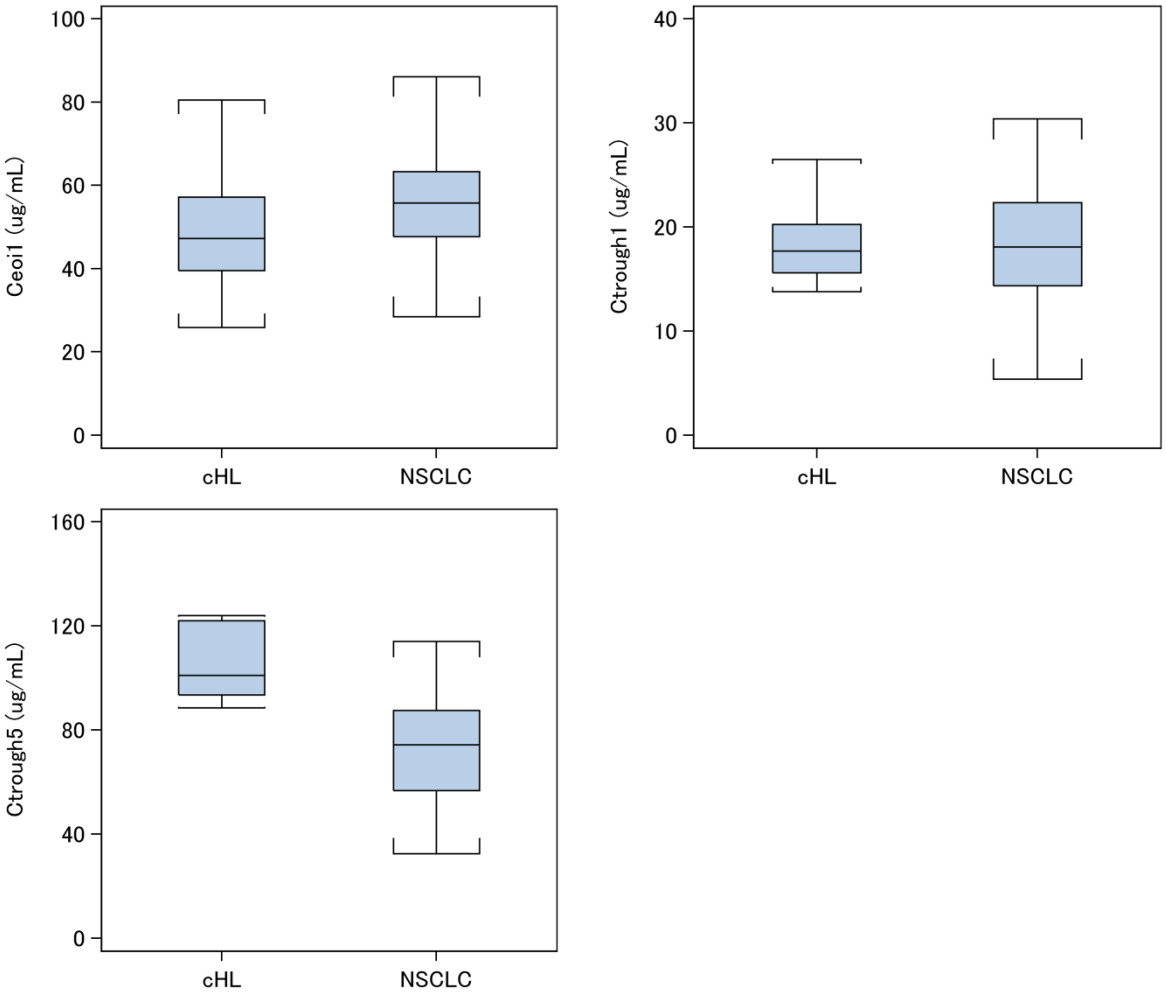
a) 本薬初回投与日を 1 日目としたときの予定評価日
b) ONO-4538-15
c) ONO-4538-05，ONO-4538-06

表 2.7.2.3-4　日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	cHL	NSCLC
Ceoi1（μg/mL）	48.2 (13.5)	56.2 (11.1)
Ctrough1（μg/mL）	18.7 (4.10)	18.2 (5.24)
Ctrough5（μg/mL）	106 (16.3)	72.6 (21.8)

平均値（標準偏差）
Ceoi1：　cHL：16 名，NSCLC：109 名
Ctrough1：　cHL：16 名，NSCLC：108 名
Ctrough5：　cHL：5 名，NSCLC：30 名

図 2.7.2.3-2　日本人 cHL 患者及び日本人 NSCLC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したときの PK パラメータ



Ceoi1：　cHL：16 名，NSCLC：109 名
Ctrough1：　cHL：16 名，NSCLC：108 名
Ctrough5：　cHL：5 名，NSCLC：30 名

箱の内部の線：　中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点
髭の上限：　最大値
髭の下限：　最小値

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析［5.3.3.5-1］

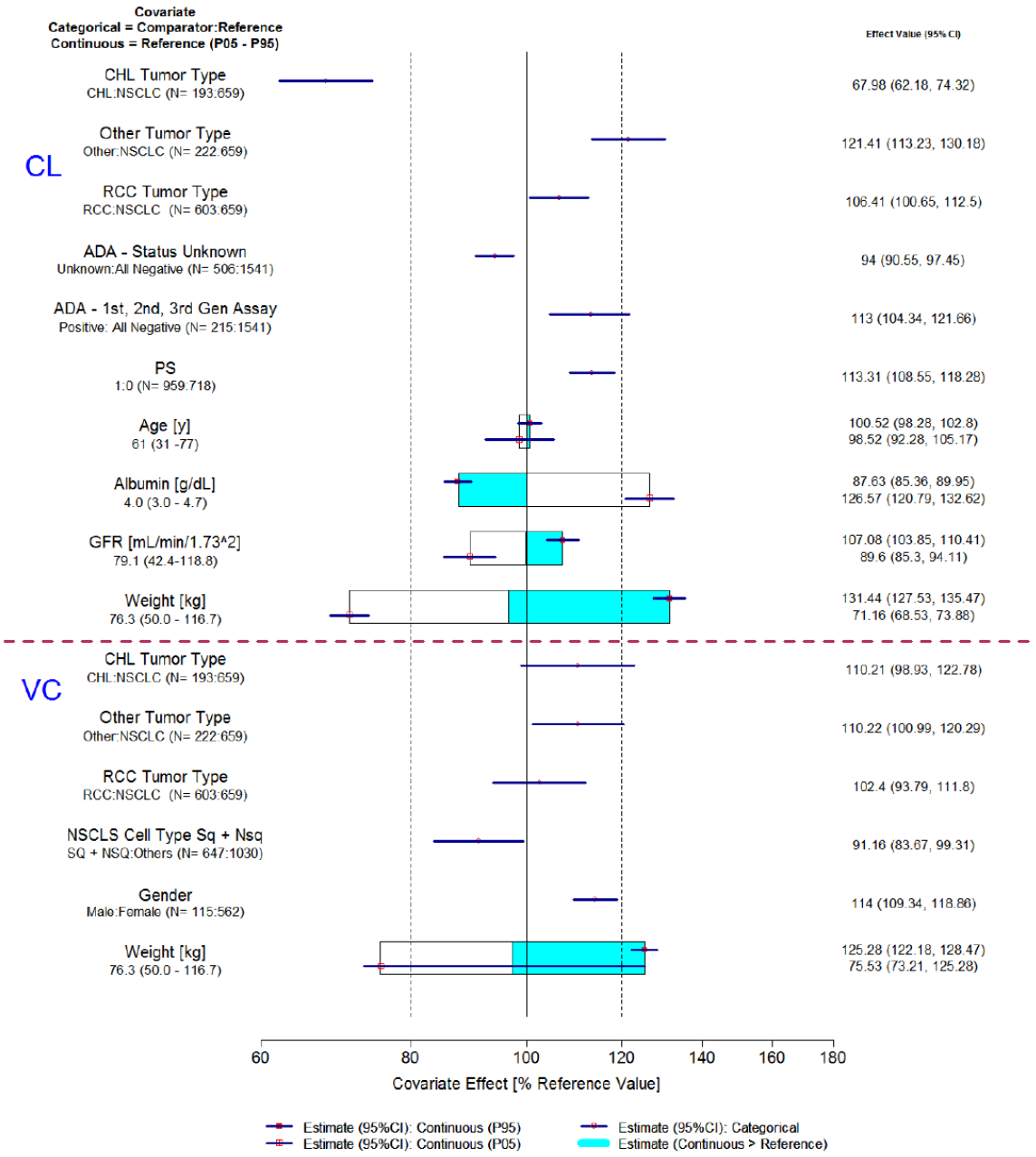
非日本人 cHL 患者に本薬を投与した海外第 I 相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）を含めた 11 試験（CA209001 試験，CA209003 試験，CA209039 試験，ONO-4538-01 試験，CA209010 試験，CA209063 試験，CA209205 試験，ONO-4538-02 試験，CA209017 試験，CA209025 試験及び CA209057 試験）から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し，がん腫の違いが本薬の PK に及ぼす影響を検討した．解析対象には，悪性腫瘍患者 1677 名（cHL 患者 193 名）から得られた 11392 時点の血清中本薬濃度データが含まれた．

PPK モデルの構築には，非日本人 cHL 患者のデータを含まずに構築した PPK モデル（eCTD271130001，2.7.2.3.1）を利用した．利用したモデルは上記の 11 試験のうち CA209039 試験及び CA209205 試験を除く 9 試験を解析対象として構築したモデルであるが，静脈内投与の 2-コンパートメントモデルであり，個体間変動が CL，中心コンパートメントの分布容積（VC）及び末梢コンパートメントの分布容積に組み込まれていた．共変量としては，CL に対して体重，推定糸球体濾過量，performance status，血清アルブミン濃度，がん腫（cHL は含まない）及び免疫原性が組み込まれていた．また，VC に対して体重，性別及び NSCLC の組織型が組み込まれていた．このモデルに CA209039 試験及び CA209205 試験のデータを追加しパラメータを再推定することで，基本モデルを構築した．

非日本人 cHL 患者のデータを追加して構築した基本モデルに，共変量として CL 及び VC に対してがん腫（cHL を含む）を，CL に対して免疫原性及び年齢を組み込むことでフルモデルを構築し，各共変量が CL 及び VC に及ぼす影響を評価した．各共変量が CL 及び VC に及ぼす影響は，図 2.7.2.3-3 に示した．がん腫の違いが CL 及び VC に及ぼす影響については，NSCLC 患者における CL 及び VC の母集団平均値を 100 とすると，cHL 患者における相対的な母集団平均値は CL が 67.98，VC が 110.21 と推定された．

フルモデル構築後，Bayesian information criterion に基づく変数減少法により最終モデルを構築した．最終モデルには共変量として，CL に対して体重，推定糸球体濾過量，performance status，血清アルブミン濃度，がん腫（cHL を含む）及び免疫原性が組み込まれた．また VC に対して体重，性別及び NSCLC の組織型が組み込まれたが，がん腫は組み込まれなかった．

図 2.7.2.3-3　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響



1. 白丸及び水平線：カテゴリカル変数の共変量効果及びその 95%信頼区間.
2. 箱の左端及び右端の四角及び水平線：共変量の 5%点及び 95%点における連続変数の共変量効果及びその 95%信頼区間．箱の白部分及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5%点及び 95%点までの共変量効果の範囲.
3. 基準（共変量効果：100%）の被験者は，性別が女性，performance status = 0，推定糸球体濾過量= 80 mL/min/1.73m^2，体重= 80 kg，血清アルブミン濃度= 4 g/dL，NSCLC の組織型がその他，がん腫が NSCLC，抗薬物抗体が陰性，年齢= 61 歳の被験者とした.
4. 抗薬物抗体が CL に及ぼす影響については，時間依存性共変量として検討した.

2.7.2.3.4 曝露量反応解析［5.3.3.5-1］

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 cHL 患者について，本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した．有効性に関しては奏効（IRRC 判定又は実施医療機関の医師判定）について，安全性に関しては Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象について検討した．各被験者の曝露量としては，2.7.2.3.3 で示した PPK 解析の最終モデルから算出した定常状態における平均血清中濃度（Cavgss）を指標とした．

2.7.2.3.4.1 曝露量と有効性との関連性の評価

cHL 患者 92 名を対象として，Cavgss と奏効（IRRC 判定）との関連性についてロジスティック回帰モデルを用いて検討したところ，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与した際に得られる曝露量の範囲において，Cavgss は奏効（IRRC 判定）の有意な予測因子となった．ただし，高曝露量では奏効の割合は頭打ちとなった．また，Cavgss と奏効（実施医療機関の医師判定）との間に有意な関連性は認められなかった．したがって，本薬の曝露量と奏効との関連性については，明確に結論付けられないと考えられた．

2.7.2.3.4.2 曝露量と安全性との関連性の評価

cHL 患者 193 名を対象として，Cavgss と Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象との関連性について Cox 比例ハザードモデルを用いて検討したところ，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与した際に得られる曝露量の範囲において，Cavgss は Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象の有意な予測因子とならなかった．

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 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）における免疫原性を評価した．

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

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）におけるヒト血清中抗薬物抗体測定は，ECLIA 法（測定法番号：[redacted]）を用いた．抗薬物抗体の測定において，本薬が検体中に多量に存在すると抗薬物抗体の検出が妨害され，本来陽性である検体が陰性と判定される場合がある．各測定法においては，陽性判定に影響しない本薬の最大濃度を無影響濃度として設定しており，その濃度は，[redacted]では 800μg/mL であった．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）での抗薬物抗体を測定した時点の血清中本薬濃度（個別値）は，それぞれ定量下限（0.2μg/mL）未満～124μg/mL，定量下限（0.2μg/mL）未満～127μg/mL，定量下限（0.2μg/mL）未満～175μg/mL であり，いずれも無影響濃度（800μg/mL）より低く，抗薬物抗体の陽性判定に本薬は影響していないと考えられた．［5.3.1.4-1］

2.7.2.4.1.2 中和抗体測定法

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，抗薬物抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した．中和抗体測定はバリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：15400）を用いた．［5.3.1.4-2］

2.7.2.4.1.3 抗薬物抗体の発現状況

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）における抗薬物抗体の発現状況を評価した．いずれの試験においても，本薬投与前後で抗薬物抗体測定結果が得られた被験者を抗薬物抗体評価対象とし，本薬投与後に少なくとも 1 つの抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者を抗薬物抗体陽性被験者，本薬投与後に抗薬物抗体陽性サンプルを有さない被験者を抗薬物抗体陰性被験者とした．

1） 国内試験

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において抗薬物抗体評価対象とした 16 名の被験者では，抗薬物抗体陽性被験者は認められなかった．

2） 海外試験

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発現状況を，それぞれ表 2.7.2.4-1 及び表 2.7.2.4-2 に示した．海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）では，抗薬物抗体評価対象とした 19 名の被験者（cHL 患者）のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 5.3%（1 名）であり，抗薬物抗体陰性被験者は 94.7%（18 名）であった．海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では，抗薬物抗体評価対象とした 159 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 0.6%（1 名）であり，抗薬物抗体陰性被験者は 99.4%（158 名）であった．抗薬物抗体陽性被験者については以下の区分に基づいて評価したところ，いずれの試験においても persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

1. persistent positive（pp）：治験薬投与後，2 つ以上の連続した測定時点において抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者
2. only at last sample positive，not pp-last sample positive：pp ではなく，最終測定時点で抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者
3. other positive：pp ではなく，治験薬投与後に抗薬物抗体陽性サンプルを有し，かつ最終測定時点で抗薬物抗体陰性サンプルを有する被験者
4. neutralizing ADA positive：治験薬投与後，1 つ以上中和抗体が検出された抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者

表 2.7.2.4-1　抗薬物抗体の発現状況（CA209039）

	Number of Subjects (%)		
	cHL: ASCT-Bren Failed N = 13	cHL: Other N = 6	cHL: All N = 19
BASELINE ADA POSITIVE	3 (23.1)	0	3 (15.8)
ADA POSITIVE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
PERSISTENT POSITIVE	0	0	0
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	1 (7.7)	0	1 (5.3)
OTHER POSITIVE	0	0	0
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0	0	0
ADA NEGATIVE	12 (92.3)	6 (100.0)	18 (94.7)

ASCT-Bren Failed：ASCT の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
Other：その他の cHL 患者

表 2.7.2.4-2　抗薬物抗体の発現状況（CA209205）

	Number of Subjects (%)			
	Cohort A N = 42	Cohort B N = 73	Cohort C N = 44	Cohort A+B+C N = 159
BASELINE ADA POSITIVE	2 (4.8)	1 (1.4)	4 (9.1)	7 (4.4)
ADA POSITIVE	0	1 (1.4)	0	1 (0.6)
PERSISTENT POSITIVE	0	0	0	0
NOT PP-LAST SAMPLE POSITIVE	0	1 (1.4)	0	1 (0.6)
OTHER POSITIVE	0	0	0	0
NEUTRALIZING POSITIVE	0	0	0	0
ADA NEGATIVE	42 (100.0)	72 (98.6)	44 (100.0)	158 (99.4)

Cohort A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者
Cohort 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
Cohort 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

2.7.2.4.1.4 安全性及び有効性への影響

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各 1 名の安全性及び有効性の評価結果を以下に示した．

1） 安全性

CA209039 試験において，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者 1 名（被験者識別コード：CA209039-2-96）に発現した有害事象は，甲状腺機能低下症 2 件，高血糖 1 件，低カルシウム血症 1 件，疲労 1 件，血小板減少症 1 件，低リン酸血症 1 件，ビタミン D 減少 1 件及び膵炎 1 件であった．このうち副作用は，甲状腺機能低下症 2 件，疲労 1 件，血小板減少症 1 件，低リン酸血症 1 件及び膵炎 1 件であった．Grade 3 以上の有害事象は，膵炎 1 件（Grade 3）であり，当該事象は副作用と判断された．また，当該事象は重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象と判断された．なお，死亡に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった．

CA209205 試験において，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者 1 名（被験者識別コード：CA209205-8-103）に発現した有害事象は，嘔吐 2 件，関節痛 1 件，耳管機能障害 1 件，上気道感染 1 件及び発疹 1 件であった．このうち副作用は，嘔吐 1 件，関節痛 1 件，耳管機能障害 1 件及び発疹 1 件であった．Grade 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった．

抗薬物抗体陽性被験者のみに発現した有害事象は，CA209039 試験でビタミン D 減少 1 件及び膵炎 1 件，CA209205 試験で耳管機能障害 1 件であり，そのうち Grade 3 以上の有害事象は，膵炎 1 件（Grade 3）であった．なお，膵炎 1 件（Grade 3）は治療により回復した．

2） 有効性

CA209039 試験において，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者 1 名（被験者識別コード：CA209039-2-96）の最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）は SD であった．また，CA209205 試験において，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者 1 名（被験者識別コード：CA209205-8-103）の最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）は PR であった．

2.7.2.4.1.5 結論

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 の被験者及び中和抗体陽性被験者は認められなかった.

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.

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 105
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 107

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1-2 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 9
表 2.7.3.1-3 有効性評価項目及び解析対象集団 13
表 2.7.3.2-1 臨床的有効性を検討した試験の要約 18
表 2.7.3.2-2 有効性評価試験の結果の要約 19
表 2.7.3.3-1 患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験） 24
表 2.7.3.3-2 患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209039 試験） 32
表 2.7.3.3-3 HL に対する治療歴の要約（CA209039 試験） 34
表 2.7.3.3-4 ASCT の施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴の要約（CA209039 試験） 36
表 2.7.3.3-5 患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209205 試験） 37
表 2.7.3.3-6 HL に対する治療歴の要約（CA209205 試験） 40
表 2.7.3.3-7 治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験） 43
表 2.7.3.3-8 治験の中止・脱落理由（ONO-4538-15 試験） 45
表 2.7.3.3-9 治療期を終了した被験者の理由（CA209039 試験） 47
表 2.7.3.3-10 治療期を終了した被験者の理由（CA209205 試験） 49
表 2.7.3.3-11 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の主な選択基準及び除外基準 52
表 2.7.3.3-12 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の主な選択基準及び除外基準 53
表 2.7.3.3-13 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の主な選択基準及び除外基準 54
表 2.7.3.3-14 ORR（中央判定）（ONO-4538-15 試験） 55
表 2.7.3.3-15 ORR（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験） 56
表 2.7.3.3-16 最良総合効果（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験） 58

表 2.7.3.3-17　最良総合効果（IRRC 判定）（CA209039 試験）..... 59
表 2.7.3.3-18　最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 60
表 2.7.3.3-19　奏効に至るまでの期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 61
表 2.7.3.3-20　奏効期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 62
表 2.7.3.3-21　奏効期間（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）..... 62
表 2.7.3.3-22　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）..... 64
表 2.7.3.3-23　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）..... 67
表 2.7.3.3-24　奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 71
表 2.7.3.3-25　PFS（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 73
表 2.7.3.3-26　各時点の無増悪生存率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 73
表 2.7.3.3-27　PFS（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）..... 75
表 2.7.3.3-28　各時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）..... 75
表 2.7.3.3-29　OS（ONO-4538-15 試験）..... 83
表 2.7.3.3-30　OS（CA209205 試験）..... 87
表 2.7.3.3-31　B 症状の消失率（ONO-4538-15 試験）..... 89
表 2.7.3.3-32　B 症状の消失までの期間（ONO-4538-15 試験）..... 90
表 2.7.3.3-33　B 症状の消失率及び消失までの期間（CA209205 試験）..... 91
表 2.7.3.3-34　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（ONO-4538-15 試験）..... 93
表 2.7.3.3-35　ORR（実施医療機関の医師判定）に対するサブグループ解析（CA209039 試験）..... 97
表 2.7.3.3-36　ORR（IRRC 判定）に対するサブグループ解析（CA209039 試験）..... 98
表 2.7.3.3-37　ORR（IRRC 判定）に対するサブグループ解析（CA209205 試験）..... 100
表 2.7.3.3-38　ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）..... 103
表 2.7.3.3-39　ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）..... 105

図

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（ONO-4538-15 試験）..... 10

図 2.7.3.1-2　試験デザイン（CA209039 試験）..... 11
図 2.7.3.1-3　試験デザイン（CA209205 試験）..... 12
図 2.7.3.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 74
図 2.7.3.3-2　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 76
図 2.7.3.3-3　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 79
図 2.7.3.3-4　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 80
図 2.7.3.3-5　PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）..... 82
図 2.7.3.3-6　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 84
図 2.7.3.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 86
図 2.7.3.3-8　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）..... 88
図 2.7.3.5-1　標的病変の二方向積和の変化率の推移（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 108
図 2.7.3.5-2　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209039 試験）..... 109
図 2.7.3.5-3　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209039 試験）..... 110
図 2.7.3.5-4　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209205 試験）..... 111
図 2.7.3.5-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209205 試験）..... 112

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
ASCT	自家造血幹細胞移植
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index
Bren	ブレンツキシマブ ベドチン
CD	分化抗原群
cHL	古典的ホジキンリンパ腫
CI	信頼区間
Cmax	最高血清中濃度
CR	完全寛解
CT	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
DFCI	Dana Farber Cancer Institute
DNA	デオキシリボ核酸
DOR	奏効期間
ECOG	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
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋
HBc	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HL	ホジキンリンパ腫
HTLV-1	成人 T 細胞白血病ウイルス
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)
MRI	核磁気共鳴画像法
N.A.	該当なし
NE	評価不能
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2
PET	ポジトロン断層法
PFS	無増悪生存期間
PMBL	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PR	部分寛解
Q2W	2 週間間隔投与
SAF	Safety Set

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（cHL）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
SD	安定
T1/2	消失半減期
TTR	奏効に至るまでの期間

