2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 123
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 133
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 133
2.7.4.6 市販後データ 137
2.7.4.7 付録 139

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 9
表 2.7.4.1-2 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験） 11
表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露及び投与状況（CA209039 試験） 13
表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露及び投与状況（CA209205 試験） 16
表 2.7.4.1-5 治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験） 21
表 2.7.4.1-6 治験の中止・脱落理由（ONO-4538-15 試験） 23
表 2.7.4.1-7 治療期を終了した被験者の理由（CA209039 試験） 25
表 2.7.4.1-8 治療期を終了した被験者の理由（CA209205 試験） 27
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-4538-15 試験） 29
表 2.7.4.2-2 発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験） 30
表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209039 試験） 31
表 2.7.4.2-4 cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験） 32
表 2.7.4.2-5 cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験） 35
表 2.7.4.2-6 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209205 試験） 37
表 2.7.4.2-7 cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験） 38
表 2.7.4.2-8 死亡（CA209039 試験） 41
表 2.7.4.2-9 死亡に至った有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験） 42
表 2.7.4.2-10 死亡（CA209205 試験） 44

表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....45
表 2.7.4.2-12　治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死亡理由及び死亡に至った有害事象の内訳（CA209205 試験）.....46
表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）.....47
表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....49
表 2.7.4.2-15　重篤な副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....51
表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....53
表 2.7.4.2-17　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）.....58
表 2.7.4.2-18　投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....60
表 2.7.4.2-19　投与中止に至った副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....61
表 2.7.4.2-20　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....63
表 2.7.4.2-21　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）.....66
表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....68
表 2.7.4.2-23　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）.....77
表 2.7.4.2-24　内分泌障害の留意すべき有害事象（CA209039 試験）.....79
表 2.7.4.2-25　内分泌障害の留意すべき副作用（CA209039 試験）.....80
表 2.7.4.2-26　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....82
表 2.7.4.2-27　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）.....84
表 2.7.4.2-28　胃腸毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）.....86
表 2.7.4.2-29　胃腸毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）.....87
表 2.7.4.2-30　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....89
表 2.7.4.2-31　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）.....91
表 2.7.4.2-32　肝毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）.....93
表 2.7.4.2-33　肝毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）.....94
表 2.7.4.2-34　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....97
表 2.7.4.2-35　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）.....99
表 2.7.4.2-36　肺毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）.....101
表 2.7.4.2-37　肺毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）.....102

表 2.7.4.2-38　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 104
表 2.7.4.2-39　腎毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）..... 106
表 2.7.4.2-40　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 108
表 2.7.4.2-41　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）..... 110
表 2.7.4.2-42　皮膚毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）..... 112
表 2.7.4.2-43　皮膚毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）..... 113
表 2.7.4.2-44　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 115
表 2.7.4.2-45　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）..... 117
表 2.7.4.2-46　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象（CA209039 試験）..... 119
表 2.7.4.2-47　過敏症／注入反応の留意すべき副作用（CA209039 試験）..... 120
表 2.7.4.2-48　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 122
表 2.7.4.3-1　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）..... 125
表 2.7.4.3-2　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）..... 126
表 2.7.4.3-3　甲状腺機能異常の発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 128
表 2.7.4.3-4　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）..... 130
表 2.7.4.3-5　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）..... 132
表 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）..... 139
表 2.7.4.7-2　人口統計学的特性の要約（CA209039 試験）..... 147
表 2.7.4.7-3　疾患特性の要約（CA209039 試験）..... 148
表 2.7.4.7-4　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）..... 149
表 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（CA209205 試験）..... 150
表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 153
表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 161
表 2.7.4.7-8　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 171
表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）..... 175
表 2.7.4.7-10　死亡例の一覧表（CA209039 試験）..... 197
表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）..... 200
表 2.7.4.7-12　重篤な有害事象の一覧表（ONO-4538-15 試験）..... 205
表 2.7.4.7-13　重篤な有害事象の一覧表（CA209039 試験）..... 206
表 2.7.4.7-14　重篤な有害事象の一覧表（CA209205 試験）..... 213

表 2.7.4.7-15　投与中止に至った有害事象の一覧表（ONO-4538-15 試験）.....251
表 2.7.4.7-16　投与中止に至った有害事象の一覧表（CA209039 試験）.....252
表 2.7.4.7-17　投与中止に至った有害事象の一覧表（CA209205 試験）.....253
表 2.7.4.7-18　休薬に至った有害事象の一覧表（ONO-4538-15 試験）.....258
表 2.7.4.7-19　休薬に至った有害事象の一覧表（CA209205 試験）.....259
表 2.7.4.7-20　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 vs 02，05，06，08 試験併合）.....298
表 2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義.....318
表 2.7.4.7-22　内分泌障害の休薬に至った留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....322
表 2.7.4.7-23　胃腸毒性の休薬に至った留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）.....323
表 2.7.4.7-24　胃腸毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....324
表 2.7.4.7-25　胃腸毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....325
表 2.7.4.7-26　肝毒性の留意すべき重篤な有害事象（CA209039 試験）.....326
表 2.7.4.7-27　肝毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....327
表 2.7.4.7-28　肝毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....328
表 2.7.4.7-29　肝毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....329
表 2.7.4.7-30　肺毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....330
表 2.7.4.7-31　肺毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....331
表 2.7.4.7-32　肺毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....332
表 2.7.4.7-33　腎毒性の留意すべき重篤な有害事象（CA209039 試験）.....333
表 2.7.4.7-34　腎毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....334
表 2.7.4.7-35　腎毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....335
表 2.7.4.7-36　皮膚毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用（CA209205 試験）.....336

表 2.7.4.7-37　皮膚毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 337
表 2.7.4.7-38　過敏症／注入反応の留意すべき重篤な有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 338
表 2.7.4.7-39　過敏症／注入反応の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用（CA209205 試験）..... 339
表 2.7.4.7-40　臨床検査のベースラインからの変動の要約（ONO-4538-15 試験）..... 340
表 2.7.4.7-41　血液学的検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（CA209039 試験）..... 353
表 2.7.4.7-42　血液学的検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（CA209205 試験）..... 354
表 2.7.4.7-43　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（CA209039 試験）..... 355
表 2.7.4.7-44　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（CA209205 試験）..... 356
表 2.7.4.7-45　クレアチニンのベースラインからの変動の要約（国際単位）（CA209205 試験）..... 357
表 2.7.4.7-46　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 358
表 2.7.4.7-47　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 366
表 2.7.4.7-48　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 374
表 2.7.4.7-49　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 382
表 2.7.4.7-50　抗 ONO-4538 抗体を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 390
表 2.7.4.7-51　抗 ONO-4538 抗体を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 398
表 2.7.4.7-52　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 406
表 2.7.4.7-53　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 417

表 2.7.4.7-54　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....429
表 2.7.4.7-55　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....473
表 2.7.4.7-56　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....517
表 2.7.4.7-57　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）.....539
表 2.7.4.7-58　副作用の一覧（市販後）.....561

図

図 2.7.4.1-1　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）.....14
図 2.7.4.1-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）.....17

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASCT	自家造血幹細胞移植
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
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
BUN	血中尿素窒素
cHL	古典的ホジキンリンパ腫
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクローム P450
DLT	用量制限毒性
ECOG	米国東海岸がん臨床研究グループ
HL	ホジキンリンパ腫
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LLN	基準範囲下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NCI	米国国立がん研究所
NE	評価不能
PBRER	定期ベネフィット・リスク評価報告
PD	進行
PT	基本語
Q2W	2 週間間隔投与
SAF	Safety Set
SD	安定
SOC	器官別大分類
SpO2	経皮的酸素飽和度
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	基準範囲上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

ニボルマブ（以下，本薬）の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者における安全性は，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.

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

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

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

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

b）cHL 患者が 16 名，非 HL 患者が 1 名であった.

c）CA209039 試験の単剤療法群で本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与された cHL 患者を安全性評価の対象とした（本試験の HL 患者において本薬 1 mg/kg を投与された患者はいなかった．本試験の HL 患者はすべて cHL であった）.

d）コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C：ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者を安全性評価の対象とした.

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

安全性の評価対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とした.

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，胸部 X 線及び Performance Status（ECOG）とした.

有害事象名は，特に断りのない限り，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1J に従い基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，

米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳を用いて判定した．

治験薬との因果関係は，2 段階［1．否定できる：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がない，2．否定できない：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がある．合理的な可能性とは，確実性の大小にかかわらず，治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることをさす］で判定することとした．有害事象の集計期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までとした．

2） 海外第 I 相試験（CA209039 試験）

安全性の評価対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，経皮的酸素飽和度（SpO2），体重，12 誘導心電図，胸部 X 線及び Performance Status（ECOG）とした．

有害事象名は，特に断りのない限り，MedDRA ver 18.0 に従い PT に読み替え，SOC による分類を行った．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない）で判定することとした．有害事象の集計期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内とした．

3） 海外第 II 相試験（CA209205 試験）

安全性の評価は，海外第 I 相試験（CA209039 試験）と同様の方法で行った．有害事象の集計期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日及び 100 日以内とした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1） 国内第 II 相試験（ONO-4538-15 試験）

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した．

本薬を投与された被験者 17 名の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 9（4～14）回であった．投与期間の中央値（最小値～最大値）は 121（43～183）日であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26.78（11.9～42.6）mg/kg であった．相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 98.59（78.7～103.5）%であった．

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
投与回数（回）		
<8		6 (35.3)
8 - <12		6 (35.3)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		8.8 ± 3.4
中央値		9.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14
投与期間（日）[a)]		
<90		5 (29.4)
90 - <150		7 (41.2)
>=150		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		113.5 ± 47.4
中央値		121.0
最小値 ～ 最大値		43 ～ 183
サイクル数[b)]		
<8		5 (29.4)
8 - <12		7 (41.2)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		9.2 ± 3.3
中央値		10.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14

a）投与期間（日）＝「治験薬最終投与日」－「治験薬投与開始日」＋1
b）サイクル数は移行したサイクル数とし，サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とする．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.3-1］

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
総投与量（mg/kg）[c)]		
<24		8 (47.1)
24 - <36		5 (29.4)
>=36		4 (23.5)
平均値 ± 標準偏差		26.37 ± 10.43
中央値		26.78
最小値 ～ 最大値		11.9 ～ 42.6
相対用量強度（%）[d)]		
<50		0 (0.0)
50 - <70		0 (0.0)
70 - <90		2 (11.8)
90 - <110		15 (88.2)
>=110		0 (0.0)
平均値 ± 標準偏差		96.92 ± 5.98
中央値		98.59
最小値 ～ 最大値		78.7 ～ 103.5

c）総投与量（mg/kg）は，各時点の投与量の総和とする．
各時点の投与量（mg/kg）＝「実投与量（mg）」／「直前の体重（kg）」
d）相対用量強度（%）＝「総投与量（mg/kg）」／「｛最終投与日－初回投与日＋14（日）｝×3（mg/kg）／14（日）」×100
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.3-1］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-3 に，治験薬が投与された被験者の治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-1 に示した．

本薬を投与された被験者 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］の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 18（6～48）回であった．投与期間の中央値は 8.18 カ月（95%信頼区間［5.29，15.87］）であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 53.97（18.0～137.8）mg/kg であった．相対用量強度は被験者の大部分（78.3%）で 90%以上であった．

表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露及び投与状況（CA209039 試験）

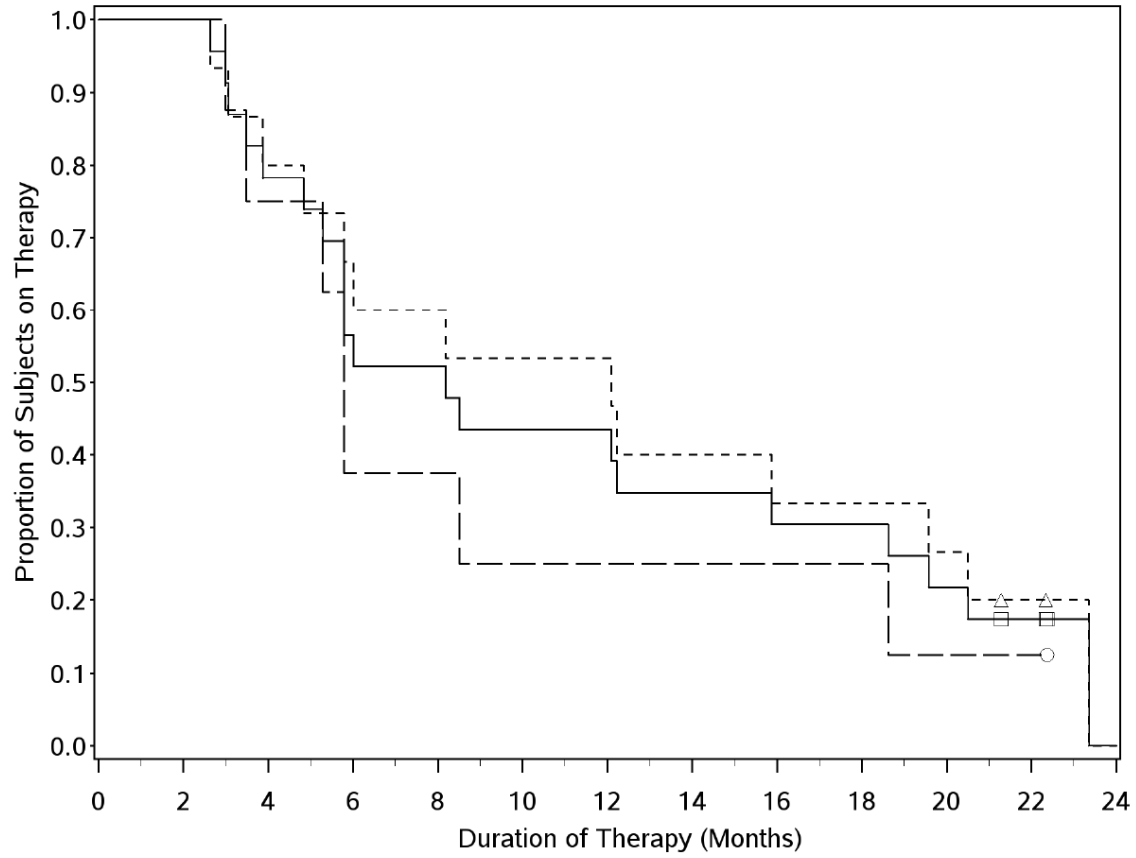
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT Bren-Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	25.3 (15.64)	19.3 (14.27)	23.2 (15.13)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (6 - 48)	13.0 (7 - 47)	18.0 (6 - 48)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)			
MEAN (SD)	75.07 (46.130)	56.83 (41.230)	68.72 (44.428)
MEDIAN (MIN - MAX)	68.70 (18.0 - 137.8)	39.00 (21.0 - 136.8)	53.97 (18.0 - 137.8)
RELATIVE DOSE INTENSITY			
>= 110%	0	0	0
90% TO < 110%	11 (73.3)	7 (87.5)	18 (78.3)
70% TO < 90%	4 (26.7)	1 (12.5)	5 (21.7)
50% TO < 70%	0	0	0
< 50%	0	0	0