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）に対するニボルマブ（以下，本薬）の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 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，再発又は難治性のホジキンリンパ腫（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）及び自家造血幹細胞移植（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を表 2.7.3.1-2 に示した．

表 2.7.3.1-1　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	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	有効性評価対象 被験者数	主要な有効性評価項目
国内試験						
第Ⅱ相 ONO-4538-15 （評価資料）	再発又は難治性の HL	有効性，安全性及び薬物動態の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	16 名（cHL 患者）[b]	ORR （中央判定）
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	安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の検討	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]	ORR （実施医療機関の医師判定）
第Ⅱ相 CA209205 （評価資料）	ASCT 施行歴のある cHL	有効性及び安全性の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	80 名 [d]	ORR （IRRC 判定）

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，ORR：客観的奏効率，
IRRC：独立画像判定委員会

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．

表 2.7.3.1-2　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

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	報告書の状況	データカットオフ日
国内試験			
第Ⅱ相 ONO-4538-15 （評価資料）	再発又は難治性の HL	中間報告	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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	中間報告	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 a)
第Ⅱ相 CA209205 （評価資料）	ASCT 施行歴のある cHL	中間報告	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 a)

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）臨床データベースロック日

2.7.3.1.1　　試験デザイン

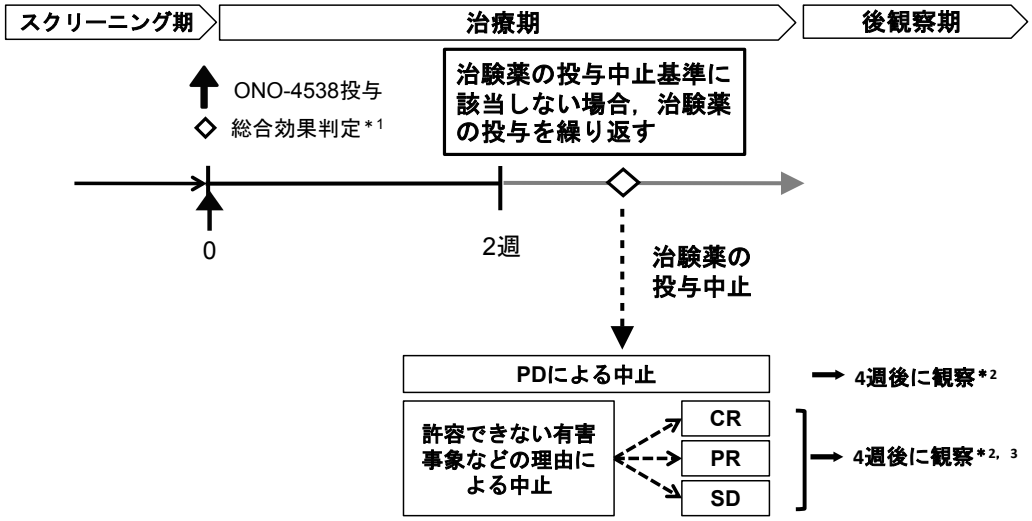
以下に，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の試験デザインについて概説する．

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．本試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された．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．治験薬の投与基準のすべてに合致し，治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しない被験者は本薬の投与を繰り返すことを可能とした．本薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は治療期終了時（中止時）の評価を行い，後観察期に移行することとした．ただし，治験薬の投与中止基準に該当した場合でも，急速な病勢進行を認めず，本薬投与を継続することにより臨床的有用性が期待され，安全に本薬の投与継続が可能と判断される場合は，治験依頼者と協議の上，本薬の投与を継続することを許容した．主要評価項目は客観的奏効率（ORR）（中央判定）とし，抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］に準じて判定された．なお，副次評価項目の ORR（実施医療機関の医師判定）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 及び完全寛解（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．

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（ONO-4538-15 試験）



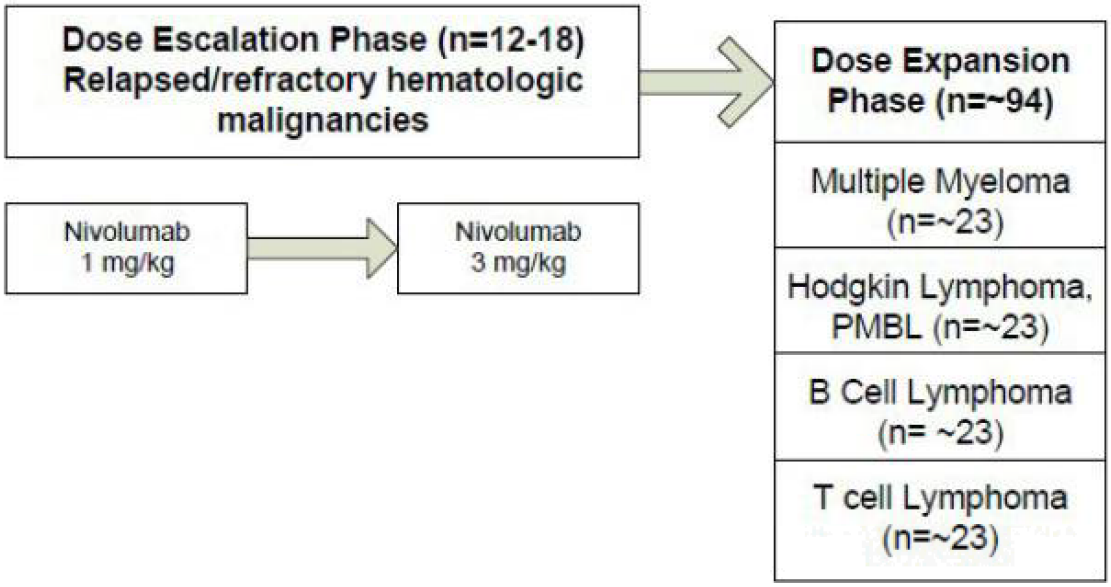
＊1：CT又はMRIについてはサイクル4，8，12，18，24，32，40，48，61，以降は13サイクルごとにそのサイクルの15日目に実施する．FDG-PETについてはサイクル8，12，24の15日目に実施する．
＊2：サイクル1の1日目から治療期終了の28日後までに生じた治験薬との因果関係の否定できない有害事象又は中止の原因となった有害事象については，回復又は軽快するまで，あるいは症状安定又は永続的な事象により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査する．
＊3：ホジキンリンパ腫に対する後治療が開始されるまで又はPD若しくは再発が認められるまで可能な限り8～12週間隔を目安に画像診断を継続する．

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．本試験は，スクリーニング期，治療期（最長 2 年間）及び後観察期（最長 12 カ月間）で構成され，基準を満たす場合には後観察期での本薬の再投与（最長 12 カ月間）を可能とし，追跡調査（100 日間）を行うこととした．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．治療期の本薬の投与は，CR の確認，進行（PD）の確認若しくは許容できない毒性の発現まで継続するこ

ととし，最長 2 年間とした．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．

図 2.7.3.1-2　試験デザイン（CA209039 試験）

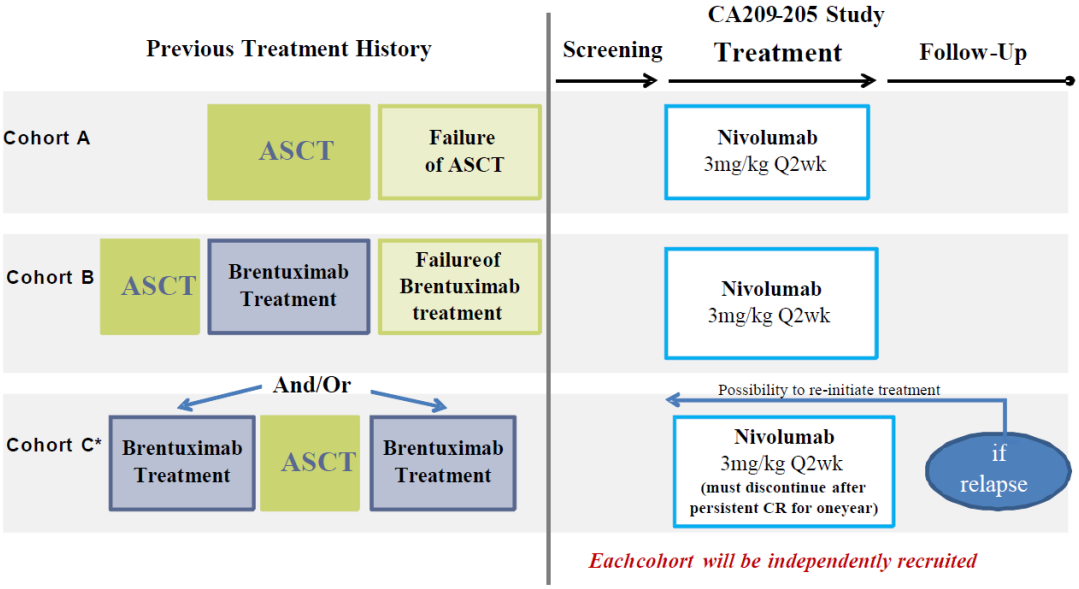


3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

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．本試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された．本薬の用法・用量は，3

mg/kg を 2 週間間隔で 60 分間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，抗腫瘍効果は IRRC によって IWG criteria (2007)に準じて判定された．なお，副次評価項目の ORR（実施医療機関の医師判定）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．

図 2.7.3.1-3　試験デザイン（CA209205 試験）



*Cohort C: Subjects who failed autologous stem cell transplant (ASCT) and who have received prior treatment with brentuximab vedotin at any timepoint. Patients may have brentuximab vedotin treatment only before ASCT and failure of ASCT. Patients may have failure of ASCT, and failure of post-ASCT brentuximab vedotin treatment. Or, patients may have brentuximab vedotin treatment before and after ASCT, and failure of brentuximab vedotin at enrollment.

2.7.3.1.2　有効性評価項目

各試験の有効性評価項目及び解析対象集団を表 2.7.3.1-3 に示した．

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目及び解析対象集団

試験の種類 試験番号	有効性評価項目	有効性解析対象集団
国内第Ⅱ相試験 ONO-4538-15	主要評価項目：ORR（中央判定）[a)] 副次評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定）[a)]，CR 率，PR 率，病勢制御率，奏効に至るまでの期間，奏効期間，PFS，OS，B 症状，標的病変の二方向積和の変化率及び標的病変の二方向積和の最大変化率	FAS
海外第Ⅰ相試験 CA209039	主要な有効性評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定）[b)] 副次的有効性評価項目：ORR（IRRC 判定）[a)]，CR 率，PR 率，奏効に至るまでの期間，CR に至るまでの期間，PR に至るまでの期間，奏効期間，CR 期間，PR 期間及び PFS 探索的有効性評価項目：OS	All Treated cHL Subjects： 治験薬を 1 回以上投与された cHL 患者
海外第Ⅱ相試験 CA209205	主要評価項目：ORR（IRRC 判定）[a)] 副次評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定）[a)]，CR 率，PR 率，奏効に至るまでの期間，CR に至るまでの期間，PR に至るまでの期間，奏効期間，CR 期間，PR 期間， 探索的評価項目：PFS 及び OS	All Treated Subjects[c)]： 治験薬を 1 回以上投与された患者

ORR：客観的奏効率，CR：完全寛解，PR：部分寛解，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間，FAS：Full Analysis Set，cHL：古典的ホジキンリンパ腫
a）IWG criteria (2007)に基づき判定された．
b）IWG criteria (2007)を踏まえて作成した判定基準に基づき判定された．
c）事前に規定した最低限の追跡期間（最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月）に到達したコホート B を有効性評価の対象とした．

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）の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した．

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

（1）　ORR（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

中央（画像中央解析機関）判定及び実施医療機関の医師判定による最良総合効果は，IWG criteria (2007)に基づき評価された画像診断結果とし，画像診断結果には臨床的増悪を含まない．最良総合効果は本試験を終了するまでに判定された総合効果から判定した．また，HL に対する後治療の開始後又は調査終了後の総合効果及び PD と判定された後の総合効果は最良総合効果の判定に用いない．なお，本試験では，最良総合効果を安定（SD）と判定する場合，規定されたサイクル 4 以降の判定まで総合効果が PD ではなくかつ 1 回以上の SD 以上の評価が得られた場合とした．

ORR（中央判定）又は ORR（実施医療機関の医師判定），画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって最良総合効果が CR 又は部分寛解（PR）と判定された被験者の割合と定義した．

ORR に対して，割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．閾値奏効率は 20%とした．なお，閾値奏効率は，ASCT 施行歴のある HL を対象としたブレンツ

キシマブ ベドチンの海外第Ⅱ相試験（SG035-0003 試験）[1)]，本薬の海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）及び既存治療の成績[2) 3)]を参考に設定した．

（2） 奏効に至るまでの期間（中央判定）

奏効に至るまでの期間は以下の式より算出した．

奏効に至るまでの期間（日）=「CR 又は PR の最初の判定日」－「治験薬投与開始日」＋1

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して，奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した．

（3） 奏効期間（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

奏効期間は以下の式より算出した．

奏効期間（日）=「奏効後初めて総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」－「CR 又は PR の最初の判定日」＋1

PD と判定されなかった被験者は最後の評価可能な画像診断が行われた日で，PD と判定されなかったが HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の評価可能な画像診断が行われた日で，それぞれ打切りとした．奏効後に評価可能な画像診断が行われておらずかつ死亡もしていない被験者は CR 又は PR の最初の判定日で打切りとした．

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示し，奏効期間の中央値及びその両側 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

（4） PFS（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

無増悪生存期間（PFS）は以下の式より算出した．

PFS（日）=「総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日」－「治験薬投与開始日」＋1

PD と判定されなかった被験者は最後の評価可能な画像診断が行われた日で，PD と判定されなかったが HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の評価可能な画像診断が行われた日で，それぞれ打切りとした．治験薬投与開始後に評価可能な画像診断が行われておらずかつ死亡もしていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした．ベースラインの画像診断が行われていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした．

PFS に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて PFS の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した．

（5） OS

全生存期間（OS）は以下の式より算出した.

OS（日）=「あらゆる原因による死亡日」－「治験薬投与開始日」＋1

追跡不能となった又はデータカットオフ日までに死亡していない被験者は最終生存確認日で打切りとした.

OS に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した.

（6） B 症状

B 症状の消失とは，ベースラインにおいていずれかの B 症状（発熱，体重減少及び盗汗）が認められ，治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した場合と定義した. また，B 症状の消失までの期間は以下の式より算出した.

B 症状の消失までの期間（日）=「すべての B 症状の消失が認められた最初の観察日」－「治験薬投与開始日」＋1

治験薬投与後のいずれの時点においても，すべての B 症状の消失が認められていない被験者は最後の B 症状の観察日で打切りとした．B 症状の消失の前に HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の B 症状の観察日でそれぞれ打切りとした．治験薬投与開始後に B 症状の観察が行われていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした.

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象に，B 症状の消失率及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．ベースラインにおいて B 症状が認められていなかった被験者を対象に，B 症状の発現率及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．また，B 症状の消失までの期間に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて B 症状の消失までの期間の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した.

2） 海外第 I 相試験（CA209039 試験）

（1） ORR（実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定）

実施医療機関の医師判定による最良総合効果は，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.

IRRC 判定による最良総合効果は，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，最良の総合効果と定義した.

ORR（実施医療機関の医師判定）又は ORR（IRRC 判定）は，実施医療機関の医師又は IRRC によって最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した．

ORR に対して，割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．

（2） 奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定）

奏効に至るまでの期間は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．なお，実施医療機関の医師判定において PD 後に奏効が確認された被験者（被験者識別コード：CA209039-1-41 及び CA209039-9-29）は解析から除外した．

（3） 奏効期間（実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定）

奏効期間は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．なお，実施医療機関の医師判定において PD 後に奏効が確認された被験者（被験者識別コード：CA209039-1-41 及び CA209039-9-29）は解析から除外した．

（4） PFS（実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定）

PFS は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．また，6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月時点の無増悪生存率を推定した．

（5） OS

OS は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．また，1 年時点及び 1.5 年時点の生存率を推定した．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

（1） ORR（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）

IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定による最良総合効果は，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，最良の総合効果と定義した．

ORR（IRRC 判定）又は ORR（実施医療機関の医師判定）は，IRRC 又は実施医療機関の医師によって最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した．

ORR に対して，割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．主要評価項目である ORR（IRRC 判定）の帰無仮説は，ORR の 95%信頼区間の下限が閾値奏効率の 20%を上回った場合に棄却されることとした．なお，閾値奏効率は，ASCT 施行歴のあ

る HL を対象としたブレンツキシマブ ベドチンの海外第Ⅱ相試験（SG035-0003 試験）[1]及び既存治療の成績[2) 3)]を参考に設定した．

（2） 奏効に至るまでの期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）

奏効に至るまでの期間は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．また，Kaplan-Meier 法を用いて累積 ORR の経時的推移を示した．奏効が認められなかった被験者については，被験者全体で最大の奏効時期＋1 日で打切りとした．累積 ORR は，9 週，4 カ月及び 6 カ月時点で集計することとした．

（3） 奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）

奏効期間は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．

（4） PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）

PFS は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．また，6 カ月時点の無増悪生存率を推定した．

（5） OS

OS は ONO-4538-15 試験と同様に定義し，同様に解析した．また，6 カ月時点の生存率を推定した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性を検討した試験の要約を表 2.7.3.2-1，有効性評価試験の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示した．また，各試験の有効性の概要を以下に示した．

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性を検討した試験の要約

試験番号	実施施設数 実施国	対象	試験デザイン	用法・用量	試験の目的	被験者数	男性／ 女性	主要な 有効性評価項目
国内試験								
ONO-4538-15	13 施設 日本	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	有効性，安全性及び薬物動態の検討	16 名 [c] （cHL 患者）	13/3	ORR （中央判定）
海外試験								
CA209039	7 施設 米国	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[b]，静脈内投与	安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の検討	23 名 [d] （cHL 患者）	12/11	ORR （実施医療機関の医師判定）
CA209205	34 施設 10 カ国 [a]	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	有効性及び安全性の検討	80 名 [e]	51/29	ORR （IRRC 判定）

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，ORR：客観的奏効率，IRRC：独立画像判定委員会

a）オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，英国及び米国

b）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．

c）本試験の HL 患者はすべて cHL であった．

d）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）．

e）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．

表 2.7.3.2-2　有効性評価試験の結果の要約

試験番号	有効性評価 対象被験者	有効性 評価対象 被験者数	投与量 投与方法 投与経路	主な有効性 評価項目	中央判定（又は IRRC 判定） （中央値）	実施医療機関の医師判定 （中央値）
国内試験						
ONO-4538-15	再発又は難治性の cHL 患者	16 名	3 mg/kg Q2W 静脈内投与	ORR	75.0%（95%CI［47.6，92.7］）	56.3%（95%CI［29.9，80.2］）
				TTR	1.84 カ月 （最小値～最大値：1.6～3.7 カ月）	
				DOR	－[b]（95%CI［3.71，－］） （最小値～最大値：0.0+～3.9+カ月）	－[b]（95%CI［－，－］） （最小値～最大値：0.0+～3.8+カ月）
				PFS	－[b]（95%CI［3.58，－］）	－[b]（95%CI［－，－］）
				OS	－[b]（95%CI［－，－］）	
海外試験						
CA209039	再発又は難治性の cHL 患者	23 名	3 mg/kg Q2W[a] 静脈内投与	ORR	60.9%（95%CI［38.5，80.3］）	87.0%（95%CI［66.4，97.2］）
				TTR	1.20 カ月 （最小値～最大値：0.7～4.1 カ月）	1.69 カ月 （最小値～最大値：0.7～9.2 カ月）
				DOR	－[b]（95%CI［7.43，－］） （最小値～最大値：1.8～23.8+カ月）	－[b]（95%CI［15.51，－］） （最小値～最大値：1.5～23.8+カ月）
				PFS	－[b]（95%CI［8.97，－］）	－[b]（95%CI［18.56，－］）
				OS	－[b]（95%CI［－，－］）	
CA209205	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	3 mg/kg Q2W 静脈内投与	ORR	66.3%（95%CI［54.8，76.4］）	72.5%（95%CI［61.4，81.9］）
				TTR	2.10 カ月 （最小値～最大値：1.6～5.7 カ月）	2.17 カ月 （最小値～最大値：1.6～9.1 カ月）
				DOR	7.79 カ月（95%CI［6.64，－］） （最小値～最大値：0.0+～9.5+カ月）	9.10 カ月（95%CI［6.74，－］） （最小値～最大値：0.0+～9.5+カ月）
				PFS	9.99 カ月（95%CI［8.41，－］）	10.94 カ月（95%CI［9.99，11.56］）
				OS	－[b]（95%CI［－，－］）	

cHL：古典的ホジキンリンパ腫，Q2W：2 週間間隔投与，ORR：客観的奏効率，TTR：奏効に至るまでの期間，DOR：奏効期間，PFS：無増悪生存期間，
OS：全生存期間，IRRC：独立画像判定委員会，CI：信頼区間，ASCT：自家造血幹細胞移植
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）評価継続中であり，中間解析時点では推定できなかった．

2.7.3.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験では，登録された被験者 17 名すべてに本薬 3 mg/kg が 2 週間間隔で投与された．このうち，中央判定による病理診断で対象疾患外（非 HL）と診断された 1 名（被験者識別コード：4162-003）を除いた再発又は難治性の HL 患者 16 名が Full Analysis Set（FAS）に採用された．本試験の HL 患者（16 名）はすべて cHL であった．本試験では，16 名中 13 名（81.3%）が治療期を継続中であった．なお，本試験（FAS 16 名）の観察期間の中央値は 4.9 カ月であった．

主要評価項目である ORR（中央判定）では，画像中央解析機関によって 16 名中 12 名が奏効と判定され，ORR（中央判定）は 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）であった．その 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．

副次評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）では，実施医療機関の医師によって 16 名中 9 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 56.3%（95%信頼区間［29.9，80.2］）であった．

奏効は本薬の投与開始から早期に認められ，奏効に至るまでの期間（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.84（1.6～3.7）カ月であった．

奏効が持続していた被験者は，中央判定で 12 名中 11 名（91.7%），実施医療機関の医師判定で 9 名中 9 名（100.0%）であり，中央判定及び実施医療機関の医師判定のいずれも Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった．

中央判定及び実施医療機関の医師判定のいずれも Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 24 週時点の無増悪生存率は，中央判定で 69.1%（95%信頼区間［29.0，89.6］），実施医療機関の医師判定で 86.7%（95%信頼区間［56.4，96.5］）であった．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．

2.7.3.2.2 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

本試験では，再発又は難治性の HL 患者 23 名に本薬 3 mg/kg が 2 週間間隔で投与された（本薬の初回投与のみ薬物動態及び薬力学の評価のために投与後 3 週間の期間を設けた）．本試験の HL 患者（23 名）はすべて cHL であった．本試験では，23 名中 3 名（13.0%）が治療期を継続中であった．なお，本試験の観察期間の中央値は 23.3 カ月であった．

主要な有効性評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）では，実施医療機関の医師によって 23 名中 20 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間［66.4，97.2］）であった．

副次的有効性評価項目である ORR（IRRC 判定）では，IRRC によって 23 名中 14 名が奏効と判定され，ORR（IRRC 判定）は 60.9%（95%信頼区間［38.5，80.3］）であった．

奏効は本薬の投与開始から早期に認められ，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，実施医療機関の医師判定で 1.69（0.7～9.2）カ月，IRRC 判定で 1.20（0.7～4.1）カ月であった．