Source: Table S.4.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 6.1-1］

図 2.7.4.1-1　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Number of Subjects at Risk

cHL: ASCT-Bren Failed	15	15	12	10	9	8	8	6	5	5	4	2	0
cHL: Other	8	8	6	3	3	2	2	2	2	2	1	1	0
cHL: All	23	23	18	13	12	10	10	8	7	7	5	3	0

- - △ - - cHL: ASCT-Bren Failed (events : 13/15), median and 95% CI : 12.09 (3.88, 19.58)
—○— cHL: Other (events : 7/8), median and 95% CI : 5.78 (2.99, 18.63)
—□— cHL: All (events : 20/23), median and 95% CI : 8.18 (5.29, 15.87)

Symbols represent censored observations.
Source: Figure S.4.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 6.1-1］

3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-4 に，治験薬が投与された被験者の治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-2 に示した．

本薬を投与された被験者 240 名の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 10（1～25）回であり，コホート別ではコホート A が 11（1～24）回，コホート B が 17（3～25）回及びコ

ホート C が 6（1～14）回であった．投与期間はすべてのコホートで中央値に到達しなかった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 29.68（2.9～75.8）mg/kg であり，コホート別ではコホート A が 31.02（3.0～73.6）mg/kg，コホート B が 50.88（9.0～75.8）mg/kg 及びコホート C が 17.99（2.9～40.9）mg/kg であった．相対用量強度は被験者の大部分（82.9%）で 90%以上であった．

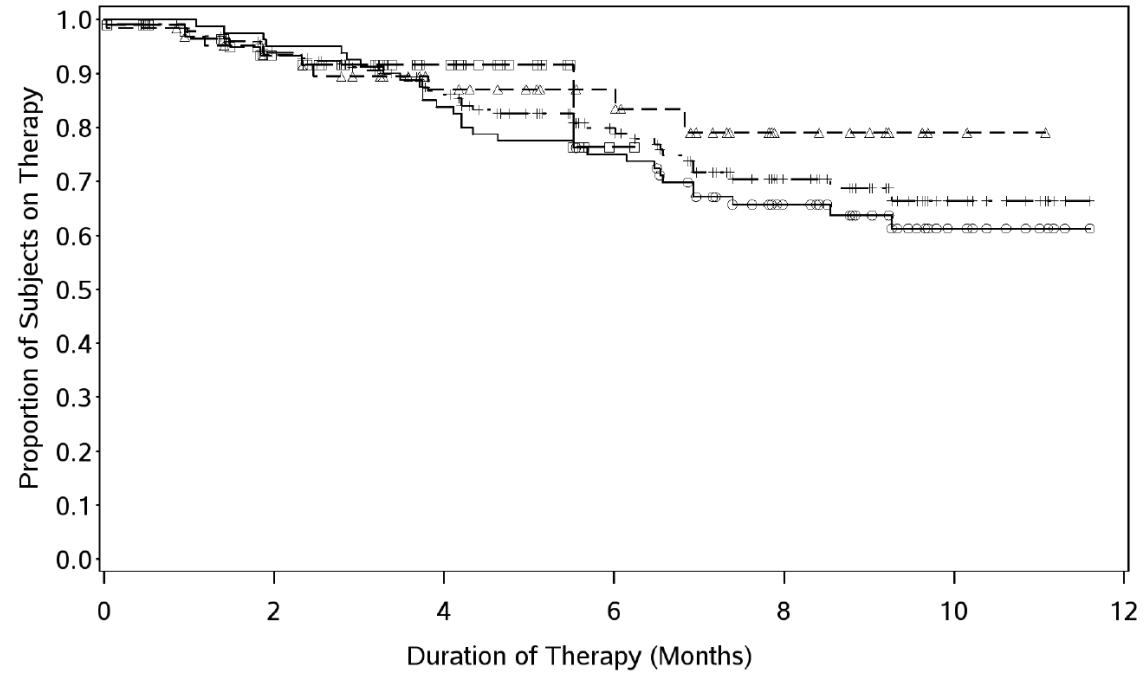
表 2.7.4.1-4　治験薬の曝露及び投与状況（CA209205 試験）

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
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	11.1 (5.97)	16.1 (5.82)	6.4 (3.66)	10.9 (6.57)
MEDIAN (MIN - MAX)	11.0 (1 - 24)	17.0 (3 - 25)	6.0 (1 - 14)	10.0 (1 - 25)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	32.84 (17.601)	47.91 (17.295)	18.97 (10.785)	32.26 (19.487)
MEDIAN (MIN - MAX)	31.02 (3.0 - 73.6)	50.88 (9.0 - 75.8)	17.99 (2.9 - 40.9)	29.68 (2.9 - 75.8)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	1 (1.6)	0	0	1 (0.4)
90% TO < 110%	54 (85.7)	61 (76.3)	83 (85.6)	198 (82.5)
70% TO < 90%	6 (9.5)	16 (20.0)	12 (12.4)	34 (14.2)
50% TO < 70%	2 (3.2)	3 (3.8)	2 (2.1)	7 (2.9)
< 50%	0	0	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 6.1-1］

図 2.7.4.1-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects



Number of Subjects at Risk

Cohort A						
63	48	36	24	9	2	0
Cohort B						
80	76	67	59	39	15	0
Cohort C						
97	54	25	1	0	0	0
Cohort A+B+C						
240	178	128	84	48	17	0

Cohort A (events: 9/63), median and 95% CI: N.A.
Cohort B (events: 29/80), median and 95% CI: N.A. (9.26, N.A.)
Cohort C (events: 7/97), median and 95% CI: N.A. (5.52, N.A.)
Cohort A+B+C (events: 45/240), median and 95% CI: N.A.

Symbols represent censored observations.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 6.1-1］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.4.7-1 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．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.7-2 に，疾患特性の要約を表 2.7.4.7-3 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 2.7.4.7-4 に示した．

cHL 患者 23 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．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.4.7-5 に示した．

全コホート（コホート A＋B＋C）の被験者 240 名について，年齢の中央値（最小値～最大値）は 34（18～72）歳であり，65 歳以上の被験者は 7 名（2.9%）であった．性別は男性

が 141 名（58.8%），女性が 99 名（41.3%）であった．Performance Status（ECOG）は 0 が 131 名（54.6%），1 が 109 名（45.4%）であった．人種は大部分が白人（208 名，86.7%）であった．

登録時の病期は 136 名（56.7%）がⅣ期であり，初回診断時に 139 名（53.8%）が B 症状を有していた．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 99 名（41.3%）及び 18 名（7.5%）であった．初回診断から本薬投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 4.43（1.0～30.8）年であり，直近の移植から本薬投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.02（0.2～19.0）年であった．

コホート間の人口統計学的特性及び観察基準値は全体的に類似していたが，登録時の病期がⅣ期の被験者数の割合は，コホート B 及び C と比べてコホート A で低かった［コホート A：38.1%（24 名），コホート B：67.5%（54 名），コホート C：59.8%（58 名）］．また，初回診断から本薬投与開始までの期間及び直近の移植から本薬投与開始までの期間の中央値は，コホート A 及び C と比べてコホート B で長かった（初回診断から本薬投与開始までの期間：コホート B：6.15 年，コホート A：3.02 年，コホート C：3.41 年，直近の移植から本薬投与開始までの期間：コホート B：3.37 年，コホート A：1.03 年，コホート C：1.70 年）．

2.7.4.1.4 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 2.7.4.1-5 に，治験の中止・脱落理由を表 2.7.4.1-6 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進行（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 2.7.4.1-5　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 2.7.4.1-5　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 2.7.4.1-6　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 2.7.4.1-7 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（完全寛解の達成又は 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 2.7.4.1-7　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 2.7.4.1-8 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．大部分の被験者（195/240 名，81.3%）は治療期を継続中であった［コホート A：54/63 名（85.7%），コホート B：51/80 名（63.8%），コホート C：90/97 名（92.8%）］．治療期を終了した主な理由は「疾患進行」が 20 名，「治験薬の毒性」及び「その他」が各 10 名であった.

表 2.7.4.1-8　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］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-1 に示した.

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

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

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

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

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

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：SAF

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

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

発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

比較的発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，発熱 41.2%（7/17 名），そう痒症 29.4%（5/17 名）並びに頭痛及び発疹が各 23.5%（4/17 名）であった.

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

表 2.7.4.2-2　発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538-15	
	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
N	17	17
発熱	7 (41.2)	7 (41.2)
そう痒症	5 (29.4)	5 (29.4)
頭痛	4 (23.5)	1 (5.9)
発疹	4 (23.5)	4 (23.5)
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	3 (17.6)
背部痛	2 (11.8)	
ざ瘡様皮膚炎	2 (11.8)	1 (5.9)
疲労	2 (11.8)	2 (11.8)
倦怠感	2 (11.8)	2 (11.8)
筋肉痛	2 (11.8)	2 (11.8)
浮腫	2 (11.8)	
上気道の炎症	2 (11.8)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.2.3.3-1］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-3 に示した．

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

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

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

休薬に至った有害事象及び副作用はいずれも認められなかった．

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

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

cHL 患者全体で，発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示した．

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

比較的発現頻度が高かった副作用（15%以上）は，血小板減少症 21.7%（5/23 名）及び発疹 17.4%（4/23 名）であった．

表 2.7.4.2-4　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	15 (100.0)	7 (46.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	23 (100.0)	13 (56.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (93.3)	1 (6.7)		5 (62.5)	1 (12.5)		19 (82.6)	2 (8.7)	
疲労	7 (46.7)	1 (6.7)		5 (62.5)			12 (52.2)	1 (4.3)	
発熱	8 (53.3)			3 (37.5)			11 (47.8)		
悪寒	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (93.3)	1 (6.7)		4 (50.0)	1 (12.5)		18 (78.3)	2 (8.7)	
咳嗽	11 (73.3)			3 (37.5)			14 (60.9)		
鼻閉	5 (33.3)			1 (12.5)			6 (26.1)		
肺臓炎	2 (13.3)			1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	
上気道咳症候群	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
胃腸障害	9 (60.0)	2 (13.3)		7 (87.5)	2 (25.0)		16 (69.6)	4 (17.4)	
下痢	7 (46.7)	1 (6.7)		4 (50.0)			11 (47.8)	1 (4.3)	
悪心	3 (20.0)			4 (50.0)			7 (30.4)		
嘔吐	3 (20.0)			4 (50.0)			7 (30.4)		
便秘	2 (13.3)			2 (25.0)			4 (17.4)		
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	2 (13.3)		6 (75.0)	1 (12.5)		16 (69.6)	3 (13.0)	
上気道感染	4 (26.7)			2 (25.0)			6 (26.1)		
副鼻腔炎	3 (20.0)						3 (13.0)		
尿路感染				3 (37.5)			3 (13.0)		
皮膚および皮下組織障害	11 (73.3)			5 (62.5)			16 (69.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1 を改変］

表 2.7.4.2-4　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発疹	6 (40.0)			4 (50.0)			10 (43.5)		
そう痒症	6 (40.0)			3 (37.5)			9 (39.1)		
皮膚乾燥	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
脱毛症	3 (20.0)						3 (13.0)		
多汗症	3 (20.0)						3 (13.0)		
血液およびリンパ系障害	8 (53.3)	3 (20.0)		7 (87.5)	4 (50.0)		15 (65.2)	7 (30.4)	
血小板減少症	7 (46.7)	3 (20.0)		2 (25.0)	1 (12.5)		9 (39.1)	4 (17.4)	
リンパ球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		3 (37.5)	2 (25.0)		5 (21.7)	3 (13.0)	
貧血	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
白血球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		2 (25.0)	1 (12.5)		4 (17.4)	2 (8.7)	
好中球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	2 (8.7)	
臨床検査	9 (60.0)	2 (13.3)		6 (75.0)	1 (12.5)		15 (65.2)	3 (13.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			3 (37.5)			5 (21.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			2 (25.0)			4 (17.4)		
リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)		2 (25.0)			4 (17.4)	1 (4.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
代謝および栄養障害	7 (46.7)			7 (87.5)	2 (25.0)		14 (60.9)	2 (8.7)	
高血糖	5 (33.3)			4 (50.0)			9 (39.1)		
低カリウム血症	1 (6.7)			4 (50.0)	2 (25.0)		5 (21.7)	2 (8.7)	
低カルシウム血症	3 (20.0)			1 (12.5)	1 (12.5)		4 (17.4)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた.