奏効期間について，実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定のいずれも Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値～最大値は，実施医療機関の医師判定で 1.5～23.8+カ月，IRRC 判定で 1.8～23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者は，実施医療機関の医師判定で 18 名中 7 名（38.9%），IRRC 判定で 14 名中 5 名（35.7%）であった．12 カ月以上奏効が持続していた被験者は，実施医療機関の医師判定で 18 名中 9 名（50.0%），IRRC 判定で 14 名中 6 名（42.9%）であった．

実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定のいずれも Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は，実施医療機関の医師判定で推定できず，IRRC 判定で 76.5%（95%信頼区間［51.9，89.6］）であった．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1 年生存率は 91.3%（95%信頼区間［69.5，97.8］），1.5 年生存率は 82.6%（95%信頼区間［60.1，93.1］）であった．

2.7.3.2.3　　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験では，ASCT 施行歴のある cHL 患者 240 名に本薬 3 mg/kg が 2 週間間隔で投与された．本申請では，本薬を投与された 240 名のうち，事前に規定した最低限の追跡期間（最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月）に到達したコホート 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）の 80 名を有効性評価の対象とした．本試験では，コホート B の 80 名中 51 名（63.8%）が治療期を継続中であった．なお，本試験の観察期間の中央値は 8.9 カ月であった．

主要評価項目である ORR（IRRC 判定）では，IRRC によって 80 名中 53 名が奏効と判定され，ORR（IRRC 判定）は 66.3%（95%信頼区間［54,8，76.4］）であった．

副次的評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）では，実施医療機関の医師によって 80 名中 58 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 72.5%（95%信頼区間［61.4，81.9］）であった．

奏効は本薬の投与開始から早期に認められ，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，IRRC 判定で 2.10（1.6～5.7）カ月，実施医療機関の医師判定で 2.17（1.6～9.1）カ月であった．

奏効期間について，Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は，IRRC 判定で 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64，N.A.］），実施医療機関の医師判定で 9.10 カ月（95%信頼区間［6.74，N.A.］）であった．奏効が持続していた被験者は，IRRC 判定で 53 名中 33 名（62.3%），実施医療機関の医師判定で 58 名中 39 名（67.2%）であった．4 カ月以上奏効が持続していた被験者は，IRRC 判定で 53 名中 20 名（37.7%），実施医療機関の医師判定で 58 名中 21 名（36.2%）であった．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，IRRC 判定で 9.99 カ月（95%信頼区間［8.41，N.A.］），実施医療機関の医師判定で 10.94 カ月（95%信頼区間［9.99，11.56］）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は，IRRC 判定で 76.9%（95%信頼区間［64.9，85.3］），実施医療機関の医師判定で 82.6%（95%信頼区間［71.1，89.8］）であった．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の生存率は 98.7%（95%信頼区間［91.0，99.8］）であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴を表 2.7.3.3-1 に示した．

Safety Set（SAF）に採用された被験者 17 名（非 HL 患者 1 名を含む）において，年齢の中央値（最小値～最大値）は 63（29～83）歳であり，65 歳未満の被験者は 9 名（52.9%），65 歳以上の被験者は 8 名（47.1%）であった．性別は男性 13 名（76.5%），女性 4 名（23.5%）であった．

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 8 名（47.1%），1 が 9 名（52.9%）であった．本試験の対象集団は cHL であり，実施医療機関での診断時の HL の準疾患単位は，結節硬化型が 8 名（47.1%），混合細胞型が 6 名（35.3%），リンパ球減少型が 2 名（11.8%）及び Unclassified が 1 名（5.9%）であった．治験開始時の病期はⅣ期の被験者が 8 名（47.1%）と最も多かった．ベースライン時に B 症状を有していた被験者は 5 名

（29.4%）であった．HL の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 732（272～2710）日であった．

HL に対する化学療法レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 3（2～5）レジメンであり，2～3 レジメンが 11 名（64.7%），4～5 レジメンが 6 名（35.3%）であった．すべての被験者がブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有しており，ASCT の治療歴を有する被験者は 5 名（29.4%），ASCT 非適応の被験者は 12 名（70.6%）であった．

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
性別		
男性		13 (76.5)
女性		4 (23.5)
年齢（歳）		
<65		9 (52.9)
>=65		8 (47.1)
平均値 ± 標準偏差		56.1 ± 19.8
中央値		63.0
最小値 ～ 最大値		29 ～ 83
身長（cm）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		163.66 ± 10.59
中央値		163.50
最小値 ～ 最大値		150.3 ～ 185.3
体重（kg）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		57.86 ± 7.98
中央値		59.40
最小値 ～ 最大値		45.1 ～ 71.8
BMI（kg/m^2）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		21.56 ± 1.89
中央値		20.91
最小値 ～ 最大値		18.9 ～ 25.5

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
Performance Status（ECOG）		
0		8 (47.1)
1		9 (52.9)
飲酒状況		
飲まない		7 (41.2)
月に数回		4 (23.5)
週に 3～4 回		1 (5.9)
ほぼ毎日		5 (29.4)
喫煙状況		
吸わない		13 (76.5)
5 本/日未満		0 (0.0)
5 本/日以上　20 本/日未満		1 (5.9)
20 本/日以上		3 (17.6)
ホジキンリンパ腫の診断日から登録日までの期間（日）		
<1 年 [a)]		2 (11.8)
1 年 - <2 年 [a)]		6 (35.3)
2 年 - <3 年 [a)]		3 (17.6)
3 年 - <4 年 [a)]		4 (23.5)
>=4 年 [a)]		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		934.4 ± 608.3
中央値		732.0
最小値 ～ 最大値		272 ～ 2710
ホジキンリンパ腫の準疾患単位（診断時）		
結節硬化型		8 (47.1)
リンパ球豊富型		0 (0.0)
混合細胞型		6 (35.3)
リンパ球減少型		2 (11.8)
Unclassified		1 (5.9)

a）1 年は 365.25 日とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
病期分類（治験開始時）		
ステージⅠ		0 (0.0)
ステージⅡ		4 (23.5)
ステージⅢ		5 (29.4)
ステージⅣ		8 (47.1)
不明		0 (0.0)
その他		0 (0.0)
再発・難治性の別		
再発		1 (5.9)
難治性		16 (94.1)
骨髄浸潤の有無		
無		15 (88.2)
有		0 (0.0)
不明		2 (11.8)
B 症状		
無		12 (70.6)
有		5 (29.4)
発熱		
無		14 (82.4)
有		3 (17.6)
体重減少		
無		16 (94.1)
有		1 (5.9)
盗汗		
無		15 (88.2)
有		2 (11.8)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
既往歴		
無		9 (52.9)
有		8 (47.1)
合併症		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
ホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン数		
1		0 (0.0)
2 - 3		11 (64.7)
4 - 5		6 (35.3)
平均値 ± 標準偏差		3.2 ± 1.1
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		2 ～ 5
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）		
無		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（ブレンツキシマブ ベドチン）		
無（非適応）		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ブレンツキシマブ ベドチンの最良総合効果 [b)]		
CR		2 (11.8)
PR		5 (29.4)
SD		4 (23.5)
PD		5 (29.4)
NE		0 (0.0)
評価未実施		1 (5.9)

b）ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある被験者を対象とする．ブレンツキシマブ ベドチンを含む多剤併用化学療法も併せて集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
1st line で実施された化学療法レジメン		
ABVD[c)]		13 (76.5)
CHOP[d)]		3 (17.6)
BEACOPP[e)]		1 (5.9)
2nd line で実施された化学療法レジメン		
ブレンツキシマブ ベドチン		5 (29.4)
CHASE[f)]		2 (11.8)
ESHAP[g)]		2 (11.8)
GDP[h)]		2 (11.8)
ABVD[c)]		1 (5.9)
ACES[i)]		1 (5.9)
DeVIC[j)]		1 (5.9)
ICE[k)]		1 (5.9)
VIP[l)]		1 (5.9)
ブレンツキシマブ ベドチン - ダカルバジン - ビンブラスチン - デキサメタゾン - プレドニゾロン		1 (5.9)

c）ドキソルビシン - ブレオマイシン - ビンブラスチン - ダカルバジン
d）シクロホスファミド - ドキソルビシン - ビンクリスチン - プレドニゾロン
e）ブレオマイシン - エトポシド - ドキソルビシン - シクロホスファミド - ビンクリスチン - プロカルバジン - プレドニゾロン
f）シクロホスファミド - シタラビン - エトポシド - デキサメタゾン
g）エトポシド - メチルプレドニゾロン - シタラビン - シスプラチン
h）ゲムシタビン - デキサメタゾン - シスプラチン
i）エトポシド - カルボプラチン - メチルプレドニゾロン - シタラビン
j）エトポシド - イホスファミド - カルボプラチン - デキサメタゾン
k）イホスファミド - カルボプラチン - エトポシド
l）エトポシド - イホスファミド - シスプラチン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（自家造血幹細胞移植）		
無（非適応）		12 (70.6)
無（同意拒否）		0 (0.0)
有		5 (29.4)
自家造血幹細胞移植前の化学療法レジメンの最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植の最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植後の化学療法レジメンの最良総合効果 n)		
CR		1 (33.3)
PR		0 (0.0)
SD		2 (66.7)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（放射線療法）		
無		8 (47.1)
有		9 (52.9)

m）自家造血幹細胞移植の治療歴がある被験者を対象とする．
n）自家造血幹細胞移植後にホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）がある被験者を対象とする．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメンの最良総合効果		
CR		1 (5.9)
PR		5 (29.4)
SD		6 (35.3)
PD		3 (17.6)
NE		0 (0.0)
評価未実施		2 (11.8)
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン終了日から登録日までの期間（日）		
<60		11 (64.7)
60 - <180		4 (23.5)
>=180		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		118.3 ± 204.9
中央値		46.0
最小値 ～ 最大値		34 ～ 889
IPS		
0 - 2		5 (29.4)
3		6 (35.3)
4		4 (23.5)
5		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		3.0 ± 1.3
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		1 ～ 5
標的病変の二方向積和（中央判定）（mm^2）		
<1000		5 (29.4)
1000 - <3000		9 (52.9)
>=3000		3 (17.6)
平均値 ± 標準偏差		2087.375 ± 1553.160
中央値		1491.812
最小値 ～ 最大値		223.30 ～ 5975.96

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに HL に対する治療歴（ONO-4538-15 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
治験薬投与後の鎮痛薬併用の有無		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
治験薬投与後の副腎皮質ステロイド併用の有無		
無		7 (41.2)
有		10 (58.8)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.2-1］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に，HL に対する治療歴の要約を表 2.7.3.3-3 に，ASCT の施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴の要約を表 2.7.3.3-4 に示した．

cHL 患者 23 名［ASCT の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（ASCT-Bren Failed cHL 患者）15 名，その他の cHL 患者（Other cHL 患者）8 名］において，年齢の中央値（最小値～最大値）は 35（20～54）歳であり，すべて 65 歳未満であった．性別は男性が 12 名（52.2%），女性が 11 名（47.8%）であった．人種は大部分が白人（20 名，87.0%）であった．

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 11 名（47.8%），1 が 12 名（52.2%）であった．リンパ節以外の病変部位は肺（8 名，34.8%）が最も多かった．中枢神経系障害を有する被験者は認められなかった．

HL に対する化学療法レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 5（2～15）レジメンであった．cHL 患者 23 名のうち，ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある被験者は 15 名，その他の被験者は 8 名（ASCT の施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のいずれもない被験者 3 名，ASCT の施行歴がありブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がない被験者 2 名，ASCT の施行歴がなくブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある被験者 2 名，ASCT の施行前にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある被験者 1 名）であった．

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
AGE (YEARS)			
N	15	8	23
MEAN	38.6	29.6	35.5
MEDIAN	40.0	29.0	35.0
MIN , MAX	24 , 54	20 , 41	20 , 54
STANDARD DEVIATION	10.08	6.72	9.90
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	15 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
>= 65 AND < 75	0	0	0
>= 75 AND < 85	0	0	0
>= 85	0	0	0
>= 75	0	0	0
>= 65	0	0	0
< 30	3 (20.0)	4 (50.0)	7 (30.4)
>= 30 AND < 45	9 (60.0)	4 (50.0)	13 (56.5)
>= 45 AND < 60	3 (20.0)	0	3 (13.0)
>= 60	0	0	0
GENDER (%)			
MALE	10 (66.7)	2 (25.0)	12 (52.2)
FEMALE	5 (33.3)	6 (75.0)	11 (47.8)
RACE (%)			
WHITE	12 (80.0)	8 (100.0)	20 (87.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (13.3)	0	2 (8.7)
ASIAN	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	1 (6.7)	0	1 (4.3)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
NOT HISPANIC OR LATINO	13 (86.7)	6 (75.0)	19 (82.6)
NOT REPORTED	1 (6.7)	0	1 (4.3)

Source: Table S.3.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	7 (46.7)	4 (50.0)	11 (47.8)
1	8 (53.3)	4 (50.0)	12 (52.2)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (%)	15 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
SITE OF LESION (A) (B) (%)			
KIDNEY	1 (6.7)	0	1 (4.3)
LIVER	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
LUNG	5 (33.3)	3 (37.5)	8 (34.8)
LYMPH NODE	12 (80.0)	7 (87.5)	19 (82.6)
MEDIASTINUM	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
OTHER	3 (20.0)	3 (37.5)	6 (26.1)
PERITONEUM	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)
PLEURA	0	1 (12.5)	1 (4.3)
SKIN/SOFT TISSUE	2 (13.3)	0	2 (8.7)
SPLEEN	1 (6.7)	0	1 (4.3)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)			
1	6 (40.0)	3 (37.5)	9 (39.1)
2	5 (33.3)	2 (25.0)	7 (30.4)
3	4 (26.7)	0	4 (17.4)
4	0	2 (25.0)	2 (8.7)
>=5	0	1 (12.5)	1 (4.3)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	15 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
SITE OF TARGET LESION (A) (%)			
KIDNEY	1 (6.7)	0	1 (4.3)
LIVER	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
LUNG	5 (33.3)	2 (25.0)	7 (30.4)
LYMPH NODE	10 (66.7)	5 (62.5)	15 (65.2)
MEDIASTINUM	1 (6.7)	0	1 (4.3)
OTHER	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)
PERITONEUM	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
PLEURA	0	1 (12.5)	1 (4.3)
SKIN/SOFT TISSUE	1 (6.7)	0	1 (4.3)
SPLEEN	1 (6.7)	0	1 (4.3)
SUM OF THE PRODUCTS OF THE DIAMETERS (MM2)			
N	15	8	23
MEDIAN (MIN - MAX)	1311.0 (444 - 13083)	1207.5 (180 - 14206)	1311.0 (180 - 14206)

(a) Subjects may have lesions at more than one site.
(b) Includes both target and non-target lesions.
Source: Table S.3.2 (ECOG), Table S.3.5 (pretreatment tumor assessments)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 5.3.2-1］

表 2.7.3.3-3　HL に対する治療歴の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	Number of Subjects (%)		
	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED			
1	0	0	0
2	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
3	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (21.7)
4	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
5	4 (26.7)	0	4 (17.4)
6	1 (6.7)	0	1 (4.3)
7	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
8	0	1 (12.5)	1 (4.3)
9	1 (6.7)	0	1 (4.3)
>=10	3 (20.0)	0	3 (13.0)
MEDIAN	5	3	5
RANGE	(2, 15)	(2, 8)	(2, 15)
BRENTUXIMAB	15 (100.0)	3 (37.5)	18 (78.3)
FIRST LINE REGIMEN			
ABVD	13 (86.7)	6 (75.0)	19 (82.6)
ESCALATED BEACOPP	0	0	0
STANFORD V	0	0	0
OTHER	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)
SECOND LINE REGIMEN			
DHAP	1 (6.7)	0	1 (4.3)
ESHAP	0	0	0
ICE	5 (33.3)	7 (87.5)	12 (52.2)
GCD	0	0	0
GVD	0	0	0
IGEV	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
MINE	0	0	0
OTHER	8 (53.3)	0	8 (34.8)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table S.3.8］

表 2.7.3.3-3　HL に対する治療歴の要約（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	Number of Subjects (%)		
	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
PRIOR ASCT			
YES	15 (100.0)	3 (37.5)	18 (78.3)
NO	0	5 (62.5)	5 (21.7)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)
NO	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	13 (86.7)	6 (75.0)	19 (82.6)
NO	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table S.3.8］

表 2.7.3.3-4　ASCT の施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

Number of Subjects	Prior Therapy	Description
ASCT-Bren Failed		
n=15	Bren Post ASCT	brentuximab after ASCT
cHL Other n=8		
n=3	ASCT naive-Bren naive	neither brentuximab nor ASCT
n=2	Bren naive -ASCT	ASCT only
n=2	ASCT naive-Bren failed	brentuximab only
n=1	Bren prior ASCT	brentuximab before ASCT

Source: Appendix 3.6 and Appendix 3.8

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 5.3.3.2-1］

3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-5 に，HL に対する治療歴の要約を表 2.7.3.3-6 に示した．

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 B）80 名において，年齢の中央値（最小値～最大値）は 37（18～72）歳であり，大部分が 65 歳未満の被験者（77 名，96.3%）であった．性別は男性が 51 名（63.8%），女性が 29 名（36.3%）であった．人種は大部分が白人（71 名，88.8%）であった．

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 42 名（52.5%），1 が 38 名（47.5%）であった．過半数の被験者は登録時の病期がⅣ期（54 名，67.5%）であった．初回診断時に B 症状を有していた被験者は 46 名（57.5%）であり，ベースライン時に節外性病変又は骨髄浸潤を有していた被験者は，それぞれ 36 名（45.0%）及び 8 名（10.0%）であった．HL の初回診断から本薬の投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 6.15（1.3～25.1）年であり，直近の移植から本薬の投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 3.37（0.2～19.0）年であった．

HL に対する化学療法レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 4（3～15）レジメンであった．

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
AGE				
N	63	80	97	240
MEAN	36.3	38.7	36.2	37.1
MEDIAN	33.0	37.0	32.0	34.0
MIN , MAX	18 , 65	18 , 72	19 , 69	18 , 72
STANDARD DEVIATION	12.54	13.00	12.47	12.67
AGE CATEGORIZATION (%)				
< 65	62 (98.4)	77 (96.3)	94 (96.9)	233 (97.1)
>= 65 AND < 75	1 (1.6)	3 (3.8)	3 (3.1)	7 (2.9)
>= 75 AND < 85	0	0	0	0
>= 85	0	0	0	0
>= 75	0	0	0	0
>= 65	1 (1.6)	3 (3.8)	3 (3.1)	7 (2.9)
< 30	25 (39.7)	27 (33.8)	36 (37.1)	88 (36.7)
>= 30 AND < 45	21 (33.3)	28 (35.0)	33 (34.0)	82 (34.2)
>= 45 AND < 60	12 (19.0)	18 (22.5)	25 (25.8)	55 (22.9)
>= 60	5 (7.9)	7 (8.8)	3 (3.1)	15 (6.3)
GENDER (%)				
MALE	34 (54.0)	51 (63.8)	56 (57.7)	141 (58.8)
FEMALE	29 (46.0)	29 (36.3)	41 (42.3)	99 (41.3)
RACE (%)				
WHITE	54 (85.7)	71 (88.8)	83 (85.6)	208 (86.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (3.2)	4 (5.0)	6 (6.2)	12 (5.0)
ASIAN	3 (4.8)	1 (1.3)	5 (5.2)	9 (3.8)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	2 (2.1)	2 (0.8)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0
OTHER	4 (6.3)	4 (5.0)	1 (1.0)	9 (3.8)
ETHNICITY (%)				
HISPANIC OR LATINO	3 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.0)	5 (2.1)
NOT HISPANIC OR LATINO	30 (47.6)	63 (78.8)	54 (55.7)	147 (61.3)
NOT REPORTED	30 (47.6)	16 (20.0)	42 (43.3)	88 (36.7)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.3-1］

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number of Subjects (%)			
	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]				
0	40 (63.5)	42 (52.5)	49 (50.5)	131 (54.6)
1	23 (36.5)	38 (47.5)	48 (49.5)	109 (45.4)
SMOKING STATUS				
CURRENT/FORMER	22 (34.9)	32 (40.0)	34 (35.1)	88 (36.7)
NEVER SMOKED	38 (60.3)	45 (56.3)	60 (61.9)	143 (59.6)
UNKNOWN	3 (4.8)	3 (3.8)	3 (3.1)	9 (3.8)
REGION				
US/CANADA	26 (41.3)	47 (58.8)	41 (42.3)	114 (47.5)
EUROPE	37 (58.7)	33 (41.3)	56 (57.7)	126 (52.5)
REST OF THE WORLD	0	0	0	0
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS				
STAGE I	2 (3.2)	2 (2.5)	3 (3.1)	7 (2.9)
STAGE II	28 (44.4)	32 (40.0)	39 (40.2)	99 (41.3)
STAGE III	22 (34.9)	23 (28.8)	22 (22.7)	67 (27.9)
STAGE IV	10 (15.9)	22 (27.5)	31 (32.0)	63 (26.3)
NOT REPORTED	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (2.1)	4 (1.7)
IPS AT INITIAL DIAGNOSIS				
0-2	19 (30.2)	18 (22.5)	13 (13.4)	50 (20.8)
>= 3	8 (12.7)	19 (23.8)	15 (15.5)	42 (17.5)
NOT REPORTED	36 (57.1)	43 (53.8)	69 (71.1)	148 (61.7)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY				
STAGE I	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (2.1)	4 (1.7)
STAGE II	20 (31.7)	11 (13.8)	20 (20.6)	51 (21.3)
STAGE III	17 (27.0)	14 (17.5)	17 (17.5)	48 (20.0)
STAGE IV	24 (38.1)	54 (67.5)	58 (59.8)	136 (56.7)
NOT REPORTED	1 (1.6)	0	0	1 (0.4)
B-SYMPTOMS AT INITIAL DIAGNOSIS				
PRESENT	34 (54.0)	46 (57.5)	49 (50.5)	129 (53.8)
ABSENT	28 (44.4)	34 (42.5)	42 (43.3)	104 (43.3)
NOT REPORTED	1 (1.6)	0	6 (6.2)	7 (2.9)
BULKY DISEASE AT BASELINE				
YES	10 (15.9)	17 (21.3)	21 (21.6)	48 (20.0)
NO	53 (84.1)	63 (78.8)	76 (78.4)	192 (80.0)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.3-2］

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number of Subjects (%)			
	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
EXTRA LYMPHATIC INVOLVEMENT AT BASELINE				
YES	24 (38.1)	36 (45.0)	39 (40.2)	99 (41.3)
NO	39 (61.9)	44 (55.0)	58 (59.8)	141 (58.8)
BONE MARROW INVOLVEMENT AT BASELINE				
YES	3 (4.8)	8 (10.0)	7 (7.2)	18 (7.5)
NO	60 (95.2)	72 (90.0)	90 (92.8)	222 (92.5)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO FIRST TRANSPLANT (YEARS)				
N	62	80	97	239
MEDIAN (MIN - MAX)	1.62 (0.6 - 24.5)	1.34 (0.1 - 15.7)	1.63 (0.5 - 14.5)	1.50 (0.1 - 24.5)
TIME FROM MOST RECENT TRANSPLANT TO FIRST DOSE OF STUDY THERAPY (YEARS)				
N	63	80	97	240
MEDIAN (MIN - MAX)	1.03 (0.3 - 18.2)	3.37 (0.2 - 19.0)	1.70 (0.2 - 17.0)	2.02 (0.2 - 19.0)
TIME FROM MOST RECENT TRANSPLANT TO FIRST SUBSEQUENT THERAPY (MONTHS)				
N	63	80	97	240
MEDIAN (MIN - MAX)	8.54 (0.0 - 136.9)	12.85 (0.0 - 159.0)	8.15 (0.0 - 200.9)	9.33 (0.0 - 200.9)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO FIRST DOSE OF STUDY THERAPY (YEARS)				
N	62	80	97	239
MEDIAN (MIN - MAX)	3.02 (1.0 - 30.8)	6.15 (1.3 - 25.1)	3.41 (1.0 - 24.9)	4.43 (1.0 - 30.8)

Abbreviation: IPS = International Prognostic Score.
Source: Table S.3.2 (ECOG performance status), Table S.3.3 (baseline characteristics), and Table S.3.4 (pretreatment relative timing)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.3-2］

表 2.7.3.3-6　HL に対する治療歴の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number of Subjects (%)			
	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED (A)				
1	2 (3.2)	0	0	2 (0.8)
2	29 (46.0)	0	6 (6.2)	35 (14.6)
3	19 (30.2)	19 (23.8)	28 (28.9)	66 (27.5)
4	10 (15.9)	22 (27.5)	33 (34.0)	65 (27.1)
>= 5	3 (4.8)	39 (48.8)	30 (30.9)	72 (30.0)
MEDIAN (MIN, MAX)	3 (1, 5)	4 (3, 15)	4 (2, 9)	4 (1, 15)
FIRST LINE REGIMEN				
ABVD	45 (71.4)	68 (85.0)	83 (85.6)	196 (81.7)
ESCALATED BEACOPP	1 (1.6)	0	2 (2.1)	3 (1.3)
OTHER	17 (27.0)	12 (15.0)	12 (12.4)	41 (17.1)
SECOND LINE REGIMEN				
ABVD	4 (6.3)	2 (2.5)	4 (4.1)	10 (4.2)
ESCALATED BEACOPP	2 (3.2)	2 (2.5)	2 (2.1)	6 (2.5)
DHAP	11 (17.5)	9 (11.3)	7 (7.2)	27 (11.3)
ESHAP	5 (7.9)	6 (7.5)	5 (5.2)	16 (6.7)
ICE	13 (20.6)	28 (35.0)	23 (23.7)	64 (26.7)
GVD	0	1 (1.3)	2 (2.1)	3 (1.3)
IGEV	2 (3.2)	8 (10.0)	18 (18.6)	28 (11.7)
OTHER	23 (36.5)	24 (30.0)	34 (35.1)	81 (33.8)
NUMBER OF PRIOR ASCT				
1	62 (98.4)	74 (92.5)	97 (100.0)	233 (97.1)
>= 2	1 (1.6)	6 (7.5)	0	7 (2.9)
TYPE OF ASCT PREPARATIVE REGIMEN RECEIVED FOR MOST RECENT PRIOR TRANSPLANT				
ANY PREPARATIVE REGIMEN	35 (55.6)	51 (63.8)	47 (48.5)	133 (55.4)
BEAM	15 (23.8)	22 (27.5)	15 (15.5)	52 (21.7)
CBV	3 (4.8)	5 (6.3)	4 (4.1)	12 (5.0)
SUBJECTS WITH OTHER PREPARATIVE REGIMEN	17 (27.0)	24 (30.0)	28 (28.9)	69 (28.8)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.3.1.2-1］

表 2.7.3.3-6　HL に対する治療歴の要約（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number of Subjects (%)			
	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
BEST RESPONSE TO REGIMEN PRIOR TO MOST RECENT ASCT				
CR OR PR	52 (82.5)	71 (88.8)	79 (81.4)	202 (84.2)
SD	5 (7.9)	3 (3.8)	8 (8.2)	16 (6.7)
RELAPSE/PD	5 (7.9)	4 (5.0)	8 (8.2)	17 (7.1)
UNABLE TO DETERMINE/NOT REPORTED	1 (1.6)	2 (2.5)	2 (2.1)	5 (2.1)
RESPONSE AT MOST RECENT ASCT				
CR OR PR	35 (55.6)	50 (62.5)	60 (61.9)	145 (60.4)
SD	5 (7.9)	6 (7.5)	8 (8.2)	19 (7.9)
RELAPSE/PD	7 (11.1)	4 (5.0)	16 (16.5)	27 (11.3)
UNABLE TO DETERMINE/NOT REPORTED	16 (25.4)	20 (25.0)	13 (13.4)	49 (20.4)
BEST REPOSNSE TO MOST RECENT ASCT				
CR OR PR	36 (57.1)	29 (36.3)	42 (43.3)	107 (44.6)
SD	2 (3.2)	6 (7.5)	3 (3.1)	11 (4.6)
RELAPSE/PD	20 (31.7)	37 (46.3)	43 (44.3)	100 (41.7)
UNABLE TO DETERMINE/NOT REPORTED	5 (7.9)	8 (10.0)	9 (9.3)	22 (9.2)
BEST RESPONSE TO REGIMEN POST MOST RECENT ASCT				
CR OR PR	6 (9.5)	37 (46.3)	31 (32.0)	74 (30.8)
SD	1 (1.6)	10 (12.5)	11 (11.3)	22 (9.2)
RELAPSE/PD	2 (3.2)	25 (31.3)	28 (28.9)	55 (22.9)
UNABLE TO DETERMINE/NOT REPORTED	54 (85.7)	8 (10.0)	27 (27.8)	89 (37.1)
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR REGIMEN TO TREATMENT				
< 3 MONTHS	7 (11.1)	44 (55.0)	46 (47.4)	97 (40.4)
3-6 MONTHS	7 (11.1)	18 (22.5)	16 (16.5)	41 (17.1)
> 6 MONTHS	49 (77.8)	18 (22.5)	35 (36.1)	102 (42.5)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER				
YES	34 (54.0)	46 (57.5)	41 (42.3)	121 (50.4)
NO	29 (46.0)	34 (42.5)	56 (57.7)	119 (49.6)
PRIOR RADIOTHERAPY				
YES	36 (57.1)	59 (73.8)	66 (68.0)	161 (67.1)
NO	27 (42.9)	21 (26.3)	31 (32.0)	79 (32.9)

(A) Excluding preparative regimen for ASCT and prior systemic regimens with unknown therapy line
Program Source: [redacted] [redacted]:06:12:56

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験） Table 5.3.1.2-1］

2.7.3.3.1.2 試験の中止・脱落理由の内訳

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.3.3-7 に，治験の中止・脱落理由を表 2.7.3.3-8 に示した．

本試験では，登録された被験者 17 名（非 HL 患者 1 名を含む）に本薬が投与された．そのうち 14 名（82.4%）は治療期を継続，2 名（11.8%）は治療期を終了し後観察期へ移行，1 名（5.9%）は治療期を終了し後観察期へ移行しなかった．

後観察期へ移行した被験者 2 名の移行理由は，「Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)に従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため」，「治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため」が各 1 名であり，治療期を終了し後観察期へ移行しなかった 1 名の中止理由は「病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」であった．

表 2.7.3.3-7　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：SAF

		ONO-4538
		n （%）
	N	17
治療期の継続		14 (82.4)
治療期の終了（後観察期へ移行）		2 (11.8)
Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)に従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため		1 (5.9)
病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化が認められたため		0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため		1 (5.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛又は視力低下が発現し，局所治療により Grade 1 以下に軽快しなかったため		0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣，過敏症反応，注入反応（発熱，悪寒，悪心，疼痛，頭痛，咳，そう痒又は発疹など）又はぶどう膜炎が発現したため		0 (0.0)
有害事象の発現などにより，治験薬の最終投与日から 6 週間以内に治験薬が投与されなかったため		0 (0.0)
その他，有効性又は安全性を考慮して，治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため		0 (0.0)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 10.1-1］

表 2.7.3.3-7　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538
	n （%）
N	17
中止（後観察期へ移行しない）	1 (5.9)
被験者より治験中止の申し出があったため	0 (0.0)
有害事象発現	0 (0.0)
症状悪化	0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	1 (5.9)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 10.1-1］

表 2.7.3.3-8　治験の中止・脱落理由（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：SAF

		ONO-4538
		n （%）
	N	17
後観察期の終了		1 (5.9)
治療期又は後観察期の中止		2 (11.8)
被験者より治験中止の申し出があったため		0 (0.0)
有害事象発現		0 (0.0)
症状悪化		0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出		0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため		0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため		0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		2 (11.8)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため		0 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)
治験を継続中		17 (100.0)
治験を終了		0 (0.0)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 10.1-2］

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.3.3-9 に示した．

本試験では，cHL 患者 23 名（ASCT の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 15 名，その他の cHL 患者 8 名）に本薬 3 mg/kg が投与された．なお，単剤療法群の用量漸増フェーズ（本薬 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を投与）において，本薬 1 mg/kg コホートに cHL 患者は登録されなかった．本薬を投与された 23 名中 3 名（13.0%）は治療期を継続中であり，20 名（87.0%）は治療期を終了した．治療期を終了した理由の内訳は「疾患進行」及び「最大の治療効果（CR の達成又は 2 年間の投与完了）」が各 6 名，「治験薬の毒性」及び「被験者による治験薬投与中止の希望」が各 2 名並びに「その他」が 4 名であった．

表 2.7.3.3-9　治療期を終了した被験者の理由（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed	cHL: Other	cHL: All
SUBJECTS	15	8	23
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	5 (33.3)	1 (12.5)	6 (26.1)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (13.3)	0	2 (8.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	2 (13.3)	0	2 (8.7)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	3 (20.0)	3 (37.5)	6 (26.1)
OTHER	1 (6.7)	3 (37.5)	4 (17.4)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%) (A) (B)	14 (93.3)	8 (100.0)	22 (95.7)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%) (B)	1 (6.7)	0	1 (4.3)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)			
OTHER	1 (6.7)	0	1 (4.3)

Percentages based on subjects entering period or continuing study.
(A) Includes subjects still on treatment and subjects off treatment continuing in the Follow-up period.
(B) Subject status at end of treatment.
Source: Table S.2.5

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 5.1-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.3.3-10 に示した．

本試験では，登録された cHL 患者 276 名中 240 名（コホート A：63 名，コホート B：80 名，コホート C：97 名）に本薬が投与された．本申請で有効性評価の対象としたコホート B 80 名中 51 名（63.8%）は治療期を継続中であり，29 名（36.3%）は治療期を終了した．治療期を終了した理由の内訳は「疾患進行」が 13 名，「治験薬の毒性」が 4 名，「被験者による治験薬投与中止の希望」が 2 名，「追跡不能」が 1 名，「その他」が 8 名及び「未報告」が 1 名であった．

表 2.7.3.3-10　治療期を終了した被験者の理由（CA209205 試験）

解析対象集団：All Enrolled and Treated Subjects

	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Cohort A+B+C
SUBJECTS ENROLLED				276
SUBJECTS NOT ENTERING THE TREATMENT PERIOD (%)				36 (13.0)
SUBJECTS ENTERING THE TREATMENT PERIOD	63	80	97	240
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	54 (85.7)	51 (63.8)	90 (92.8)	195 (81.3)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	9 (14.3)	29 (36.3)	7 (7.2)	45 (18.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)				
DISEASE PROGRESSION	4 (6.3)	13 (16.3)	3 (3.1)	20 (8.3)
STUDY DRUG TOXICITY	3 (4.8)	4 (5.0)	3 (3.1)	10 (4.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	2 (2.5)	1 (1.0)	3 (1.3)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
OTHER	2 (3.2)	8 (10.0)	0	10 (4.2)
NOT REPORTED	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%) (A) (B)	61 (96.8)	74 (92.5)	94 (96.9)	229 (95.4)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%) (B)	2 (3.2)	5 (6.3)	3 (3.1)	10 (4.2)
NOT REPORTED (%)	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)				
DEATH	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (3.1)	5 (2.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (1.6)	2 (2.5)	0	3 (1.3)
LOST TO FOLLOW-UP	0	2 (2.5)	0	2 (0.8)
PERSISTENT CR SUBJECTS (%) (C)	N.A.	N.A.	0	0

Percentages based on subjects entering period or continuing study
(A) Includes subjects still on treatment and subjects off treatment continuing in the Follow-up period.
(B) Subject status at end of treatment.
(C) Treated subjects in Cohort C who discontinued treatment following a CR of 1 year duration.
Source: Table S.2.5 (pre-treatment subject status) and Table S.2.6 (end of treatment subject status)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.1-1］

2.7.3.3.1.3 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

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）の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3-11～表 2.7.3.3-13 に示した．ONO-4538-15 試験は，再発又は難治性の HL を対象としたが，本試験に組み入れられた 16 名の HL 患者はすべて cHL であった．CA209039 試験は，再発又は難治性の造血器腫瘍を対象としたが，本申請では cHL 患者（23 名）の有効性データを評価した．また，CA209205 試験は，ASCT 施行歴のある cHL を対象としたが，本申請では 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（コホート B，80 名）の有効性データを評価した．

各試験で対象とした HL 患者について，ONO-4538-15 試験では，再発又は難治性の HL を試験対象としており，HL に対する救援化学療法の対象となる患者を選択するために「ASCT の治療歴のある患者，ASCT 非適応と判断された患者又は ASCT による治療を拒否した患者」を選択基準に設定した．また，ASCT 施行後あるいは ASCT 非適応の再発又は難治性の HL に対しては，2014 年 4 月より日本で販売されたブレンツキシマブ ベドチンが治療法の一つとされており，ブレンツキシマブ ベドチンの投与対象とならない患者を選択するために「ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者．ただし，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場合は，ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療を受けていなくても組み入れ可能」を選択基準に設定した．CA209039 試験では，ASCT 施行歴及びブレンツキシマブ ベドチン治療歴の有無を問わなかった．CA209205 試験のコホート B 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 患者を試験対象とした．

各試験の主な除外基準について，ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験では，本薬の有効性及び安全性評価に対する影響を考慮して，「結節性リンパ球優位型 HL の患者」，「中枢神経系リンパ腫の患者」及び「自己免疫疾患の合併又は既往を有する患者」を除外基準に設定し，治験期間中の免疫抑制剤，プレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超える副腎皮質ホルモンの全身投与，悪性腫瘍に対する治療（化学療法，緩和的な照射を除く放射線療法，免疫療法など）及び他の未承認薬を併用禁止とした．更に，被験者への安全性配慮のために，ONO-4538-15 試験では，「画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者」及び「憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者」，CA209205 試験では，「活動性の間質性肺臓炎の患者」を除外した．

「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果で承認を取得後，治験には組み入れなかった上記の患者に対して，治療のリスク・ベネフィットを踏まえ，本薬が投与される可能性は否定できないが，安易に投与されることがないよう，添付文書において注意喚起する．

表 2.7.3.3-11　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
・　病理組織学的に HL と診断された患者 ・　ASCT の治療歴のある患者，ASCT 非適応と判断された患者又は ASCT による治療を拒否した患者 ・　ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者．ただし，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場合は，ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療を受けていなくても組み入れ可能とした． ・　直近の治療に対して以下のいずれかに該当する患者 　　・　PD であった患者 　　・　CR 若しくは PR が得られなかった患者 　　・　CR 若しくは PR が得られたが，治療終了後に再発若しくは増悪した患者 ・　FDG-PET 陽性で CT 画像又は MRI 画像において長径 15 mm を超える測定可能病変を 1 個以上有し，直交する 2 方向で測定可能な病変を有する患者 ・　Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者
主な除外基準
・　結節性リンパ球優位型 HL の患者 ・　中枢神経系リンパ腫の患者 ・　自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 ・　画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 ・　憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 ・　治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を実施した患者 ・　治験薬投与開始前 42 日以内にニトロソ尿素化合物の投与を受けた患者 ・　治験薬投与開始前 28 日以内に化学療法や免疫療法などの抗腫瘍療法を受けた患者 ・　治験薬投与開始前 28 日以内にブレンツキシマブ ベドチンの投与を受けた患者 ・　治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者．ただし胸部を対象とした放射線療法は 168 日以内とした． ・　治験薬投与開始前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用及びプレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超えない使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者 ・　脳内又は髄膜浸潤を有する患者 ・　重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん，Stage I の有棘細胞がん，上皮内がん，粘膜内がん又は表在性膀胱がん，あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可とした） ・　本試験への登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 ・　管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・　治療を必要とする全身性感染症を有する患者 ・　HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・　重篤なアレルギーの既往がある患者 ・　臓器同種移植又は同種造血幹細胞移植の既往を有する患者 ・　管理不能な糖尿病を合併している患者 ・　抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体，抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者

表 2.7.3.3-12　海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
・ Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 ・ 組織診で再発又は難治性の造血器腫瘍と確認されている患者 ・ リンパ腫効果判定基準で規定された 1.5 cm を超える測定可能病変を 1 個以上有し，生検を受ける場合には更に別の病変を有する患者．前治療で放射線照射された病変のみを有する患者は，その病変が明らかに進行しており，正確に測定可能であれば登録可 ・ 自家移植後の経過日数が 100 日を超えている患者 ・ 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者．治験薬初回投与前に，少なくとも 3 週間（皮下投与製剤は 3 週間，経口剤は 2 週間，局所投与製剤は 1 週間）の休薬期間があること ・ 治験薬初回投与の少なくとも 2 週間前に症状緩和目的の放射線療法を終了している患者 ・ ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有するか，未治療の患者．ブレンツキシマブ ベドチンに対する難治性の有無は問わない
主な除外基準
・ 骨髄形成異常，真性多血症，特発性血小板血症，骨髄線維症，急性白血病，慢性骨髄性白血病，T 細胞リンパ芽球性又はバーキットリンパ腫の患者 ・ 造血器腫瘍による中枢神経系障害の病歴又は中枢神経系障害が示唆される症状がある患者 ・ 治験薬投与開始前 24 週以内に胸部への放射線療法を受けた患者 ・ 自己免疫疾患の合併，既往又は疑いのある患者．全身性副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤を要する症候群の既往のある患者 ・ 重篤で管理不能な障害又は活動性感染症を有する患者 ・ 管理不能な深部静脈血栓症を有する患者 ・ 管理不能又は顕著な心血管疾患を有する患者 ・ 抗 PD-1，抗 PD-L1，抗 PD-L2，抗 CD137 又は抗 CTLA-4 抗体による前治療歴（T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体や薬剤による治療歴も含む）を有する患者 ・ モノクローナル抗体療法に対する Grade 4 のアナフィラキシー反応の既往がある患者

表 2.7.3.3-13　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
・ ASCT 施行歴，又は ASCT 施行歴及びブレンツキシマブ ベドチン治療歴のある cHL 患者 ・ 断面画像で病変の長径が 15 mm（1.5 cm）を超え，CT（又は MRI）で直交する 2 方向が測定可能な病変を 1 個以上有し，FDG-PET で陽性の患者 ・ Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 ・ cHL の救援療法の一環として ASCT 併用大量化学療法の治療歴のある患者 ・ コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療で，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： 　・ 直近の ASCT で幹細胞を注入してから 90 日間 CR が認められなかった 　・ 再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた ・ コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴があり，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： 　・ 直近の治療後に，PR 以上を達成できなかった 　・ 再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた ・ 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（ASCT 施行前の一次／救援療法，ASCT 施行後の救援／維持療法，又はその両方）があり，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： 　・ 直近の ASCT で幹細胞を注入してから 90 日間 CR が認められなかった 　・ 直近の化学療法又は放射線療法後に，PR 以上を達成できなかった 　・ 再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた
主な除外基準
・ 中枢神経系リンパ腫又は結節性リンパ球優位型 HL の患者 ・ 活動性の間質性肺臓炎の患者 ・ 自己免疫疾患の合併，既往又は疑いのある患者．尋常性白斑，1 型糖尿病，ホルモン補充療法のみを要する自己免疫状態による甲状腺機能低下症の後遺症，全身的治療を要しない乾癬，外的要因がなければ再発の懸念がない状態を有する患者は登録可能とした． ・ 治験薬投与後 14 日以内に副腎皮質ホルモン（プレドニゾン 10 mg/日以上に相当）又は他の免疫抑制剤による全身的治療を要する状態の患者．活動性の自己免疫疾患がない場合は，吸入又は局所用ステロイド及び副腎の補充量として 10 mg/日以上のプレドニゾン相当量は許容した． ・ 以下の前治療歴を有する患者は除外した． 　・ コホート A 及び B では，初回 ASCT 施行前に，ブレンツキシマブ ベドチンを投与された患者 　・ 治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を施行された患者 　・ 治験薬投与開始前 4 週間以内に化学療法による治療，6 週間以内にニトロソ尿素系抗がん剤による治療，4 週間以内に抗腫瘍抗体による治療，10 週間以内に放射性又は毒素免疫複合体（ブレンツキシマブ ベドチンを除く）による治療，4 週間以内にブレンツキシマブ ベドチンによる治療又は 2 週間以内に侵襲の大きな手術を受けた患者 　・ 移植前処置の一環としてカルムスチン 600 mg/m^2 以上の投与を受けた患者 　・ 治験薬投与開始前 3 週間以内に放射線療法又は 24 週間以内に胸部への放射線療法を受けた患者 　・ 抗 PD-1，抗 PD-L1，抗 PD-L2，抗 CD137 又は抗 CTLA-4 抗体による治療（イピリムマブ，T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体や薬剤を含む）を受けたことのある患者 　・ 同種造血幹細胞移植を受けたことのある患者

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

再発又は難治性の cHL を有効性評価の対象として，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）の成績を以下に示した．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．

2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験の主要評価項目である ORR（中央判定）及び副次評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）の結果を以下に示した．

（1） ORR（中央判定）

ORR（中央判定）を表 2.7.3.3-14 に示した．

中央判定では cHL 患者 16 名中 12 名が奏効と判定され，ORR（中央判定）は 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）であった．その 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．

表 2.7.3.3-14 ORR（中央判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
ORR（CR+PR） ［95%信頼区間］[a)]		12 (75.0) [47.6, 92.7]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された．
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.1-1］

（2） ORR（実施医療機関の医師判定）

ORR（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-15 に示した．

実施医療機関の医師判定では，cHL 患者 16 名中 9 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 56.3%（95%信頼区間［29.9，80.2］）であった．

表 2.7.3.3-15　ORR（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
ORR（CR+PR） ［95%信頼区間］[a)]		9 (56.3) [29.9, 80.2]

最良総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-1 を改変］

中央判定において奏効と判定された 12 名の被験者のうち，実施医療機関の医師判定において奏効と判定されなかった被験者は 3 名であった．判定結果が異なる主な原因は標的病変の選択の違い及び腫瘍の計測方法の微妙な差によるものと考えられるが，この 3 名の実施医療機関の医師判定の最良総合効果はいずれの被験者も SD であり，腫瘍量は減少していた.

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

本試験の主要な有効性評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）及び副次的な有効性評価項目である ORR（IRRC 判定）の結果を以下に示した.

（1）　ORR（実施医療機関の医師判定）

最良総合効果（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-16 に示した.

実施医療機関の医師判定では，cHL 患者 23 名中 20 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間［66.4，97.2］）であった.

- ASCT の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，15 名中 13 名が奏効と判定され，ORR は 86.7%（95%信頼区間［59.5，98.3］）であった.
- その他の cHL 患者では，8 名中 7 名が奏効と判定され，ORR は 87.5%（95%信頼区間［47.3，99.7］）であった.

（2）　ORR（IRRC 判定）

最良総合効果（IRRC 判定）を表 2.7.3.3-17 に示した.

IRRC 判定では，cHL 患者 23 名中 14 名が奏効と判定され，ORR（IRRC 判定）は 60.9%（95%信頼区間［38.5，80.3］）であった.