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1 を改変］

表 2.7.4.2-4　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
低リン酸血症	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
高尿酸血症	3 (20.0)						3 (13.0)		
筋骨格系および結合組織障害	9 (60.0)			3 (37.5)	1 (12.5)		12 (52.2)	1 (4.3)	
背部痛	3 (20.0)			2 (25.0)	1 (12.5)		5 (21.7)	1 (4.3)	
関節痛	4 (26.7)						4 (17.4)		
筋痙縮	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
筋肉痛	3 (20.0)						3 (13.0)		
神経系障害	8 (53.3)			2 (25.0)			10 (43.5)		
頭痛	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
末梢性ニューロパチー	5 (33.3)						5 (21.7)		
内分泌障害	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
甲状腺機能低下症	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
精神障害	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
不眠症	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1 を改変］

表 2.7.4.2-5　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	13 (86.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	19 (82.6)	5 (21.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	5 (33.3)	1 (6.7)		4 (50.0)	2 (25.0)		9 (39.1)	3 (13.0)	
血小板減少症	5 (33.3)	1 (6.7)					5 (21.7)	1 (4.3)	
リンパ球減少症				3 (37.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	
胃腸障害	6 (40.0)	1 (6.7)		3 (37.5)	1 (12.5)		9 (39.1)	2 (8.7)	
下痢	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
悪心	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)			2 (25.0)			8 (34.8)		
疲労	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
発熱	3 (20.0)						3 (13.0)		
臨床検査	4 (26.7)	1 (6.7)		2 (25.0)			6 (26.1)	1 (4.3)	
リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)		1 (12.5)			3 (13.0)	1 (4.3)	
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)			2 (25.0)			6 (26.1)		
発疹	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
そう痒症	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1 を改変］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-6 に示した.

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

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

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

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

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

表 2.7.4.2-6　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．

cHL 患者全体で，比較的発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，疲労 25.8%（62/240 名），発熱 22.1%（53/240 名）及び下痢 20.8%（50/240 名）であった．比較的発現頻度が高かった副作用（15%以上）は，疲労 16.3%（39/240 名）であった．

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

表 2.7.4.2-7　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	79 (98.8)	32 (40.0)	1 (1.3)	72 (90.0)	20 (25.0)	1 (1.3)	223 (92.9)	66 (27.5)	3 (1.3)	169 (70.4)	37 (15.4)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (63.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	32 (40.0)		1 (1.3)	122 (50.8)	5 (2.1)	1 (0.4)	66 (27.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
疲労	29 (36.3)			20 (25.0)			62 (25.8)	2 (0.8)		39 (16.3)	1 (0.4)	
発熱	25 (31.3)	1 (1.3)		11 (13.8)			53 (22.1)	2 (0.8)		21 (8.8)		
胃腸障害	48 (60.0)	3 (3.8)		30 (37.5)	2 (2.5)		112 (46.7)	8 (3.3)		67 (27.9)	4 (1.7)	
下痢	21 (26.3)			8 (10.0)			50 (20.8)	1 (0.4)		26 (10.8)	1 (0.4)	
悪心	19 (23.8)			10 (12.5)			38 (15.8)			26 (10.8)		
嘔吐	13 (16.3)	1 (1.3)		6 (7.5)			34 (14.2)	2 (0.8)		18 (7.5)	1 (0.4)	
便秘	12 (15.0)			5 (6.3)			21 (8.8)	1 (0.4)		8 (3.3)		
腹痛	9 (11.3)	2 (2.5)		6 (7.5)	2 (2.5)		17 (7.1)	2 (0.8)		11 (4.6)	2 (0.8)	
感染症および寄生虫症	53 (66.3)	6 (7.5)		10 (12.5)	1 (1.3)		102 (42.5)	12 (5.0)	1 (0.4)	16 (6.7)	3 (1.3)	1 (0.4)
上気道感染	19 (23.8)	1 (1.3)					29 (12.1)	1 (0.4)				
鼻咽頭炎	16 (20.0)						27 (11.3)					
気管支肺炎	9 (11.3)						11 (4.6)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (48.8)	3 (3.8)		12 (15.0)	1 (1.3)		88 (36.7)	5 (2.1)	1 (0.4)	30 (12.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
咳嗽	22 (27.5)			3 (3.8)			41 (17.1)			8 (3.3)		
呼吸困難	10 (12.5)	2 (2.5)		3 (3.8)	1 (1.3)		18 (7.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	38 (47.5)	3 (3.8)		23 (28.8)	2 (2.5)		79 (32.9)	5 (2.1)		48 (20.0)	3 (1.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.5.1-1 及び Table 8.5.2-1 を改変］

表 2.7.4.2-7　cHL 患者全体で発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒症	18 (22.5)			8 (10.0)			35 (14.6)			20 (8.3)		
発疹	17 (21.3)	2 (2.5)		13 (16.3)	1 (1.3)		29 (12.1)	3 (1.3)		23 (9.6)	2 (0.8)	
臨床検査	34 (42.5)	12 (15.0)		19 (23.8)	9 (11.3)		67 (27.9)	24 (10.0)		37 (15.4)	15 (6.3)	
リパーゼ増加	8 (10.0)	5 (6.3)		6 (7.5)	4 (5.0)		14 (5.8)	9 (3.8)		10 (4.2)	6 (2.5)	
筋骨格系および結合組織障害	33 (41.3)	3 (3.8)		20 (25.0)	1 (1.3)		65 (27.1)	4 (1.7)		35 (14.6)	1 (0.4)	
関節痛	17 (21.3)			11 (13.8)			26 (10.8)			16 (6.7)		
筋肉痛	9 (11.3)			6 (7.5)			19 (7.9)			10 (4.2)		
背部痛	9 (11.3)	1 (1.3)		2 (2.5)			16 (6.7)	1 (0.4)		5 (2.1)		
神経系障害	30 (37.5)	1 (1.3)		15 (18.8)	1 (1.3)		64 (26.7)	2 (0.8)		32 (13.3)	2 (0.8)	
頭痛	9 (11.3)	1 (1.3)		2 (2.5)			29 (12.1)	1 (0.4)		14 (5.8)		
末梢性ニューロパチー	10 (12.5)			3 (3.8)			13 (5.4)			3 (1.3)		
代謝および栄養障害	20 (25.0)	3 (3.8)		6 (7.5)			41 (17.1)	6 (2.5)		13 (5.4)	1 (0.4)	
高血糖	8 (10.0)	1 (1.3)		4 (5.0)			14 (5.8)	1 (0.4)		4 (1.7)		
傷害、中毒および処置合併症	18 (22.5)			16 (20.0)			38 (15.8)	1 (0.4)		31 (12.9)	1 (0.4)	
注入に伴う反応	16 (20.0)			16 (20.0)			31 (12.9)	1 (0.4)		31 (12.9)	1 (0.4)	
血液およびリンパ系障害	15 (18.8)	8 (10.0)		7 (8.8)	4 (5.0)		36 (15.0)	13 (5.4)		19 (7.9)	5 (2.1)	
貧血	8 (10.0)	2 (2.5)		2 (2.5)			18 (7.5)	5 (2.1)		5 (2.1)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.5.1-1 及び Table 8.5.2-1 を改変］

2.7.4.2.1.2 死亡

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

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

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

死亡した被験者の内訳を表 2.7.4.2-8 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-10 に，死亡に至った有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した.