- 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，15 名中 9 名が奏効と判定され，ORR は 60.0%（95%信頼区間［32.3，83.7］）であった．
- その他の cHL 患者では，8 名中 5 名が奏効と判定され，ORR は 62.5%（95%信頼区間［24.5，91.5］）であった．

実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定のいずれも高い ORR 及び持続的な奏効を示したが，実施医療機関の医師判定と比較して IRRC 判定の ORR，CR 率及び PR 率は数値的に低かった．判定結果が異なる主な原因は PET スキャンにおける評価の違い，新病変と標的病変の選択及び評価における相違によるものと考えられた．

表 2.7.3.3-16　最良総合効果（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (A):			
COMPLETE REMISSION (CR)	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (21.7)
(95% CI)	(1.7, 40.5)	(8.5, 75.5)	(7.5, 43.7)
PARTIAL REMISSION (PR)	11 (73.3)	4 (50.0)	15 (65.2)
(95% CI)	(44.9, 92.2)	(15.7, 84.3)	(42.7, 83.6)
STABLE DISEASE (SD)	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
RELAPSED OR PROGRESSIVE DISEASE (PD)	0	0	0
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	0	0
NEVER TREATED	0	0	0
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	0	0	0
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	0	0
OTHER	0	0	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (B)	13/15 (86.7%)	7/8 (87.5%)	20/23 (87.0%)
(95% CI)	(59.5, 98.3)	(47.3, 99.7)	(66.4, 97.2)
NUMBER OF SUBJECTS ACHIEVED PR OR CR (%)			
WITHIN THE FIRST 9 WEEKS	8 (53.3)	3 (37.5)	11 (47.8)
WITHIN THE FIRST 4 MONTHS	11 (73.3)	5 (62.5)	16 (69.6)
WITHIN THE FIRST 6 MONTHS	13 (86.7)	5 (62.5)	18 (78.3)
WITHIN THE FIRST 8 MONTHS	13 (86.7)	5 (62.5)	18 (78.3)
WITHIN THE FIRST 12 MONTHS	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)
WITHIN THE FIRST 18 MONTHS	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)

(A) Per protocol defined criteria.
(B) CR+PR.
Confidence intervals per Clopper-Pearson method.
Source: Table S.5.1A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.2.1-1］

表 2.7.3.3-17　最良総合効果（IRRC 判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (1):			
COMPLETE REMISSION (CR)	0	3 (37.5)	3 (13.0)
(95% CI)	(0.0, 21.8)	(8.5, 75.5)	(2.8, 33.6)
PARTIAL REMISSION (PR)	9 (60.0)	2 (25.0)	11 (47.8)
(95% CI)	(32.3, 83.7)	(3.2, 65.1)	(26.8, 69.4)
STABLE DISEASE (SD)	5 (33.3)	2 (25.0)	7 (30.4)
RELAPSED OR PROGRESSIVE DISEASE (PD)	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	0	0
NEVER TREATED	0	0	0
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	0	0	0
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	0	0
OTHER	0	0	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (2)	9/15 (60.0%)	5/8 (62.5%)	14/23 (60.9%)
(95% CI)	(32.3, 83.7)	(24.5, 91.5)	(38.5, 80.3)
NUMBER OF SUBJECTS ACHIEVED PR OR CR (%)			
WITHIN THE FIRST 9 WEEKS	8 (53.3)	5 (62.5)	13 (56.5)
WITHIN THE FIRST 4 MONTHS	8 (53.3)	5 (62.5)	13 (56.5)
WITHIN THE FIRST 6 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 8 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 12 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 18 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)

(1) Per Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007).
(2) CR+PR.
Confidence intervals per Clopper-Pearson method.
Source: Table S.5.2A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.2.2-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験の主要評価項目である ORR（IRRC 判定）及び副次評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）の結果を以下に示した.

（1） ORR（IRRC 判定）

最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-18 に示した.

IRRC 判定では，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 名中 53 名が奏効と判定され，ORR（IRRC 判定）は 66.3%（95%信頼区間［54.8，76.4］）であった.

（2） ORR（実施医療機関の医師判定）

実施医療機関の医師判定では，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 名中 58 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 72.5%（95%信頼区間［61.4，81.9］）であった．実施医療機関の医師判定と IRRC 判定の結果は類似していた.

表 2.7.3.3-18 最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B, N=80	
	IRRC	**Investigator**
Best Overall Response[a] (BOR), n (%)		
Complete Remission (CR)	7 (8.8)	22 (27.5)
(95% CI)	(3.6, 17.2)	(18.1, 38.6)
Partial Remission (PR)	46 (57.5)	36 (45.0)
(95% CI)	(45.9, 68.5)	(33.8, 56.5)
Stable Disease (SD)	18 (22.5)	18 (22.5)
Relapsed or Progressive Disease (PD)	6 (7.5)	3 (3.8)
Unable to Determine (UTD)	3 (3.8)	1 (1.3)
Objective Response Rate (ORR)[b], n (%)	**53 (66.3)**	**58 (72.5)**
(95% CI)	(54.8, 76.4)	(61.4, 81.9)

[a] Per Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)
[b] CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method
Source: Table S.5.1B (BOR per IRRC) and Table S.5.3B (BOR per investigator)
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.2-1］

2.7.3.3.2.2 奏効に至るまでの期間及び奏効期間

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験の副次評価項目である奏効に至るまでの期間及び奏効期間の結果を以下に示した．

（1） 奏効に至るまでの期間（中央判定）

奏効に至るまでの期間（中央判定）を表 2.7.3.3-19 に示した．

奏効が認められた cHL 患者 12 名において，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.84（1.6～3.7）カ月であった．

表 2.7.3.3-19 奏効に至るまでの期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

要約統計量	ONO-4538
対象者数	12
平均値 ± 標準偏差	2.14 ± 0.74
中央値	1.84
最小値 ～ 最大値	1.6 ～ 3.7

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした．
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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-5］

（2） 奏効期間（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

a） 奏効期間（中央判定）

奏効期間（中央判定）を表 2.7.3.3-20 に示した．

12 名中 11 名（91.7%）で奏効が持続しており，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった．

b） 奏効期間（実施医療機関の医師判定）

奏効期間（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-21 に示した．

9 名中 9 名（100.0%）で奏効が持続しており，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった．

表 2.7.3.3-20　奏効期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	12
イベント数	1 (8.3)
PD[a)]	1 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	11 (91.7)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [3.71, -]
25%点, 75%点 [b)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 3.9^{+}

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-4］

表 2.7.3.3-21　奏効期間（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	9
イベント数	0 (0.0)
PD[a)]	0
死亡	0
打切り数	9 (100.0)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [-, -]
25%点, 75%点 [b)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 3.8^{+}

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.2.2-5］

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

本試験の副次的有効性評価項目である奏効に至るまでの期間及び奏効期間の結果を以下に示した.

（1） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）

奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-22 に示した.

大部分の cHL 患者において，奏効は本薬の投与開始から早期に認められ，長期間持続した．cHL 患者全体（評価対象 18 名）で，奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.69（0.7～9.2）カ月であった.

- 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（評価対象 12 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.69（0.7～5.7）カ月であった.
- その他の cHL 患者（評価対象 6 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.55（1.6～9.2）カ月であった.

cHL 患者全体（評価対象 18 名）で，Kaplan-Meier 法による奏効期間（実施医療機関の医師判定）の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.5 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 38.9%（7/18 名）であった.

- 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（評価対象 12 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.5 カ月，最大値は 23.1+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 41.7%（5/12 名）であった.
- その他の cHL 患者（評価対象 6 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 2.3+カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 33.3%（2/6 名）であった.

表 2.7.3.3-22　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All cHL Responders

cHL: ASCT-Bren Failed cHL: Other cHL: All	N = 13	N = 7	N = 20
NUMBER OF SUBJECTS EVALUATED IN TTR AND DOR (F)	12	6	18
TIME TO RESPONSE (MONTHS)			
NUMBER OF RESPONDERS	12	6	18
MEAN	2.16	4.41	2.91
MEDIAN	1.69	2.55	1.69
MIN, MAX	0.7, 5.7	1.6, 9.2	0.7, 9.2
Q1, Q3	0.79, 3.42	1.64, 8.90	1.61, 3.45
STANDARD DEVIATION	1.546	3.675	2.591
DURATION OF RESPONSE (MONTHS)			
MIN, MAX (A)	1.5, 23.1+	2.3+, 23.8+	1.5, 23.8+
MEDIAN (95% CI) (B)	N.A. (8.25, N.A.)	N.A. (16.95, N.A.)	N.A. (15.51, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	3/12 (25.0)	1/6 (16.7)	4/18 (22.2)
NUMBER OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (%)			
3 MONTHS	10 (83.3)	5 (83.3)	15 (83.3)
6 MONTHS	8 (66.7)	4 (66.7)	12 (66.7)
12 MONTHS	7 (58.3)	2 (33.3)	9 (50.0)
18 MONTHS	3 (25.0)	1 (16.7)	4 (22.2)
24 MONTHS	0	0	0
TIME TO COMPLETE REMISSION (MONTHS) (C)			
NUMBER OF RESPONDERS	2	3	5
MEAN	10.76	6.32	8.10
MEDIAN	10.76	5.32	5.32
MIN, MAX	1.6, 19.9	4.4, 9.2	1.6, 19.9
Q1, Q3	1.64, 19.88	4.40, 9.23	4.40, 9.23
STANDARD DEVIATION	12.893	2.564	7.125
DURATION OF COMPLETE REMISSION (MONTHS) (C)			
MIN, MAX (A)	3.4+, 15.0+	1.0+, 13.3	1.0+, 15.0+
MEDIAN (95% CI) (B)	N.A. (N.A., N.A.)	13.27 (N.A., N.A.)	N.A. (13.27, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	0/2	1/3 (33.3)	1/5 (20.0)
TIME TO PARTIAL REMISSION (MONTHS) (D)			
NUMBER OF RESPONDERS	10	3	13
MEAN	2.09	4.65	2.68
MEDIAN	1.69	3.45	1.74
MIN, MAX	0.7, 5.7	1.6, 8.9	0.7, 8.9
Q1, Q3	0.76, 3.42	1.61, 8.90	0.82, 3.42
STANDARD DEVIATION	1.644	3.793	2.386

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.4.1-1］

表 2.7.3.3-22　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All cHL Responders

cHL: ASCT-Bren Failed	cHL: Other	cHL: All
	N = 13	N = 7	N = 20
DURATION OF PARTIAL REMISSION (MONTHS) (D)			
MIN, MAX (A)	1.5, 23.1+	2.3+, 23.8+	1.5, 23.8+
MEDIAN (95% CI) (B)	N.A. (1.54, N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (8.25, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	3/10 (30.0)	0/3	3/13 (23.1)
ONGOING RESPONSE (E)	5 (41.7)	2 (33.3)	7 (38.9)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.
(C) Subjects with BOR of CR.
(D) Subjects with BOR of PR.
(E) Subjects with Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis, and excludes responders censored prior to 26 weeks of the clinical cutoff date.
(F) Subjects 1-41 and 9-29 who had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving response are excluded from calculation.
Source: Table S.5.1B

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.4.1-1］

（2） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）

奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）を表 2.7.3.3-23 に示した．

大部分の cHL 患者において，奏効は本薬の投与開始から早期に認められ，長期間持続した．cHL 患者全体（評価対象 14 名）で，奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.20（0.7～4.1）カ月であった．

- 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（評価対象 9 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 0.82（0.7～4.1）カ月であった．
- その他の cHL 患者（評価対象 5 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.61（0.7～1.6）カ月であった．

cHL 患者全体（評価対象 14 名）で，Kaplan-Meier 法による奏効期間（IRRC 判定）の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.8 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 35.7%（5/14 名）であった．

- 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（評価対象 9 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 11.96 カ月（95%信頼区間［1.84，N.A.］）であった．奏効が持続していた被験者の割合は 33.3%（3/9 名）であった．
- その他の cHL 患者（評価対象 5 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.9 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 40.0%（2/5 名）であった．

表 2.7.3.3-23　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All cHL Responders

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 9	cHL: Other N = 5	cHL: All N = 14
TIME TO RESPONSE (MONTHS)			
NUMBER OF RESPONDERS	9	5	14
MEAN	1.40	1.25	1.35
MEDIAN	0.82	1.61	1.20
MIN, MAX	0.7, 4.1	0.7, 1.6	0.7, 4.1
Q1, Q3	0.72, 1.58	0.72, 1.61	0.72, 1.61
STANDARD DEVIATION	1.097	0.511	0.909
DURATION OF RESPONSE (MONTHS)			
MIN, MAX (A)	1.8, 23.1+	1.9, 23.8+	1.8, 23.8+
MEDIAN (95% CI) (B)	11.96 (1.84, N.A.)	N.A. (1.87, N.A.)	N.A. (7.43, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	4/9 (44.4)	1/5 (20.0)	5/14 (35.7)
NUMBER OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (%)			
3 MONTHS	7 (77.8)	4 (80.0)	11 (78.6)
6 MONTHS	6 (66.7)	3 (60.0)	9 (64.3)
12 MONTHS	3 (33.3)	3 (60.0)	6 (42.9)
18 MONTHS	2 (22.2)	2 (40.0)	4 (28.6)
24 MONTHS	0	0	0
TIME TO COMPLETE REMISSION (MONTHS) (C)			
NUMBER OF RESPONDERS	0	3	3
MEAN		13.22	13.22
MEDIAN		12.45	12.45
MIN, MAX		5.4, 21.8	5.4, 21.8
Q1, Q3		5.39, 21.82	5.39, 21.82
STANDARD DEVIATION		8.240	8.240
DURATION OF COMPLETE REMISSION (MONTHS) (C)			
MIN, MAX (A)		0.0+, 8.3+	0.0+, 8.3+
MEDIAN (95% CI) (B)		N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)
N EVENT/N RESP (%)		0/3	0/3
TIME TO PARTIAL REMISSION (MONTHS) (D)			
NUMBER OF RESPONDERS	9	2	11
MEAN	1.40	1.17	1.36
MEDIAN	0.82	1.17	0.82
MIN, MAX	0.7, 4.1	0.7, 1.6	0.7, 4.1
Q1, Q3	0.72, 1.58	0.72, 1.61	0.72, 1.61
STANDARD DEVIATION	1.097	0.627	1.005

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.4.2-1］

表 2.7.3.3-23　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All cHL Responders

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 9	cHL: Other N = 5	cHL: All N = 14
DURATION OF PARTIAL REMISSION (MONTHS) (D)			
MIN, MAX (A)	1.8, 23.1+	1.9, 16.4+	1.8, 23.1+
MEDIAN (95% CI) (B)	11.96 (1.84, N.A.)	N.A. (1.87, N.A.)	11.96 (1.87, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	4/9 (44.4)	1/2 (50.0)	5/11 (45.5)
ONGOING RESPONSE (E)	3 (33.3)	2 (40.0)	5 (35.7)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.
(C) Subjects with BOR of CR.
(D) Subjects with BOR of PR.
(E) Subjects with Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis, and excludes responders censored prior to 26 weeks of the clinical cutoff date.
Source: Table S.5.2B

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.4.2-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験の副次評価項目である奏効に至るまでの期間及び奏効期間の結果を以下に示した．

（1） 奏効に至るまでの期間

a） 奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）

奏効が認められた cHL 患者 53 名で，奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）の中央値（最小値～最大値）は 2.10（1.6～5.7）カ月であった．この cHL 患者 53 名中 31 名（58.5%）は最初の評価時点（9 週目）で奏効が認められ，すべての被験者で投与開始後 6 カ月以内に奏効が認められた．

b） 奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定）

奏効が認められた cHL 患者 58 名で，奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定）の中央値（最小値～最大値）は 2.17（1.6～9.1）カ月であった．この cHL 患者 58 名中 31 名（53.4%）は最初の評価時点（9 週目）で奏効が認められ，56 名（96.6%）では投与開始後 6 カ月以内に奏効が認められた．

（2） 奏効期間

a） 奏効期間（IRRC 判定）

奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-24 に示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64, N.A.］）であったが，打切りとなった被験者が多かったため追跡調査により結果は変動する可能性がある．奏効が持続していた被験者の割合は 62.3%（33/53 名）であった．奏効が認められた cHL 患者 53 名中 20 名（37.7%）では，奏効期間が 4 カ月以上であった．

b） 奏効期間（実施医療機関の医師判定）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 9.10 カ月（95%信頼区間［6.74, N.A.］）であったが，打切りとなった被験者が多かったため追跡調査により結果は変動する可能性がある．奏効が持続していた被験者の割合は 67.2%（39/58 名）であった．奏効が認められた cHL 患者 58 名中 21 名（36.2%）では，奏効期間が 4 カ月以上であった．

表 2.7.3.3-24　奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）
解析対象集団：All Responders

	Cohort B Responders	
	IRRC N=53	**Investigator N=58**
DOR (Months)		
Min, Max[a]	0.0+, 9.5+	0.0+, 9.5+
Median (95% CI)[b]	7.79 (6.64, N.A.)	9.10 (6.74, N.A.)
N Event/N Response (%)	11/53 (20.8)	9/58 (15.5)
Duration of CR (Months)[c]		
Min, Max[a]	0.7+, 4.6	0.0+, 8.7
Median (95% CI)[b]	4.63 (N.A., N.A.)	8.74 (N.A., N.A.)
N Event/N Response (%)	1/7 (14.3)	1/22 (4.5)
Duration of PR (Months)[d]		
Min, Max[a]	0.0+, 9.5+	0.0+, 7.8
Median (95% CI)[b]	7.79 (6.64, N.A.)	7.79 (6.74, 7.79)
N Event/N Response (%)	10/46 (21.7)	8/36 (22.2)
Number of Subjects with DOR of at least (%)		
3 Months	38 (71.7)	37 (63.8)
6 Months	14 (26.4)	13 (22.4)
Subjects with Ongoing Response[e]	33/53 (62.3)	39/58 (67.2)
Subjects with Ongoing Response of Duration of ≥4 Months[e]	20/53 (37.7)	21/58 (36.2)
Subjects with Ongoing Response of Duration of ≥6 Months[e]	9/53 (17.0)	10/58 (17.2)

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete remission; DOR = duration of response; IRRC = Independent Radiologic Review Committee; N.A. = not available, minimum follow-up not reached; PR = partial response.

[a] Symbol + indicates a censored value

[b] Median computed using Kaplan-Meier method

[c] Subjects with BOR of CR

[d] Subjects with BOR of PR

[e] Subjects with Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis, and excludes responders censored prior to 14 weeks of the clinical data cutoff date.

Source: Table S.5.4B (time to response/DOR per IRRC) and Table S.5.10B (time to response/DOR per investigator)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験） Table 7.4-1］

2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間（PFS）

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験の副次評価項目である PFS の結果を以下に示した.

a） PFS（中央判定）

PFS（中央判定）を表 2.7.3.3-25 に，各時点の無増悪生存率（中央判定）を表 2.7.3.3-26 に，PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した.

Kaplan-Meier 法による PFS（中央判定）の中央値は推定できなかった.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8 週時点の無増悪生存率（中央判定）は 93.3%（95%信頼区間［61.3，99.0］），16 週時点の無増悪生存率（中央判定）は 83.0%（95%信頼区間［45.7，95.6］），24 週時点の無増悪生存率（中央判定）は 69.1%（95%信頼区間［29.0，89.6］）であった.

b） PFS（実施医療機関の医師判定）

PFS（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-27 に，各時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-28 に，PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した.

Kaplan-Meier 法による PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は推定できなかった.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8 週時点，16 週時点及び 24 週時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）はいずれの時点も 86.7%（95%信頼区間［56.4，96.5］）であった.

表 2.7.3.3-25　PFS（中央判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	16
イベント数	3 (18.8)
PD[a)]	3 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	13 (81.3)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [3.58, -]
25%点, 75%点 [b)]	5.36, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 5.9^{+}

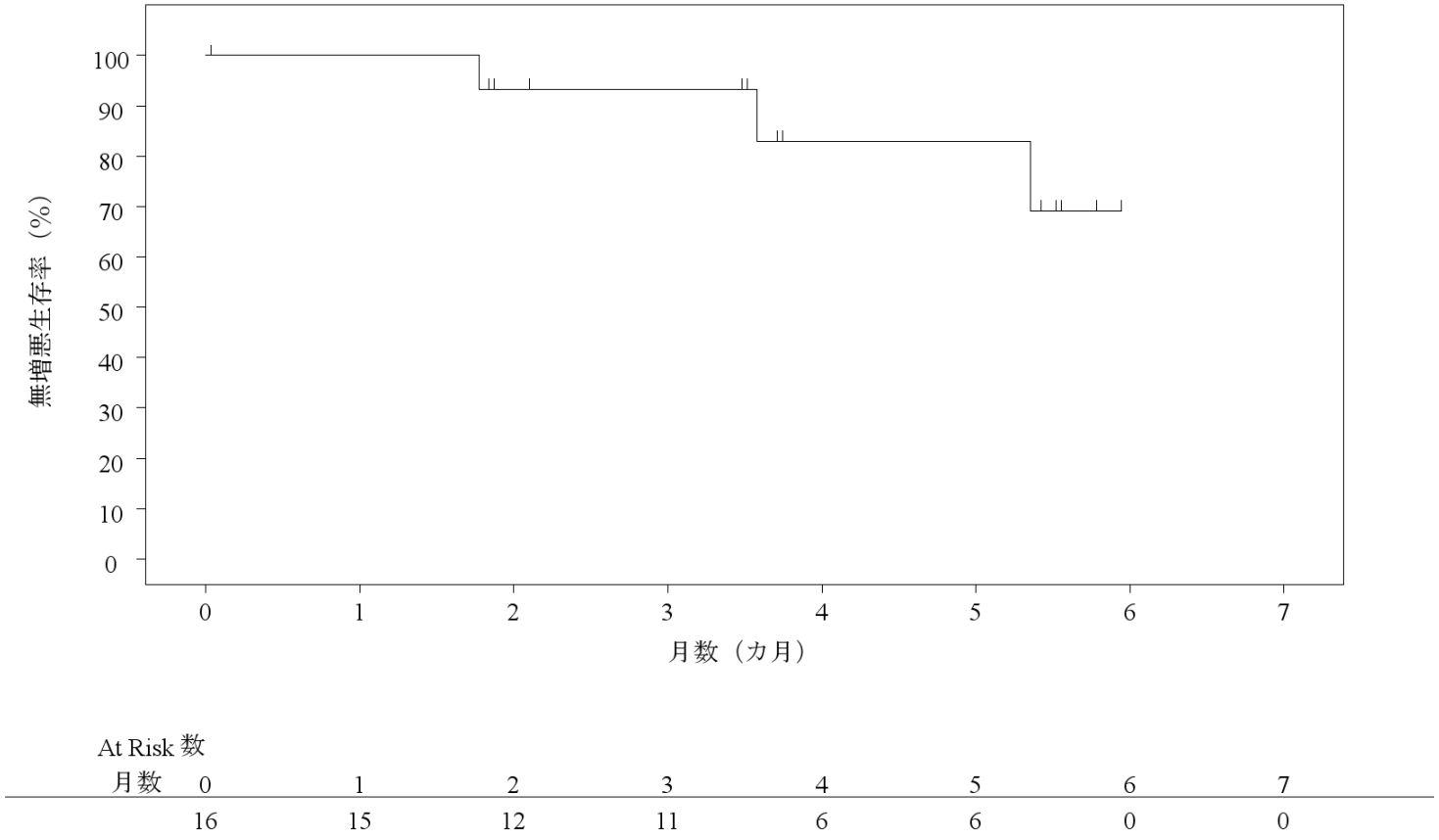
PFS の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-6］

表 2.7.3.3-26　各時点の無増悪生存率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
N	16
8 週時点の無増悪生存率	93.3
［95%信頼区間］	[61.3, 99.0]
16 週時点の無増悪生存率	83.0
［95%信頼区間］	[45.7, 95.6]
24 週時点の無増悪生存率	69.1
［95%信頼区間］	[29.0, 89.6]

Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-7］

図 2.7.3.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 11.4.1.2-1］

表 2.7.3.3-27　PFS（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	16
イベント数	2 (12.5)
PD[a)]	2 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	14 (87.5)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [-, -]
25%点, 75%点 [b)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 5.9^{+}

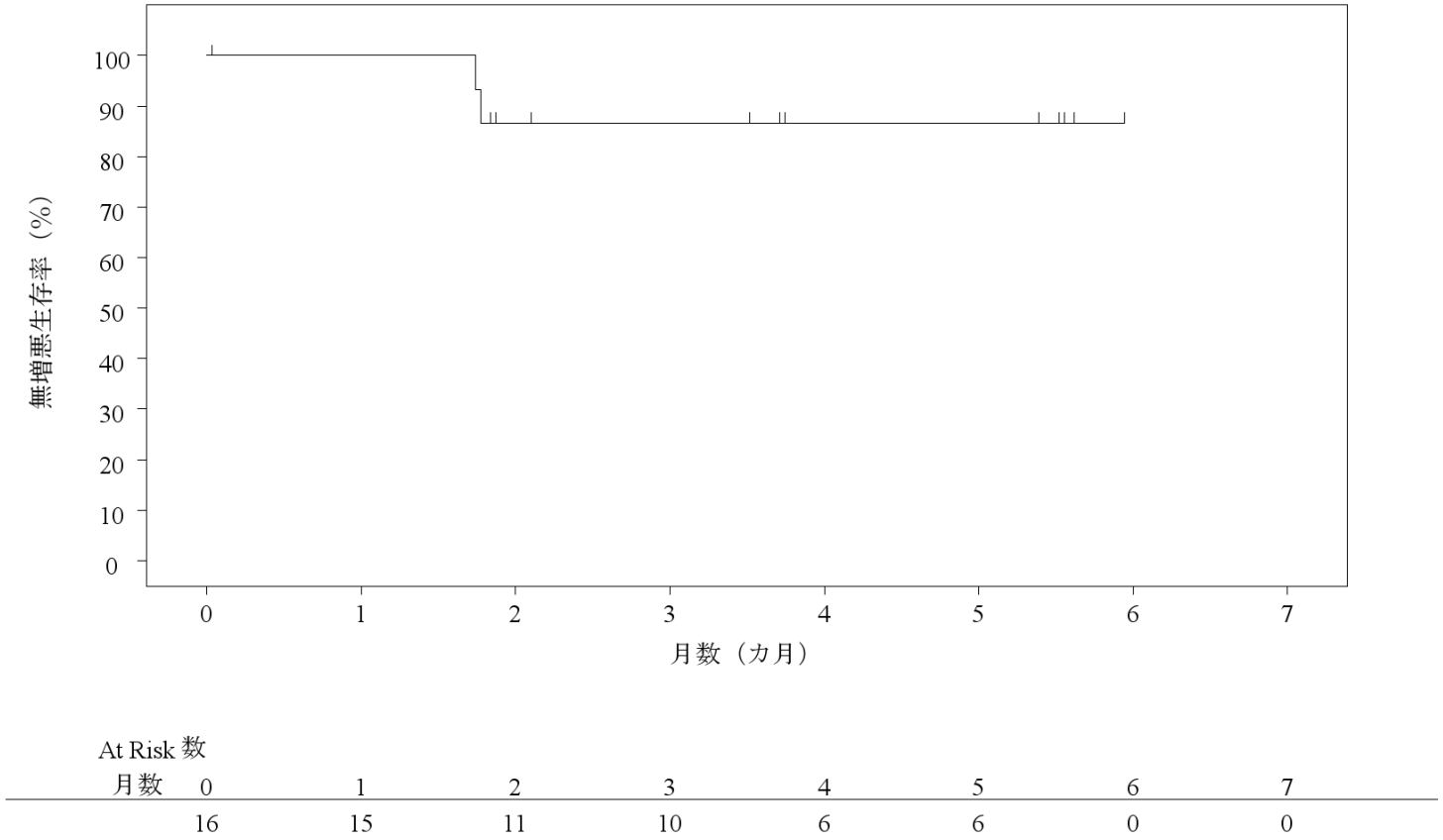
PFS の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.2.2-8］

表 2.7.3.3-28　各時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
N	16
8 週時点の無増悪生存率	86.7
［95%信頼区間］	[56.4, 96.5]
16 週時点の無増悪生存率	86.7
［95%信頼区間］	[56.4, 96.5]
24 週時点の無増悪生存率	86.7
［95%信頼区間］	[56.4, 96.5]

Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.2.2-10］

図 2.7.3.3-2　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 14.2.2-4］

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

本試験の副次的有効性評価項目である PFS の結果を以下に示した.

a） PFS（実施医療機関の医師判定）

PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した.

cHL 患者全体（23 名）で，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

- 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（15 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

cHL 患者全体（23 名）で，Kaplan-Meier 法による 6 カ月時点の無増悪生存率は推定できなかった.

- 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（15 名）では，Kaplan-Meier 法による 6 カ月時点の無増悪生存率は推定できなかった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 75.0%（95%信頼区間［31.5，93.1］）であった.

b） PFS（IRRC 判定）

PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した.

cHL 患者全体（23 名）で，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

- 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（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 12.65 カ月（95%信頼区間［5.91，N.A.］）であった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

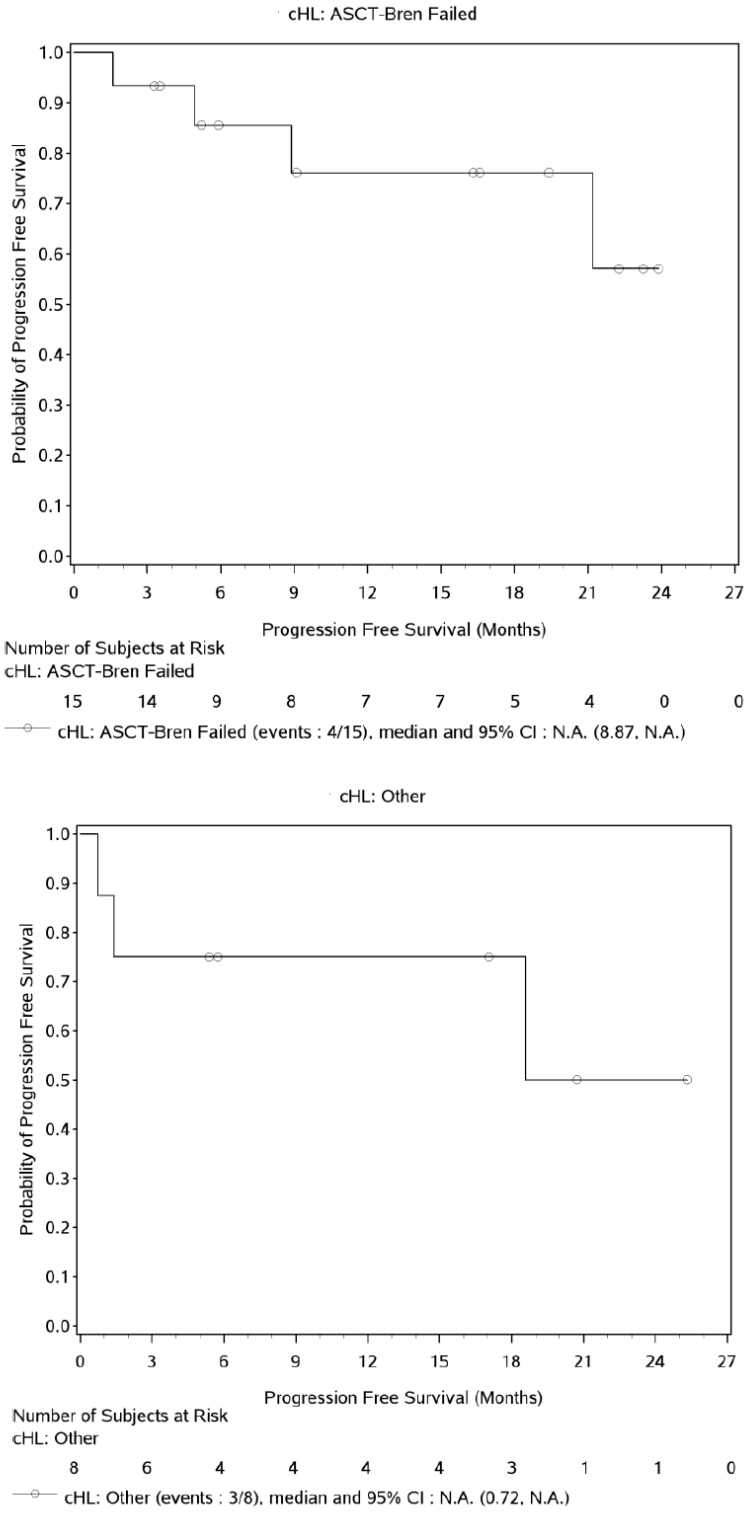
cHL 患者全体（23 名）で，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 76.5%（95%信頼区間［51.9，89.6］）であった.

- 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（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 78.0%（95%信頼区間［45.5，92.5］）であった.

・ その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 75.0%（95%信頼区間［31.5，93.1］）であった．

図 2.7.3.3-3　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



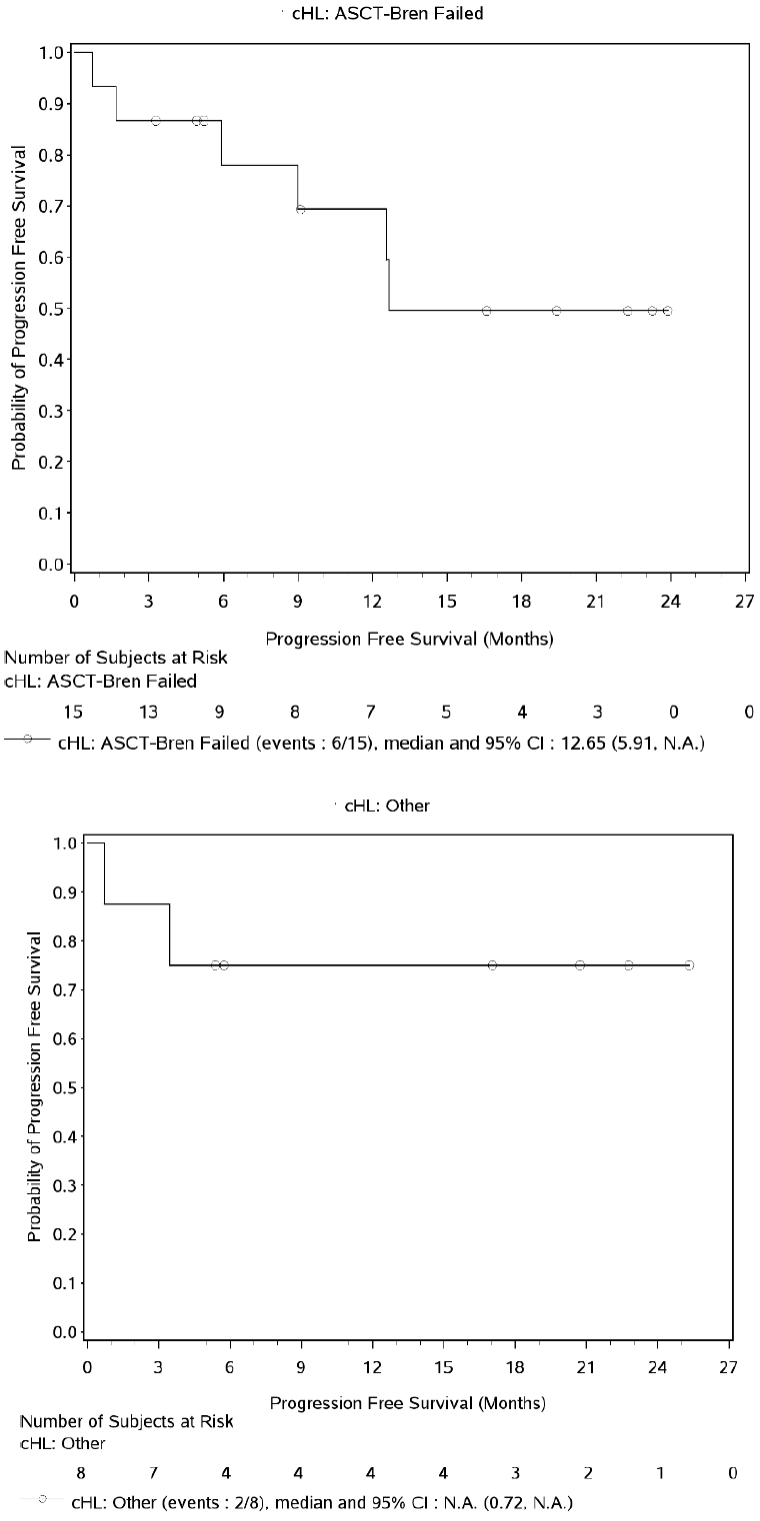
Symbols represent censored observations.

Source: Figure S.5.1F1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.3.1-1］

図 2.7.3.3-4　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Symbols represent censored observations.

Source: Figure S.5.2F1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.3.2-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験の探索的評価項目である PFS の結果を以下に示した.

a） PFS（IRRC 判定）

PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示した.

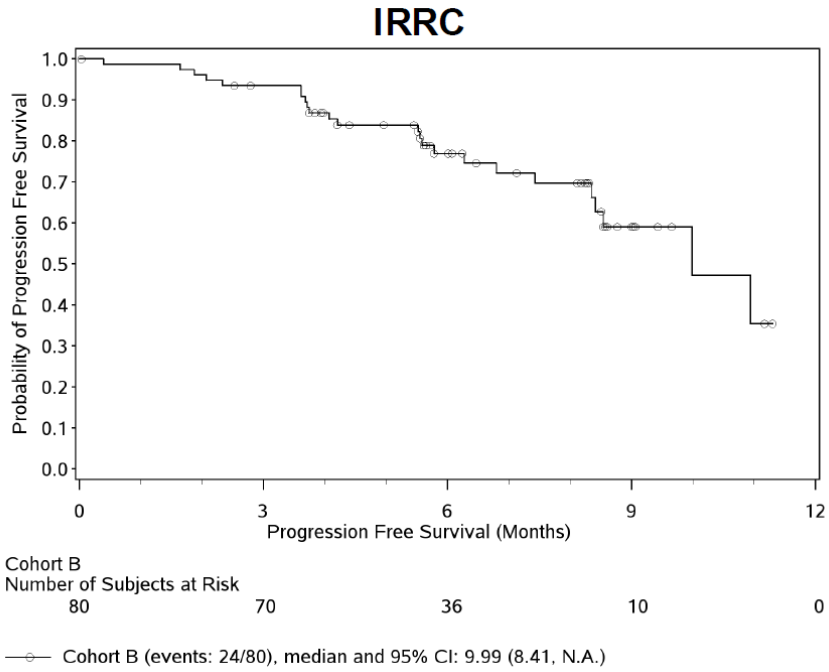
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（IRRC 判定）の中央値は 9.99 カ月（95%信頼区間［8.41，N.A.］）であり，6 カ月時点の無増悪生存率は 76.9%（95%信頼区間［64.9，85.3］）であった.

b） PFS（実施医療機関の医師判定）

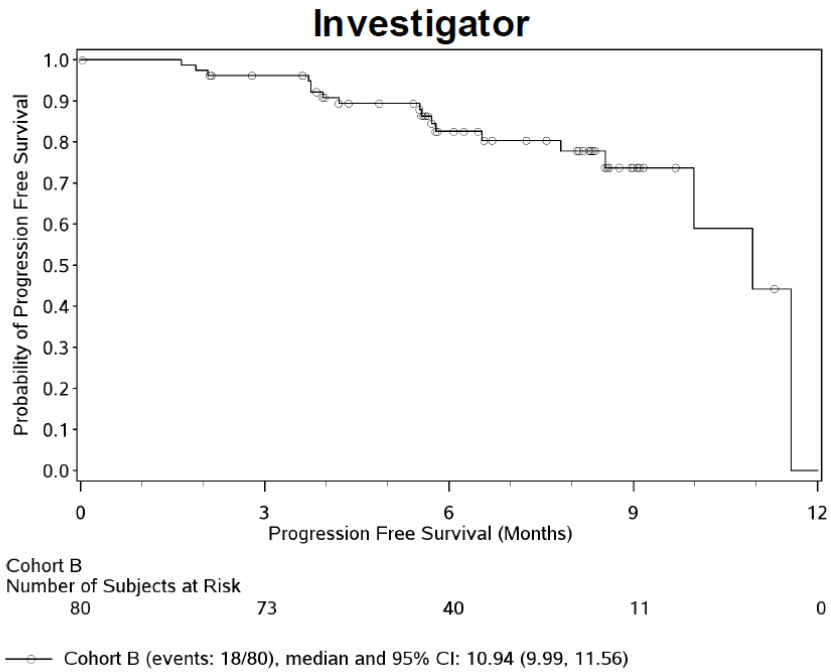
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は 10.94 カ月（95%信頼区間［9.99，11.56］）であり，6 カ月時点の無増悪生存率は 82.6%（95%信頼区間［71.1，89.8］）であった.

図 2.7.3.3-5　PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.



Symbols represent censored observations.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 7.5-1］

2.7.3.3.2.4 全生存期間（OS）

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験の副次評価項目である OS を表 2.7.3.3-29 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．

表 2.7.3.3-29 OS（ONO-4538-15 試験）

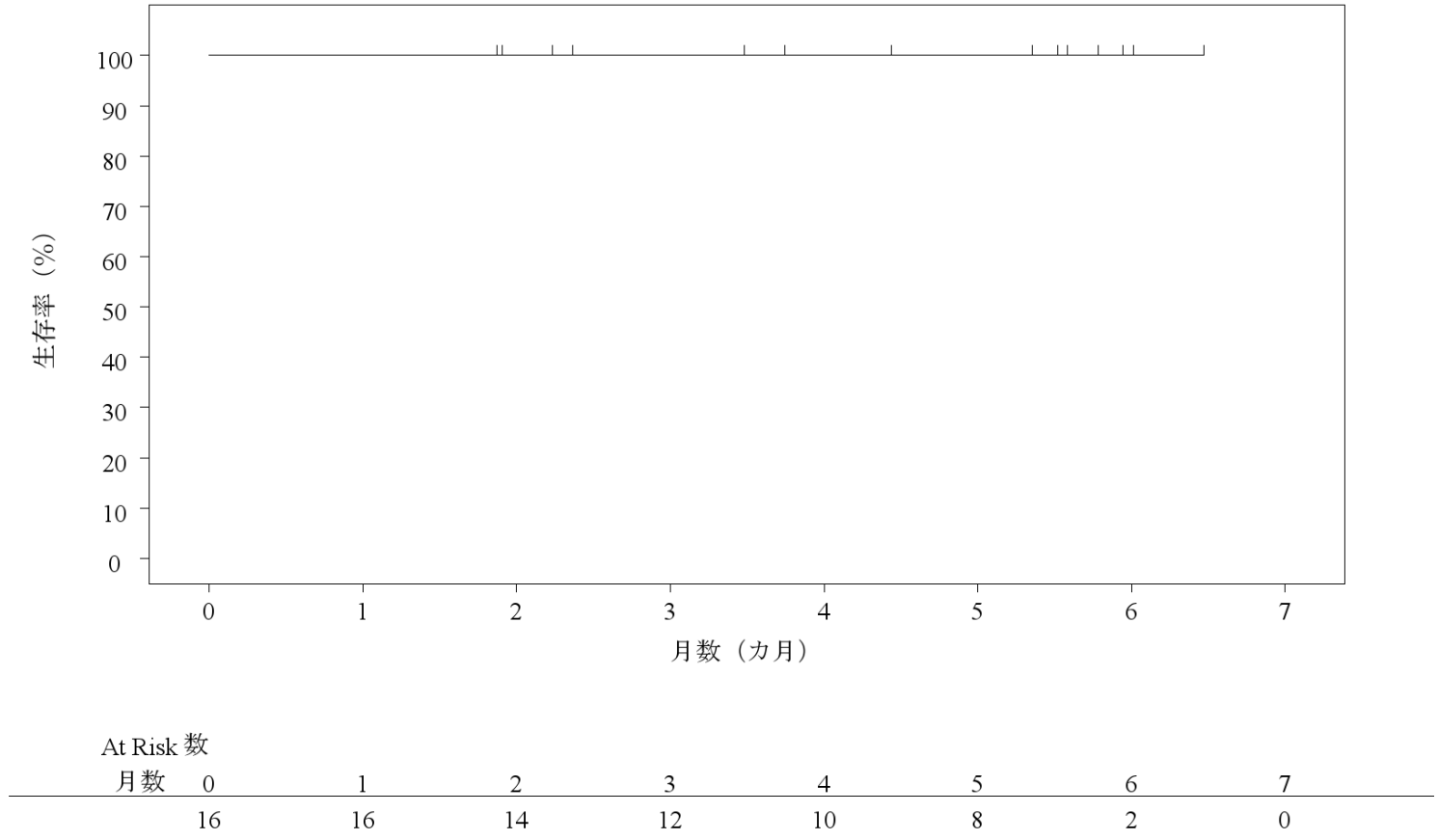
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	16
イベント数	0 (0.0)
打切り数	16 (100.0)
中央値 ［95%信頼区間］[a)]	- [-, -]
25%点, 75%点 [a)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [b)]	1.9^{+} ～ 6.5^{+}

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 法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-8］

図 2.7.3.3-6　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 11.4.1.2-2］

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

本試験の探索的有効性評価項目である OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示した.

cHL 患者全体（23 名），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（15 名）及びその他の cHL 患者（8 名）で，Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1 年生存率は，cHL 患者全体（23 名）で 91.3%（95%信頼区間［69.5，97.8］）であった.