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

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

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

表 2.7.4.2-8　死亡（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
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	4 (26.7)	1 (12.5)	5 (21.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)			
DISEASE PROGRESSION	2 (13.3)	0	2 (8.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0
OTHER	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	0	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	0	0	0

Source: Table S.6.21A

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.2-1］

表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
免疫系障害				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
移植片対宿主病				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
Grade 5 又は転帰が死亡の有害事象を死亡に至った有害事象として集計した．

3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

死亡した被験者の内訳を表 2.7.4.2-10 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-11 に示した．

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

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 240 名中 4 名（1.7%）認められ，その死亡理由は，疾患進行が 2 名（0.8%），治験薬の毒性（異型肺炎）及びその他（多臓器不全）が各 1 名（0.4%）であった．

死亡に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死亡理由及び死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-12 に示した．

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者 4 名（疾患進行 2 名，治験薬の毒性 1 名及びその他 1 名）について，死亡に至った有害事象として，疾患進行 2 名のうち 1 名で悪性新生物進行，1 名で呼吸困難が報告された．また，治験薬の毒性による死亡 1 名で異型肺炎，その他の理由による死亡 1 名で多臓器不全が報告された．なお，異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．また，多臓器不全はデータベースロック時点以降にエプスタイン・バーウイルス陽性の末梢性 T 細胞性リンパ腫と新たに診断され，治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

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

表 2.7.4.2-10　死亡（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B N = 80	Cohort A+B+C N = 240
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	3 (3.8)	7 (2.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	1 (1.3)	4 (1.7) (A)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (0.4) (B)
UNKNOWN	1 (1.3) (C)	1 (0.4) (C)
OTHER	1 (1.3) (D)	1 (0.4) (D)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (1.3)	4 (1.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	2 (0.8)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (0.4) (B)
UNKNOWN	0	0
OTHER	1 (1.3) (D)	1 (0.4) (D)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (1.3)	5 (2.1)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	3 (1.3)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (0.4) (B)
UNKNOWN	0	0
OTHER	1 (1.3) (D)	1 (0.4) (D)

(A) Includes 1 subject (Subject CA209205-5-124) in Cohort C who died due to disease progression. 2 days prior to his death, he experienced a Grade 5 SAE of dyspnea that was considered related to study drug by the investigator.
(B) Subject CA209205-44-221 in Cohort A died due to drug-related pneumonia per the investigator. Postdatabase lock, the event was changed to unrelated to study drug by the investigator (see narrative for Subject CA209205-44-221 in Table S.6).
(C) Subject CA209205-9-5 in Cohort B was lost to follow-up and their cause of death was undetermined as of the database lock.
(D) Subject CA209205-40-96 in Cohort B died due to multiorgan failure per the investigator. Postdatabase lock, the event was changed to Epstein-Barr virus positive peripheral-T cell lymphoma that was considered unrelated to study drug by the investigator (see narrative for Subject CA209205-40-96 in Table S.6 and supplemental information in Table S.6A).
Source: Table S.6.65BT (summary of deaths), Table S.6.63 (death listing), and Appendix 6.1 (listing of AEs)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.2-1］

表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
多臓器不全	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
感染症および寄生虫症							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
異型肺炎							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1 (0.4)	1 (0.4)				
悪性新生物進行							1 (0.4)	1 (0.4)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
呼吸困難							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
Grade 5 又は転帰が死亡の有害事象を死亡に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.2-12　治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死亡理由及び死亡に至った有害事象の内訳（CA209205 試験）

被験者識別コード	死亡理由	死亡理由詳細 a)	死亡に至った有害事象 PT（日本語）
CA209205-19-199	疾患進行	－	悪性新生物進行
CA209205-5-124	疾患進行	－	呼吸困難
CA209205-44-221	治験薬の毒性	肺炎	異型肺炎
CA209205-40-96	その他	多臓器不全	多臓器不全

a）医師による記載

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-12 に示した．

重篤な有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められた．認められた重篤な有害事象は低ナトリウム血症（Grade 4）及び間質性肺疾患（Grade 3）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
全体	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.2-1］

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-14 及び表 2.7.4.2-15 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-13 に示した．

cHL 患者全体で，重篤な有害事象は，8/23 名（34.8%）に認められ，大部分の事象は Grade 3-4 であった．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び移植片対宿主病が各 2/23 名（8.7%）であった．治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に Grade 5 の重篤な有害事象は認められなかったが，最終投与後 101 日以降に Grade 5 の同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病が 1 名（4.3%）に認められた．当該事象と治験薬との因果関係は否定された．

重篤な副作用は，3/23 名（13.0%）に認められた．認められた重篤な副作用は，リンパ節痛（Grade 2），膵炎（Grade 3）及び骨髄異形成症候群（Grade 3）が各 1/23 名（4.3%）であった．Grade 4 又は 5 の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	6 (40.0)	5 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	8 (34.8)	7 (30.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	2 (8.7)	
発熱性好中球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	2 (8.7)	
リンパ節痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
血栓性微小血管症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	2 (13.3)		1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	3 (13.0)	
菌血症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
脳炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
マイコプラズマ性肺炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
皮膚感染	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	2 (8.7)	
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
小腸閉塞				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
免疫系障害	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
移植片対宿主病	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)						1 (4.3)		
術後発熱	1 (6.7)						1 (4.3)		
臨床検査				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
肝機能検査異常				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.3.1-1］

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨髄異形成症候群	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
腎および尿路障害				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
急性腎不全				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
喀血	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.3.1-1］