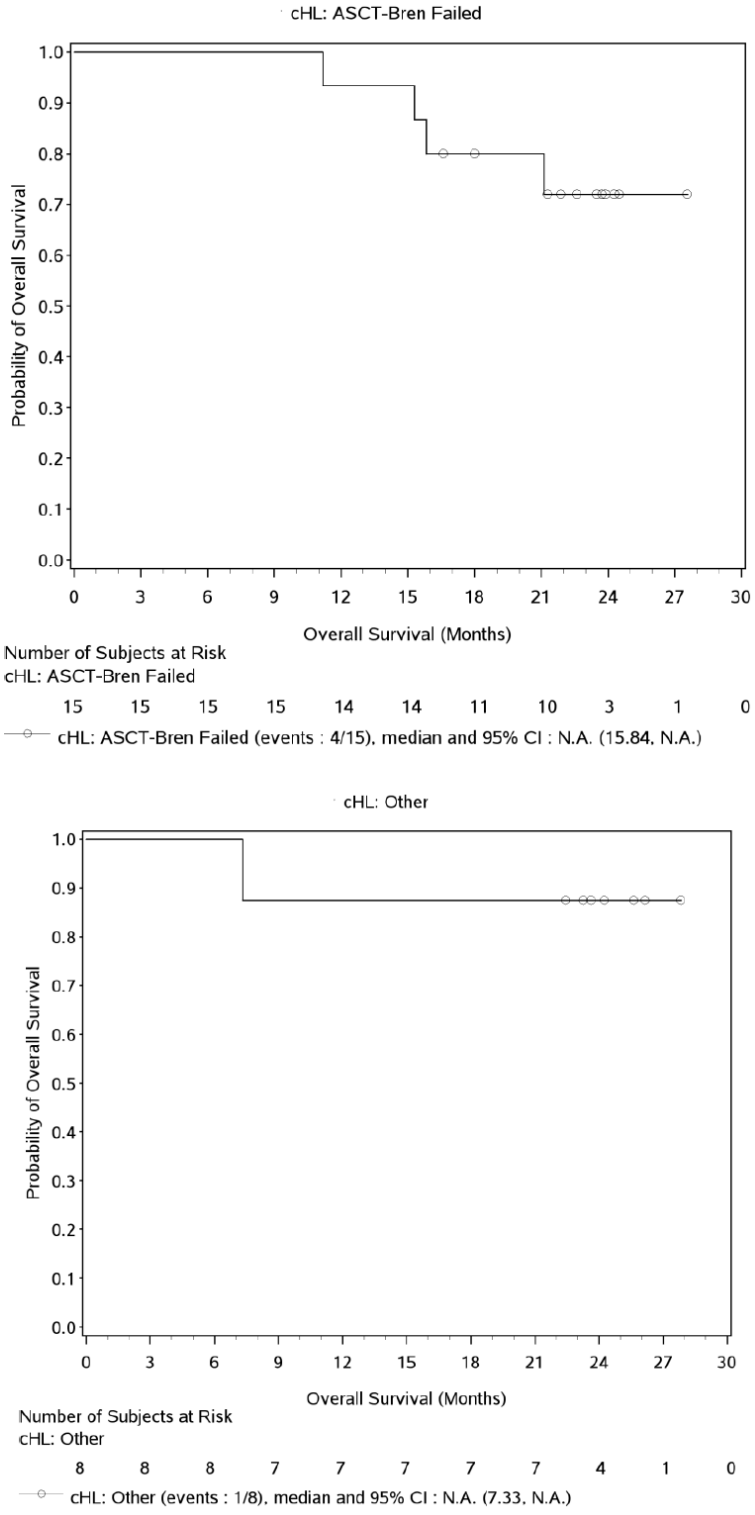
- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1 年生存率は 93.3%（95%信頼区間［61.3，99.0］）であった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1 年生存率は 87.5%（95%信頼区間［38.7，98.1］）であった.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1.5 年生存率は，cHL 患者全体（23 名）で 82.6%（95%信頼区間［60.1，93.1］）であった.

- 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（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1.5 年生存率は 80.0%（95%信頼区間［50.0，93.1］）であった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1.5 年生存率は 87.5%（95%信頼区間［38.7，98.1］）であった.

図 2.7.3.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Symbols represent censored observations

Source: Figure S.5.1G

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.5-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

本試験の探索的評価項目である OS を表 2.7.3.3-30 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 に示した．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の生存率は 98.7%（95%信頼区間［91.0，99.8］）であった．

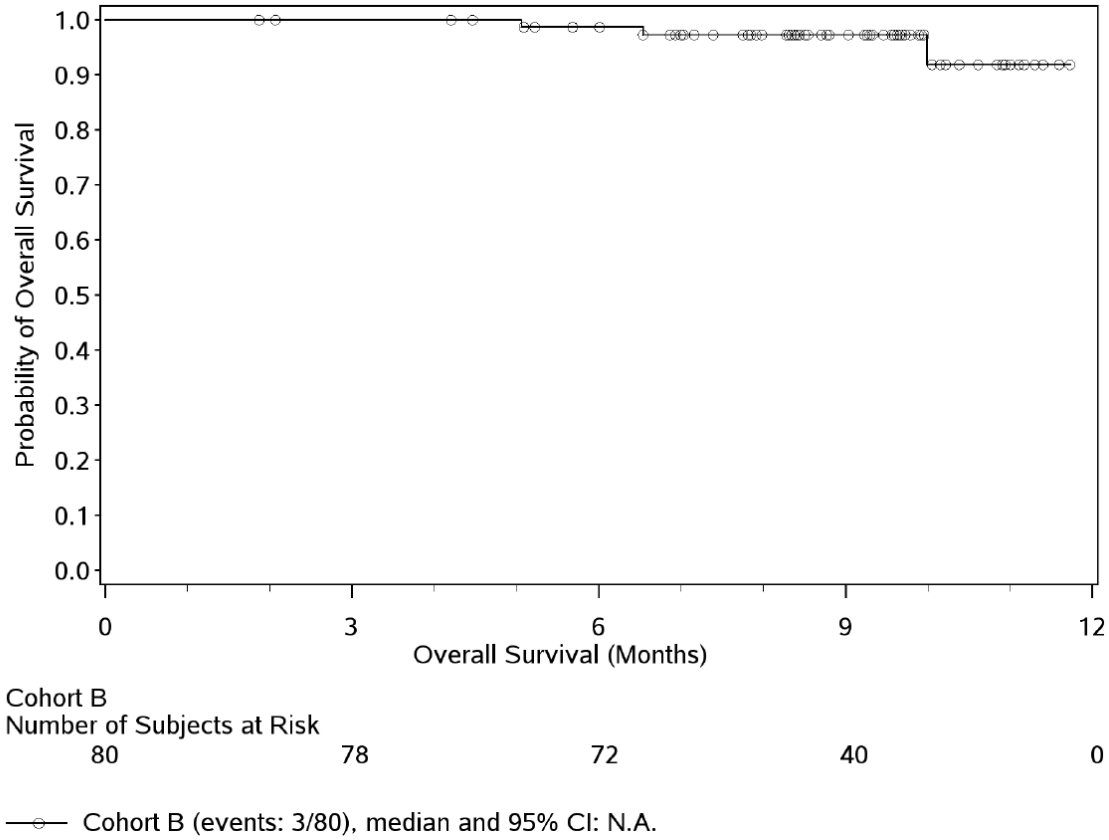
表 2.7.3.3-30 OS（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B N=80
Overall Survival (OS)	
Deaths, n (%)	3
Median (95% CI) months	NA
6-month OS rate (95%CI)	98.7 (91.0, 99.8)
Extent of OS Follow-up	
Median (min, max), months	8.92 (1.9, 11.7)

Median based on Kaplan-Meier method
Abbreviations: CI = confidence interval; NA = not available, minimum follow-up not reached.
Source: Table S.5.13B (OS summary), Table S.5.15 (extent of follow-up), and Figure 7.6-1 (K-M analysis)
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験） Table 7.6-1］

図 2.7.3.3-8　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 7.6-1］

2.7.3.3.2.5 B 症状

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験の副次評価項目である B 症状の消失率を表 2.7.3.3-31 に，B 症状の消失までの期間を表 2.7.3.3-32 に示した．

ベースライン時にいずれかの B 症状（発熱，体重減少及び盗汗）が認められた被験者 4 名のうち，治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した被験者は 3 名（75.0%，95%信頼区間［19.4，99.4］）であった．これら 3 名の被験者における B 症状の消失までの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.87（0.0+～1.9）カ月であった．なお，B 症状の消失が認められていない被験者 1 名は，データカットオフ時点で治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった．

表 2.7.3.3-31 B 症状の消失率（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	4
B 症状の消失率		3 (75.0)
［95%信頼区間］[a)]		[19.4, 99.4]

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象とした．
なお，1 名の被験者において，治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった．
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-9］

表 2.7.3.3-32　B 症状の消失までの期間（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	4
イベント数	3 (75.0)
打切り数	1 (25.0)
中央値 ［95%信頼区間］[a)]	1.87 [0.53, 1.87]
25%点, 75%点 [a)]	0.53, 1.87
最小値 ～ 最大値 [b)]	0.0^{+} ～ 1.9

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象とした．
B 症状の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）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-10］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

本試験では，B 症状の消失率及び消失までの期間は検討しなかった．

3）　海外第 II 相試験（CA209205 試験）

本試験では，有効性評価項目として B 症状を設定していなかったが，事後解析を行い，B 症状の消失率及び消失までの期間を表 2.7.3.3-33 に示した．

ベースライン時にいずれかの B 症状（発熱，体重減少及び盗汗）が認められた被験者 18 名のうち，治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した被験者は 16 名（88.9%）であった．これらの被験者における B 症状の消失までの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.91（1.8～5.6）カ月であった．

表 2.7.3.3-33　B 症状の消失率及び消失までの期間（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B N=80
Time to Complete Resolution of B-Symptoms (Months)	
Number of Subjects with B-Symptoms Present at Baseline	18
Number of Subjects with Complete Resolution	16
Mean	2.31
Median	1.91
Min, Max	1.8, 5.6
Q1, Q3	1.87, 2.12
Standard Deviation	0.979

Time to complete resolution of B-Symptoms was defined as difference between the date of first dose and the earliest date in which there were no B-symptoms of fever, night sweats, and weight loss.

Source: Table S.5.22B

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 11.3-1］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 客観的奏効率（ORR）の部分集団解析

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

主要評価項目である ORR（中央判定）に対して，層別因子によるサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3-34 に示した．

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），ベースライン時の 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，サブグループ間の 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．

表 2.7.3.3-34　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
性別		
男性		9 / 13 (69.2) [38.6, 90.9]
女性		3 / 3 (100.0) [29.2, 100.0]
年齢（歳）		
<65		7 / 8 (87.5) [47.3, 99.7]
>=65		5 / 8 (62.5) [24.5, 91.5]
Performance Status（ECOG）		
0		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
1		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
ホジキンリンパ腫の診断日から登録日までの期間（年[b)]）		
<2		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
2 - <3		2 / 2 (100.0) [15.8, 100.0]
>=3		4 / 6 (66.7) [22.3, 95.7]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
b）1 年は 365.25 日とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.2.8-1］

表 2.7.3.3-34　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（ONO-4538-15 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
再発・難治性の別		
再発		1 / 1 (100.0) [2.5, 100.0]
難治性		11 / 15 (73.3) [44.9, 92.2]
骨髄浸潤の有無		
無		11 / 14 (78.6) [49.2, 95.3]
有		0 / 0 [-, -]
不明		1 / 2 (50.0) [1.3, 98.7]
B 症状		
無		9 / 12 (75.0) [42.8, 94.5]
有		3 / 4 (75.0) [19.4, 99.4]
ホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン数		
2 - 3		8 / 11 (72.7) [39.0, 94.0]
4 - 5		4 / 5 (80.0) [28.4, 99.5]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.2.8-1］

表 2.7.3.3-34　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（ONO-4538-15 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（自家造血幹細胞移植）		
無（非適応）		7 / 11 (63.6) [30.8, 89.1]
有		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
IPS		
0 - 2		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
3		4 / 6 (66.7) [22.3, 95.7]
4 - 5		3 / 5 (60.0) [14.7, 94.7]
標的病変の二方向積和（中央判定）（mm^2）		
<1000		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
1000 - <3000		5 / 9 (55.6) [21.2, 86.3]
>=3000		2 / 2 (100.0) [15.8, 100.0]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.2.8-1］

表 2.7.3.3-34　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（ONO-4538-15 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a]
	N	16
抗 ONO-4538 抗体		
ベースライン陽性被験者[c]		0 / 1 (0.0) [0.0, 97.5]
抗 ONO-4538 抗体陽性被験者[d]		0 / 0 [-, -]
抗 ONO-4538 抗体陰性被験者[e]		11 / 15 (73.3) [44.9, 92.2]
不明		1 / 1 (100.0) [2.5, 100.0]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
c）ベースライン陽性サンプルを有する被験者とした.
d）治験薬投与後に少なくとも 1 つの抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者とした.
e）治験薬投与後に抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有さない被験者とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.2.8-1］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

主要な有効性評価項目である ORR（実施医療機関の医師判定）及び副次的な有効性評価項目である ORR（IRRC 判定）に対して，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 患者及びその他の cHL 患者の解析結果をそれぞれ表 2.7.3.3-35 及び表 2.7.3.3-36 に示した.

実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定に基づく ORR 及びその 95%信頼区間は，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 患者及びその他の cHL 患者間で類似していた．なお，いずれのサブグループも被験者数が限られており，確定的な結論を出すことはできなかった.

表 2.7.3.3-35　ORR（実施医療機関の医師判定）に対するサブグループ解析（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (A):			
COMPLETE REMISSION (CR)	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (21.7)
(95% CI)	(1.7, 40.5)	(8.5, 75.5)	(7.5, 43.7)
PARTIAL REMISSION (PR)	11 (73.3)	4 (50.0)	15 (65.2)
(95% CI)	(44.9, 92.2)	(15.7, 84.3)	(42.7, 83.6)
STABLE DISEASE (SD)	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
RELAPSED OR PROGRESSIVE DISEASE (PD)	0	0	0
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	0	0
NEVER TREATED	0	0	0
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	0	0	0
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	0	0
OTHER	0	0	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (B)	13/15 (86.7%)	7/8 (87.5%)	20/23 (87.0%)
(95% CI)	(59.5, 98.3)	(47.3, 99.7)	(66.4, 97.2)
NUMBER OF SUBJECTS ACHIEVED PR OR CR (%)			
WITHIN THE FIRST 9 WEEKS	8 (53.3)	3 (37.5)	11 (47.8)
WITHIN THE FIRST 4 MONTHS	11 (73.3)	5 (62.5)	16 (69.6)
WITHIN THE FIRST 6 MONTHS	13 (86.7)	5 (62.5)	18 (78.3)
WITHIN THE FIRST 8 MONTHS	13 (86.7)	5 (62.5)	18 (78.3)
WITHIN THE FIRST 12 MONTHS	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)
WITHIN THE FIRST 18 MONTHS	13 (86.7)	7 (87.5)	20 (87.0)

(A) Per protocol defined criteria.
(B) CR+PR.
Confidence intervals per Clopper-Pearson method.
Source: Table S.5.1A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.2.1-1］

表 2.7.3.3-36　ORR（IRRC 判定）に対するサブグループ解析（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (1):			
COMPLETE REMISSION (CR)	0	3 (37.5)	3 (13.0)
(95% CI)	(0.0, 21.8)	(8.5, 75.5)	(2.8, 33.6)
PARTIAL REMISSION (PR)	9 (60.0)	2 (25.0)	11 (47.8)
(95% CI)	(32.3, 83.7)	(3.2, 65.1)	(26.8, 69.4)
STABLE DISEASE (SD)	5 (33.3)	2 (25.0)	7 (30.4)
RELAPSED OR PROGRESSIVE DISEASE (PD)	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	0	0
NEVER TREATED	0	0	0
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	0	0	0
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	0	0
OTHER	0	0	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (2)	9/15 (60.0%)	5/8 (62.5%)	14/23 (60.9%)
(95% CI)	(32.3, 83.7)	(24.5, 91.5)	(38.5, 80.3)
NUMBER OF SUBJECTS ACHIEVED PR OR CR (%)			
WITHIN THE FIRST 9 WEEKS	8 (53.3)	5 (62.5)	13 (56.5)
WITHIN THE FIRST 4 MONTHS	8 (53.3)	5 (62.5)	13 (56.5)
WITHIN THE FIRST 6 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 8 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 12 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)
WITHIN THE FIRST 18 MONTHS	9 (60.0)	5 (62.5)	14 (60.9)

(1) Per Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007).
(2) CR+PR.
Confidence intervals per Clopper-Pearson method.
Source: Table S.5.2A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.2.2-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

主要評価項目である ORR（IRRC 判定）に対して，層別因子によるサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3-37 に示した．

年齢，性別，人種，地域，喫煙状況，初回診断時の B 症状，ベースライン時の Performance Status（ECOG），初回診断から初回移植までの期間，直近の移植から初回の後治療開始までの期間及び前治療（移植前処置は除く）の化学療法レジメン数を層別因子として，サブグループ解析を実施した結果，ORR（IRRC 判定）及びその 95%信頼区間はサブグループ間で類似していた．なお，いずれのサブグループも被験者数が限られており，確定的な結論を出すことはできなかった．

表 2.7.3.3-37　ORR（IRRC 判定）に対するサブグループ解析（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		Objective Response Rate (%) (A) 95% CI
		Cohort B N = 80
AGE CATEGORIZATION		
	< 65	51/77 (66.2%) (54.6, 76.6)
	>= 65 AND < 75	2/3 (66.7%) (9.4, 99.2)
	>= 65	2/3 (66.7%) (9.4, 99.2)
	< 30	18/27 (66.7%) (46.0, 83.5)
	>= 30 AND < 45	18/28 (64.3%) (44.1, 81.4)
	>= 45 AND < 60	13/18 (72.2%) (46.5, 90.3)
	>= 60	4/7 (57.1%) (18.4, 90.1)
REGION		
	US/CANADA	33/47 (70.2%) (55.1, 82.7)
	EUROPE	20/33 (60.6%) (42.1, 77.1)
GENDER		
	MALE	33/51 (64.7%) (50.1, 77.6)
	FEMALE	20/29 (69.0%) (49.2, 84.7)
RACE		
	WHITE	47/71 (66.2%) (54.0, 77.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2/4 (50.0%) (6.8, 93.2)
	ASIAN	0/1 (0.0, 97.5)
	OTHER	4/4 (100.0%) (39.8, 100.0)
SMOKING STATUS		
	CURRENT/FORMER	22/32 (68.8%) (50.0, 83.9)
	NEVER SMOKED	29/45 (64.4%) (48.8, 78.1)
	UNKNOWN	2/3 (66.7%) (9.4, 99.2)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.7.1-1］

表 2.7.3.3-37　ORR（IRRC 判定）に対するサブグループ解析（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

		Objective Response Rate (%) (A) 95% CI
		Cohort B N = 80
PERFORMANCE STATUS (ECOG)		
	0	26/42 (61.9%) (45.6, 76.4)
	1	27/38 (71.1%) (54.1, 84.6)
B-SYMPTOMS AT INITIAL DIAGNOSIS		
	PRESENT	31/46 (67.4%) (52.0, 80.5)
	ABSENT	22/34 (64.7%) (46.5, 80.3)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO FIRST TRANSPLANT (YEARS)		
	< 1 YEAR	15/21 (71.4%) (47.8, 88.7)
	1- < 2 YEARS	25/37 (67.6%) (50.2, 82.0)
	>= 2 YEARS	13/22 (59.1%) (36.4, 79.3)
NUMBER OF PRIOR LINE OF THERAPY RECEIVED EXCLUDING PREPARATIVE REGIMEN		
	<= 3	12/19 (63.2%) (38.4, 83.7)
	4- 6	26/38 (68.4%) (51.3, 82.5)
	>= 7	15/23 (65.2%) (42.7, 83.6)
TIME FROM MOST RECENT TRANSPLANT TO FIRST SUBSEQUENT THERAPY (MONTHS)		
	< 6 MONTHS	15/22 (68.2%) (45.1, 86.1)
	6- < 12 MONTHS	10/16 (62.5%) (35.4, 84.8)
	>= 12 MONTHS	28/42 (66.7%) (50.5, 80.4)

(A) Confidence interval based on the Clopper and Pearson method

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.7.1-1］

2.7.3.3.3.2 PD-L1 の発現と有効性との関連性

1） PD-L1 の検査方法及び判定方法について

PD-L1 は，Bristol-Myers Squibb 社及び Dako North America 社が共同で開発した PD-L1 免疫組織化学アッセイを用いて測定した．本評価系では，ウサギ抗ヒト PD-L1 抗体を用いて，ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）された腫瘍組織検体中の PD-L1 を評価した．

PD-L1 の判定方法は，中央評価機関において，実施医療機関から提出された腫瘍組織検体中に評価可能な腫瘍細胞が 100 個以上存在することを確認した後，上記アッセイによって細胞膜が染色された細胞（PD-L1 陽性細胞）数を計測した．評価可能な腫瘍細胞全体に占める PD-L1 陽性細胞の割合（1%）をカットオフ値として設定し，カットオフ値未満と以上に分けて部分集団解析を行った．

2） PD-L1 発現状況と最良総合効果及び ORR との関連性

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験では PD-L1 発現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） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

免疫組織化学的検査で PD-L1 の発現状況が測定可能であった被験者は 23 名中 10 名であり，PD-L1 陽性（陽性細胞の割合が 1%以上）の被験者は 9 名，PD-L1 陰性（陽性細胞の割合が 1%未満）の被験者は 1 名であった．

PD-L1 陽性の被験者 9 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 88.9%（8/9 名，95%信頼区間［51.8，99.7］）であり，CR が 1 名，PR が 7 名であった．PD-L1 陰性の被験者 1 名は PR であった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）を表 2.7.3.3-38 に示した．

免疫組織化学的検査で PD-L1 の発現状況が測定可能であった被験者は 80 名中 63 名であり，PD-L1 陽性（陽性細胞の割合が 1%以上）の被験者は 57 名，PD-L1 陰性（陽性細胞の割合が 1%未満）の被験者は 6 名であった．

PD-L1 陽性の被験者 57 名の ORR（IRRC 判定）は 66.7%（38/57 名，95%信頼区間［52.9，78.6］）であり，CR が 4 名，PR が 34 名であった．PD-L1 陰性の被験者 6 名の ORR（IRRC 判定）は 83.3%（5/6 名，95%信頼区間［35.9，99.6］）であり，CR の被験者は認められず，

PR が 5 名であった．PD-L1 判定不能の被験者 17 名の ORR（IRRC 判定）は 58.8%（10/17 名，95%信頼区間［32.9，81.6］）であり，CR が 3 名，PR が 7 名であった．以上の結果より，PD-L1 の発現状況にかかわらず，本薬の有効性が示唆された．

表 2.7.3.3-38　ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Baseline PD-L1 Status	Cohort B N = 80
SUBJECTS WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION >= 1%	57 (71.3)
BEST OVERALL RESPONSE:	
COMPLETE REMISSION (CR)	4 (5.0)
PARTIAL REMISSION (PR)	34 (42.5)
STABLE DISEASE (SD)	11 (13.8)
RELAPSED/PROGRESSIVE DISEASE (PD)	5 (6.3)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	3 (3.8)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	38/57 (66.7%)
(95% CI)	(52.9, 78.6)
SUBJECTS WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION < 1%	6 (7.5)
BEST OVERALL RESPONSE:	
COMPLETE REMISSION (CR)	0
PARTIAL REMISSION (PR)	5 (6.3)
STABLE DISEASE (SD)	1 (1.3)
RELAPSED/PROGRESSIVE DISEASE (PD)	0
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	5/6 (83.3%)
(95% CI)	(35.9, 99.6)
SUBJECTS WITHOUT PD-L1 QUANTIFIABLE AT BASELINE	17 (21.3)
BEST OVERALL RESPONSE:	
COMPLETE REMISSION (CR)	3 (3.8)
PARTIAL REMISSION (PR)	7 (8.8)
STABLE DISEASE (SD)	6 (7.5)
RELAPSED/PROGRESSIVE DISEASE (PD)	1 (1.3)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	10/17 (58.8%)
(95% CI)	(32.9, 81.6)

(1) CR+PR, 95% CI based on Clopper and Pearson method

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 11.1-1］

2.7.3.3.3.3　9p24.1 の変異と有効性との関連性

1）　9p24.1 の検査方法及び判定方法について

9p24.1 変異状況の評価は，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションを用いて Dana Farber Cancer Institute（DFCI）が実施した．本評価系では，FFPE された腫瘍組織検体中の Reed–Sternberg 細胞における 9p24.1 変異状況を評価した．9p24.1 変異状況は，9p24.1 の増幅，コピー数の増加又は多染色体性に分類した．9p24.1 の増幅を有する被験者は，コピー数の増加及び多染色体性の有無にかかわらず，増幅に分類した．9p24.1 の増幅を有さず，コピー数の増加を有する被験者は，多染色体性の有無にかかわらず，コピー数の増加に分類した．9p24.1 の増幅及びコピー数の増加のいずれも有さない被験者は，多染色体性に分類した．

2） 9p24.1 変異状況別の ORR

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

本試験では 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） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

DFCI で 9p24.1 の変異が測定可能であった 10 名のうち，9p24.1 の多染色体性を有する被験者 8 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 100%（8/8 名，95%信頼区間［63.1，100.0］），有さない被験者 2 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 50.0%（1/2 名，95%信頼区間［1.3，98.7］）であった．9p24.1 のコピー数の増加を有する被験者 6 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 100%（6/6 名，95%信頼区間［54.1，100.0］），有さない被験者 4 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 75.0%（3/4 名，95%信頼区間［19.4，99.4］）であった．9p24.1 の増幅を有する被験者 4 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 75.0%（3/4 名，95%信頼区間［19.4，99.4］），有さない被験者 6 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 100%（6/6 名，95%信頼区間［54.1，100.0］）であった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）を表 2.7.3.3-39 に示した．

9p24.1 の変異状況にかかわらず，ORR は類似していた．被験者数が少ないため結論づけることはできないが，ORR と 9p24.1 変異状況に明確な関連性は認められなかった．

表 2.7.3.3-39　ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：9p24.1 Quantifiable Subjects

	9p24.1 Quantifiable Subjects (N=45)	
9p24.1 Alteration Category	Subjects in the Category/Quantifiable Subjects (%)	Responders/All Subjects in the Category (ORR %)
Amplification	12/45 (27.7)	10/12 (83.3)
Copy Gain	26/45 (57.8)	17/26 (65.4)
Polysomy	7/45 (15.6)	5/7 (71.4)

9p24.1 alteration was categorized based on highest observed level of 9p24.1 alteration with amplification being the highest followed by copy gain and polysomy. When amplification was detected from at least 1 R-S cell, subjects were categorized as 'amplification' regardless of copy gain or polysomy. When no amplification was detected, but copy gain was identified from at least 1 R-S cell, subjects were categorized as 'copy gain' regardless of polysomy. When neither amplification nor copy gain were found in at least 1 R-S cell, subjects were categorized as 'polysomy.'