表 2.7.4.2-15　重篤な副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	3 (20.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	2 (8.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)						1 (4.3)		
リンパ節痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
骨髄異形成症候群	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.3.2-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-14 に示した．

cHL 患者全体で，重篤な有害事象は 47/240 名（19.6%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応 5/240 名（2.1%），肺炎，胸水及び発熱が各 4/240 名（1.7%），肺臓炎及び悪性新生物進行が各 3/240 名（1.3%）並びに髄膜炎，パラインフルエンザウイルス感染，呼吸困難，不整脈，心嚢液貯留，痙攣発作及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．Grade 3-4 の重篤な有害事象は 26/240 名（10.8%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な有害事象は，肺炎及び悪性新生物進行が各 3/240 名（1.3%）並びに心嚢液貯留及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．Grade 5 の重篤な有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の重篤な有害事象は多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1/240 名（0.4%）であった．重篤な副作用は 23/240 名（9.6%）に認められた．認められた重篤な副作用は，注入に伴う反応 5/240 名（2.1%），肺臓炎 3/240 名（1.3%），胸水及び発熱が各 2/240 名（0.8%）並びに肺炎，髄膜炎，異型肺炎，腎盂腎炎，呼吸困難，多臓器不全，心嚢液貯留，腹痛，下痢，悪心，膵炎，嘔吐，耐糖能障害，痙攣発作，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1/240 名（0.4%）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は 7/240 名（2.9%）に認められた．認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，下痢，耐糖能障害，注入に伴う反応，心嚢液貯留，肺炎，腎盂腎炎及び発疹が各 1/240 名（0.4%）であった．Grade 5 の重篤な副作用は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の重篤な副作用は，多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1/240 名（0.4%）であった．なお，多臓器不全及び異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

コホート B で，重篤な有害事象は 20/80 名（25.0%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 3/80 名（3.8%）並びに注入に伴う反応，髄膜炎，肺炎，不整脈及び悪性新生物進行が各 2/80 名（2.5%）であった．Grade 3-4 の重篤な有害事象は 10/80 名（12.5%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な有害事象は，悪性新生物進行 2/80 名（2.5%）であった．Grade 5 の重篤な有害事象は多臓器不全が 1/80 名（1.3%）に認められた．重篤な副作用は 5/80 名（6.3%）に認められた．認められた重篤な副作用は，注入に伴う反応 2/80 名（2.5%）並びに髄膜炎，発熱及び多臓器不全が各 1/80 名（1.3%）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は認められなかった．Grade 5 の重篤な副作用は多臓器不全が 1/80 名（1.3%）に認められた．なお，多臓器不全はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	20 (25.0)	10 (12.5)	1 (1.3)	5 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	47 (19.6)	26 (10.8)	3 (1.3)	23 (9.6)	7 (2.9)	3 (1.3)
感染症および寄生虫症	7 (8.8)	3 (3.8)		1 (1.3)			14 (5.8)	9 (3.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)
肺炎	2 (2.5)	1 (1.3)					4 (1.7)	3 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
髄膜炎	2 (2.5)	1 (1.3)		1 (1.3)			2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.4)		
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.3)						2 (0.8)	1 (0.4)				
異型肺炎							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
菌血症							1 (0.4)					
気管支肺炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
丹毒							1 (0.4)	1 (0.4)				
感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
インフルエンザ	1 (1.3)						1 (0.4)					
肺感染	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
腎盂腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
気道感染							1 (0.4)	1 (0.4)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	1 (1.3)					10 (4.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	6 (2.5)		1 (0.4)
胸水							4 (1.7)	1 (0.4)		2 (0.8)		
肺臓炎							3 (1.3)			3 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.3.1-1，Table 8.3.2-1］

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸困難	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
肺障害							1 (0.4)	1 (0.4)				
気胸							1 (0.4)	1 (0.4)				
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)		1 (1.3)	6 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)		1 (0.4)
発熱	3 (3.8)	1 (1.3)		1 (1.3)			4 (1.7)	1 (0.4)		2 (0.8)		
全身性浮腫	1 (1.3)						1 (0.4)					
多臓器不全	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5)			2 (2.5)			5 (2.1)	1 (0.4)		5 (2.1)	1 (0.4)	
注入に伴う反応	2 (2.5)			2 (2.5)			5 (2.1)	1 (0.4)		5 (2.1)	1 (0.4)	
心臓障害	3 (3.8)	2 (2.5)					4 (1.7)	3 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
不整脈	2 (2.5)	1 (1.3)					2 (0.8)	1 (0.4)				
心嚢液貯留	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.4)	1 (0.4)	
心不全	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.8)	3 (3.8)					4 (1.7)	4 (1.7)				
悪性新生物進行	2 (2.5)	2 (2.5)					3 (1.3)	3 (1.3)				
消化管間質性腫瘍	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
胃腸障害							3 (1.3)	1 (0.4)		3 (1.3)	1 (0.4)	
腹痛							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.3.1-1，Table 8.3.2-1］

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
下痢							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
悪心							1 (0.4)			1 (0.4)		
膵炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
嘔吐							1 (0.4)			1 (0.4)		
代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (1.3)					3 (1.3)	3 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
脱水							1 (0.4)	1 (0.4)				
耐糖能障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
高カルシウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
神経系障害	1 (1.3)	1 (1.3)					3 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)		
痙攣発作							2 (0.8)			1 (0.4)		
失神	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	2 (2.5)					3 (1.3)	3 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
発疹	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.4)	1 (0.4)	
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
臨床検査	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.4)	1 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
血小板数減少	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	2 (0.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.3.1-1，Table 8.3.2-1］

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨壊死	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
四肢痛							1 (0.4)	1 (0.4)				
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
発熱性好中球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
先天性、家族性および遺伝性障害							1 (0.4)	1 (0.4)				
気管食道瘻							1 (0.4)	1 (0.4)				
外科および内科処置							1 (0.4)	1 (0.4)				
人工流産							1 (0.4)	1 (0.4)				
血管障害	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
塞栓症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.3.1-1，Table 8.3.2-1］

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1） 投与中止に至った有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-15 に示した．

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

表 2.7.4.2-17　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
全体	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.1-1］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-16 に示した．

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

表 2.7.4.2-18　投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.7)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
骨髄異形成症候群	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.4.1-1］

表 2.7.4.2-19　投与中止に至った副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.7)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
骨髄異形成症候群	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.4.1-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-17 に示した．

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

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

表 2.7.4.2-20　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	9 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.8)	9 (3.8)	5 (2.1)	2 (0.8)
肝胆道系障害	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		2 (0.8)	2 (0.8)		2 (0.8)	2 (0.8)	
自己免疫性肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肝炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
感染症および寄生虫症							2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
異型肺炎							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害							2 (0.8)			2 (0.8)		
胸水							1 (0.4)			1 (0.4)		
肺臓炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
心臓障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
心嚢液貯留							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
多臓器不全	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
臨床検査	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
神経系障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.4.1-1，Table 8.4.2-1］

表 2.7.4.2-20　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
失神							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
腎および尿路障害							1 (0.4)			1 (0.4)		
自己免疫性腎炎							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.4.1-1，Table 8.4.2-1］

2） 休薬に至った有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に，休薬に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-18 に示した．

休薬に至った有害事象は 4/17 名（23.5%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，腸炎，肺炎，リンパ球減少症，気管支炎及び低ナトリウム血症が各 1/17 名（5.9%）であった．休薬に至った副作用は 3/17 名（17.6%）に認められた．認められた休薬に至った副作用は，腸炎，肺炎，リンパ球減少症及び低ナトリウム血症が各 1/17 名（5.9%）であった．