Summary is based on last pre-treatment record with an evaluable result.

Responders = CR+PR

Abbreviations: CR = complete remission; ORR = objective response rate; PR = partial remission; R-S = Reed-Sternberg.

Source: Table S.10.11B

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 11.2-1］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬はヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり，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 [4]．本薬の特性から，本薬が抗腫瘍効果を示すためには，PD-1 を占有することが必要な条件と考えられる．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（CA209003 試験）で検討した PD-1 占有の結果では，本薬 0.3 mg/kg 以上が投与された全被験者で本薬による血中 CD3 陽性細胞の PD-1 占有が認められている [5]

腫瘍組織内に浸潤した T 細胞における PD-1 占有については検討できていないが，本結果より本薬の抗腫瘍効果は 0.3 mg/kg 以上の投与量で期待できると考えた．

再発又は難治性の cHL に対する本薬の用法・用量は，ASCT 施行歴のある cHL を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）及び再発又は難治性の HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）における有効性及び安全性の結果から，3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与と設定した．以下にその詳細を説明する．

海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）の用法・用量は，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（CA209003 試験）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のカットオフデータ及び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）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のカットオフデータの結果を踏まえて設定した．海外第 I 相試験（CA209003 試験）では，悪性腫瘍患者（固形がん）を対象に 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週

間間隔の反復静脈内投与を行い，10 mg/kg までの用量について忍容性が確認された．安全性の結果では，本薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現率が，0.1～3 mg/kg 群より 10 mg/kg 群で高い傾向が認められた．海外第 I 相試験（CA209039 試験）では，造血器腫瘍患者を対象に 1 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行い，いずれの用量においても忍容性が確認された．安全性の結果では，肺臓炎の発現頻度が他試験での本薬単剤投与時よりわずかに高かったものの，造血器腫瘍患者における安全性プロファイルは，固形がん患者で認められた安全性プロファイルと比較して大きな差異は認められなかった．海外第 I 相試験（CA209039 試験）では 23 名の cHL 患者が登録され，すべての被験者に本薬 3.0 mg/kg の用量で 2 週間間隔で投与された．cHL 患者における安全性プロファイルは，造血器腫瘍患者全体の安全性プロファイルと比較して大きな差異は認められなかった．有効性の結果では，実施医療機関の医師によって 23 名中 20 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間［66.4，97.2］）であった．

以上の安全性及び有効性の結果を踏まえ，海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）では，用法・用量として 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した．

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の用法・用量は，進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第 I 相試験（CA209001 試験）の結果から，日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異がないことが確認されていたこと，並びに前述の海外第 I 相試験（CA209003 試験）及び海外第 I 相試験（CA209039 試験）における試験成績を踏まえ，海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）と同一の用法・用量を設定した．国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）では，日本人悪性腫瘍（固形がん）患者を対象に 1～20 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った結果，20 mg/kg までの用量について忍容性が確認されており，更に前述のとおり海外第 I 相試験（CA209003 試験）では 10 mg/kg まで，海外第 I 相試験（CA209039 試験）では 3 mg/kg までの用量について忍容性が確認されている．国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び国内第 I 相試験（CA209003 試験）の結果から，日本人悪性腫瘍（固形がん）患者及び非日本人悪性腫瘍（固形がん）患者の安全性プロファイルについて，明確な差異は認められていない．有効性の結果では，海外第 I 相試験（CA209039 試験）における cHL 患者に対する ORR（実施医療機関の医師判定）は 87.0%（95%信頼区間［66.4，97.2］）であった．日本人及び非日本人における本薬の薬物動態について，国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第 I 相試験（CA209001 試験）で得られた日本人と非日本人の薬物動態を比較した結果，両者の AUC と Cmax の分布は重なっており，大きな差異は認められなかった．また，日本人及び非日本

人における T1/2 の平均値はそれぞれ 13～21 日及び 17～25 日と同程度であったことから，日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であると判断した．

以上より，日本人の cHL 患者でも 3 mg/kg，2 週間間隔の反復静脈内投与の忍容性は得られ，また有効性が期待できると考え，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）では，海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）と同一の用法・用量である 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した．

有効性の結果は，ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験における有効性の結果を 2.7.3 臨床的有効性に示しており，本薬 3 mg/kg の 2 週間間隔投与は再発又は難治性の cHL に対して有効であると考えた．

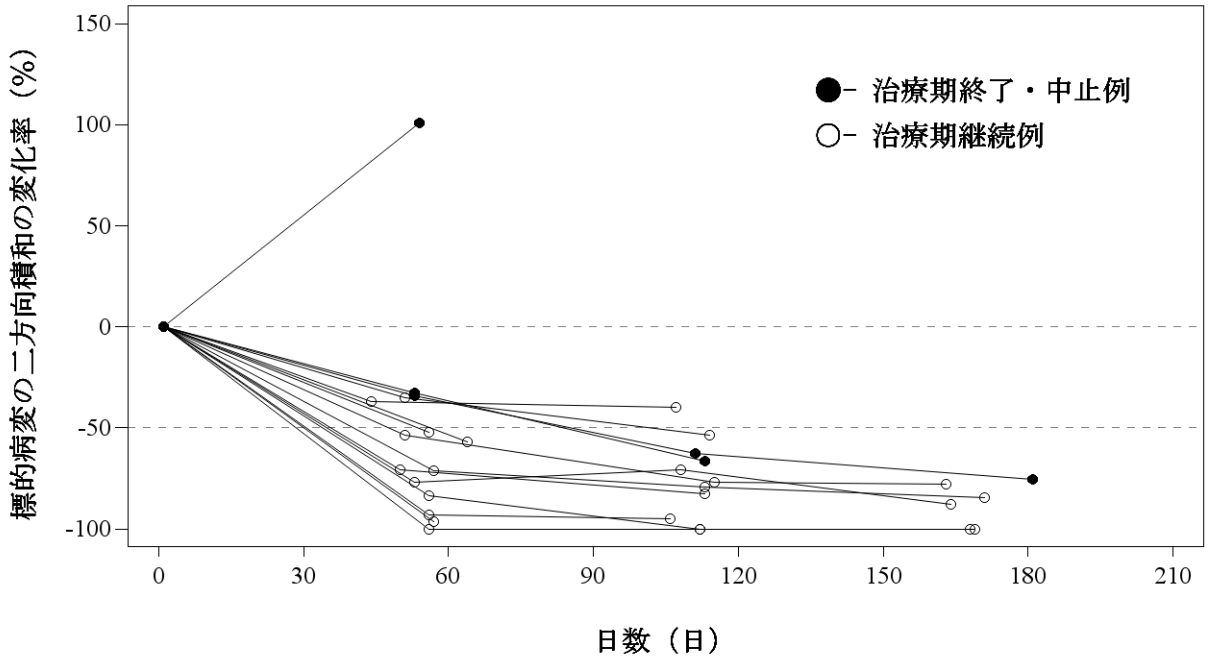
以上の結果から，再発又は難治性の cHL に対する本薬の用法・用量を「通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．」と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

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）における標的病変の二方向積和の変化率の推移を図 2.7.3.5-1～図 2.7.3.5-5 に示した．日本人及び非日本人のいずれにおいても，CR 又は PR の被験者の多くは腫瘍が縮小した状態が持続する傾向が認められた．以上の結果から，本薬の持続的な有効性が示された．

本薬の有効性の評価項目には，OS，PFS，奏効期間など，イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しているが，これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した．

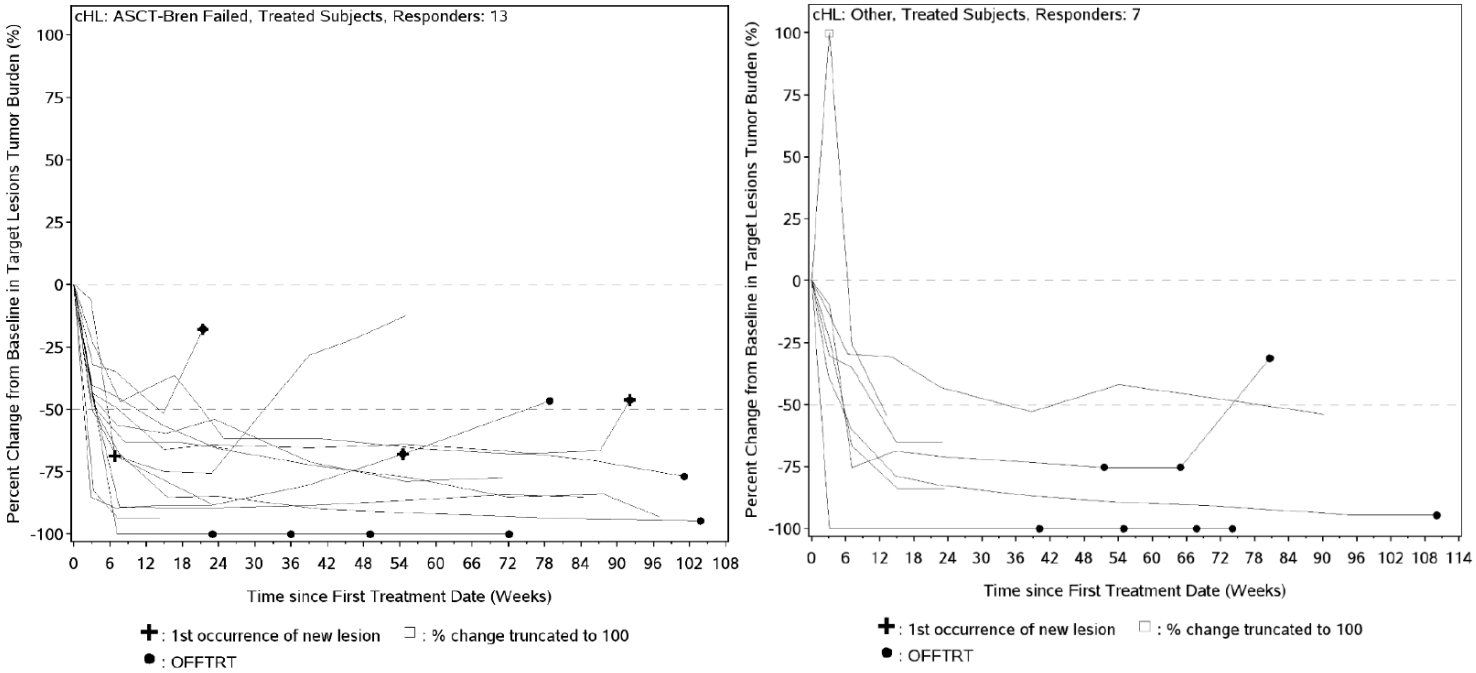
図 2.7.3.5-1　標的病変の二方向積和の変化率の推移（中央判定）（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 11.4.1.2-5］

図 2.7.3.5-2　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209039 試験）

解析対象集団：Responders All Treated cHL Subjects



Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a protocol defined criteria response.

Assessments are per investigator assessment using protocol defined criteria.

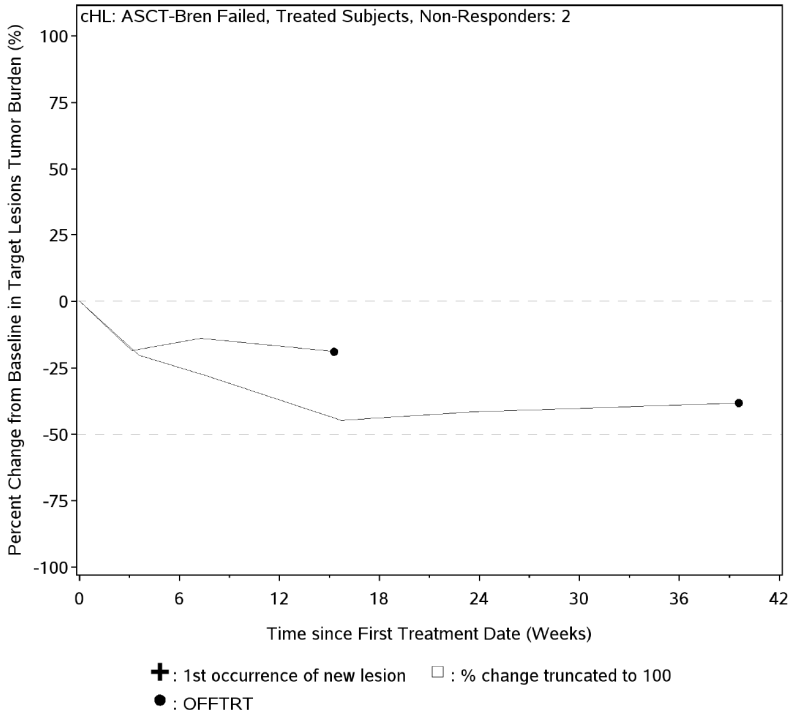
Subject CA209039-1-41 and Subject CA209039-9-29 had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving objective response.

Source: Figure S.5.1D

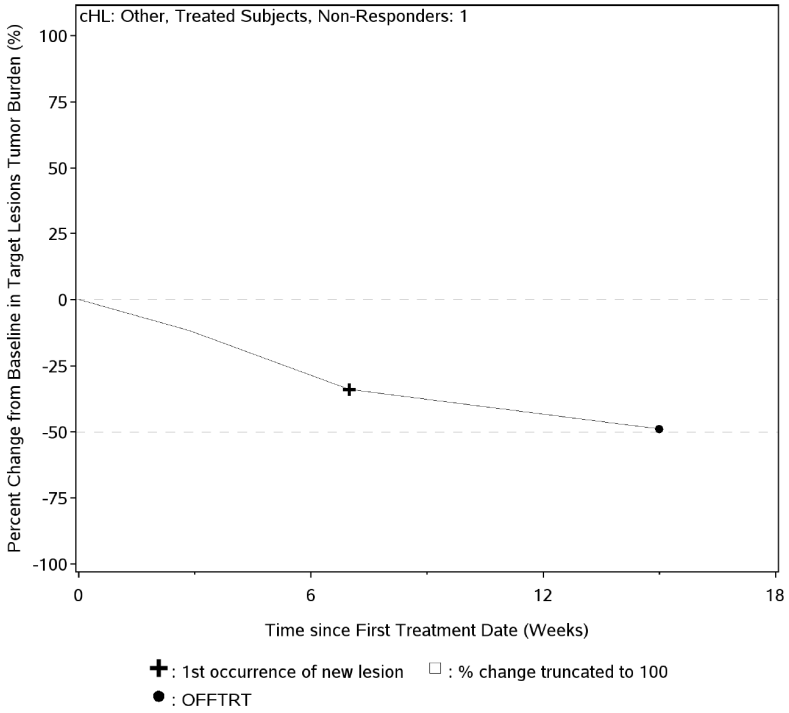
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.2.1-3］

図 2.7.3.5-3　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209039 試験）

解析対象集団：Non-Responders All Treated cHL Subjects



Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a protocol defined criteria response.
Assessments are per investigator assessment using protocol defined criteria.
1-41 and 9-29 had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving objective response.

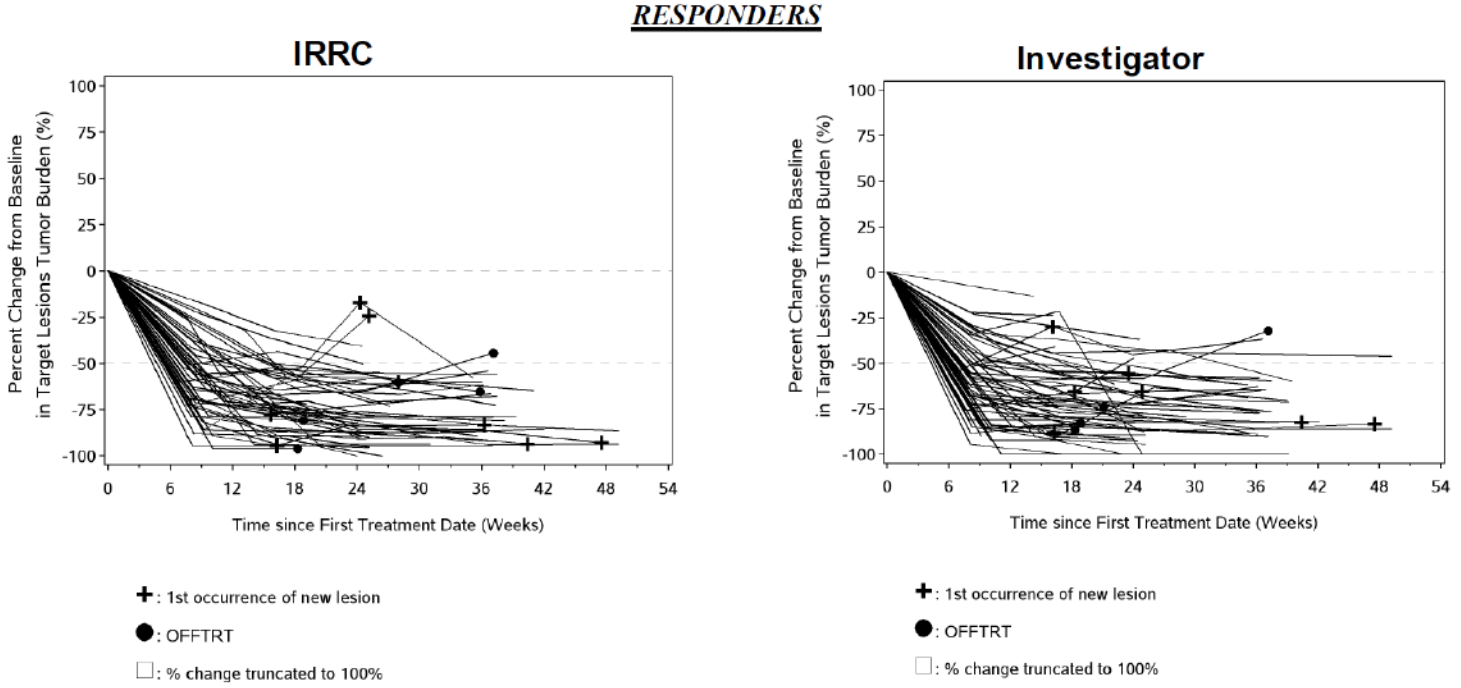


Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a protocol defined criteria response.
Assessments are per investigator assessment using protocol defined criteria.
1-41 and 9-29 had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving objective response.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure S.5.1D］

図 2.7.3.5-4　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Response Evaluable Subjects



Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.
Assessments are per IRRC using 2007 IWG criteria.
Program Source: [redacted]
Program Name: [redacted] 06:37:24

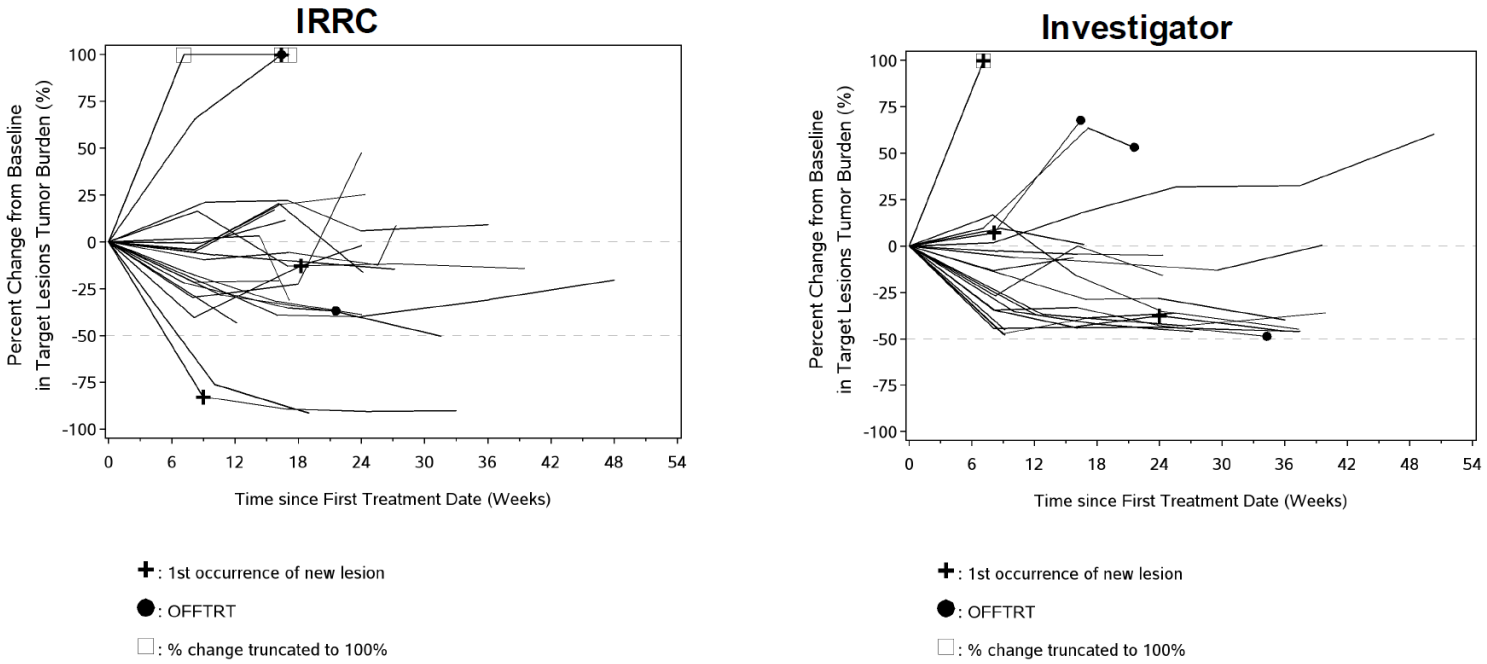
Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.
Assessments are per Investigator using 2007 IWG criteria.
Program Source: [redacted]
Program Name: [redacted] 06:37:20

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 7.4-3］

図 2.7.3.5-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Response Evaluable Subjects

NON-RESPONDERS



Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.
Assessments are per IRRC using 2007 IWG criteria.

Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.
Assessments are per Investigator using 2007 IWG criteria.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 7.4-3］