表 2.7.4.2-21　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
全体	4 (23.5)	2 (11.8)	0 (0.0)	3 (17.6)	2 (11.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
リンパ球減少症	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
胃腸障害	1 (5.9)			1 (5.9)		
腸炎	1 (5.9)			1 (5.9)		
感染症および寄生虫症	2 (11.8)			1 (5.9)		
気管支炎	1 (5.9)					
肺炎	1 (5.9)			1 (5.9)		
代謝および栄養障害	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.1-2］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

cHL 患者全体で，休薬に至った有害事象は認められなかった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に，休薬に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-19 に示した．

cHL 患者全体で，休薬に至った有害事象は 60/240 名（25.0%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 6/240 名（2.5%），気管支肺炎，貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%），好中球減少症及び発熱が各 3/240 名（1.3%）並びに気管支炎，パラインフルエンザウイルス感染，肺炎，嘔吐，アミラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，無力症，呼吸困難，甲状腺炎，過敏症及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．休薬に至った副作用は 35/240 名（14.6%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），好中球減少症及び下痢が各 3/240 名（1.3%）並びにアミラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，甲状腺炎，過敏症及び発疹が各 2/240 名（0.8%）であった．

コホート B において，休薬に至った有害事象は 32/80 名（40.0%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，気管支肺炎 4/80 名（5.0%），貧血，好中球減少症，下痢及び発熱が各 3/80 名（3.8%）並びに肺炎，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，呼吸困難，甲状腺炎及び発疹が各 2/80 名（2.5%）であった．休薬に至った副作用は 18/80 名（22.5%）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，好中球減少症 3/80 名（3.8%）並びにアミラーゼ増加，リパーゼ増加，好中球数減少，甲状腺炎及び発疹が各 2/80 名（2.5%）であった．

表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	32 (40.0)	16 (20.0)	0 (0.0)	18 (22.5)	10 (12.5)	0 (0.0)	60 (25.0)	31 (12.9)	0 (0.0)	35 (14.6)	18 (7.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	12 (15.0)	1 (1.3)		1 (1.3)			19 (7.9)	4 (1.7)		3 (1.3)	1 (0.4)	
気管支肺炎	4 (5.0)						4 (1.7)					
気管支炎	1 (1.3)						2 (0.8)					
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.3)						2 (0.8)					
肺炎	2 (2.5)	1 (1.3)					2 (0.8)	1 (0.4)				
蜂巣炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
丹毒							1 (0.4)	1 (0.4)				
帯状疱疹							1 (0.4)					
肺感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
髄膜炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
細菌性肺炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
腎盂腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
ウイルス性気道感染							1 (0.4)			1 (0.4)		
皮膚感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
上気道感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
ウイルス感染	1 (1.3)						1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血液およびリンパ系障害	7 (8.8)	6 (7.5)		3 (3.8)	3 (3.8)		10 (4.2)	8 (3.3)		4 (1.7)	3 (1.3)	
貧血	3 (3.8)	2 (2.5)					4 (1.7)	3 (1.3)				
好中球減少症	3 (3.8)	3 (3.8)		3 (3.8)	3 (3.8)		3 (1.3)	3 (1.3)		3 (1.3)	3 (1.3)	
好酸球増加症							1 (0.4)			1 (0.4)		
発熱性好中球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
血小板減少症							1 (0.4)	1 (0.4)				
胃腸障害	3 (3.8)			1 (1.3)			8 (3.3)	1 (0.4)		4 (1.7)	1 (0.4)	
下痢	3 (3.8)			1 (1.3)			6 (2.5)	1 (0.4)		3 (1.3)	1 (0.4)	
嘔吐							2 (0.8)			1 (0.4)		
膵炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
臨床検査	5 (6.3)	5 (6.3)		5 (6.3)	5 (6.3)		8 (3.3)	8 (3.3)		8 (3.3)	8 (3.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		4 (1.7)	3 (1.3)		4 (1.7)	3 (1.3)	
アミラーゼ増加	2 (2.5)	1 (1.3)		2 (2.5)	1 (1.3)		2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
リパーゼ増加	2 (2.5)	2 (2.5)		2 (2.5)	2 (2.5)		2 (0.8)	2 (0.8)		2 (0.8)	2 (0.8)	
好中球数減少	2 (2.5)	2 (2.5)		2 (2.5)	2 (2.5)		2 (0.8)	2 (0.8)		2 (0.8)	2 (0.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
血中ビリルビン増加	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
血小板数減少							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
トランスアミナーゼ上昇							1 (0.4)	1 (0.4)				
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.3)			1 (1.3)			7 (2.9)	1 (0.4)		3 (1.3)	1 (0.4)	
発熱	3 (3.8)						3 (1.3)					
無力症	1 (1.3)						2 (0.8)			1 (0.4)		
疲労							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
全身性浮腫	1 (1.3)						1 (0.4)					
粘膜の炎症	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
眼障害	1 (1.3)			1 (1.3)			4 (1.7)			3 (1.3)		
眼そう痒症							1 (0.4)			1 (0.4)		
虹彩炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
ぶどう膜炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
硝子体剥離							1 (0.4)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.5)			1 (1.3)			4 (1.7)	1 (0.4)		2 (0.8)		
呼吸困難	2 (2.5)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
咳嗽	1 (1.3)						1 (0.4)					
肺臓炎							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気胸							1 (0.4)	1 (0.4)				
内分泌障害	3 (3.8)			3 (3.8)			3 (1.3)			3 (1.3)		
甲状腺炎	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
甲状腺機能亢進症	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (1.3)					3 (1.3)	3 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	
耐糖能障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
高カルシウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
低リン酸血症							1 (0.4)	1 (0.4)				
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.5)	2 (2.5)		1 (1.3)	1 (1.3)		3 (1.3)	2 (0.8)		1 (0.4)	1 (0.4)	
関節炎	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
筋肉痛							1 (0.4)					
骨壊死	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
免疫系障害							2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
過敏症							2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
神経系障害	2 (2.5)	1 (1.3)		1 (1.3)			2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.4)		
神経炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
失神	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	1 (1.3)		2 (2.5)	1 (1.3)		2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.2-22　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発疹	2 (2.5)	1 (1.3)		2 (2.5)	1 (1.3)		2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
心臓障害	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
不整脈	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
心嚢液貯留	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
先天性、家族性および遺伝性障害							1 (0.4)	1 (0.4)				
気管食道瘻							1 (0.4)	1 (0.4)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
消化管間質性腫瘍	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
腎および尿路障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
自己免疫性腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
血管障害	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
塞栓症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．

3） Grade 3 以上の有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-6 に示した．

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

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した．

cHL 患者全体で，Grade 3-4 の有害事象は 13/23 名（56.5%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，血小板減少症 4/23 名（17.4%），リンパ球減少症 3/23 名（13.0%）並びに白血球減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び低カリウム血症が各 2/23 名（8.7%）であった．Grade 3-4 の副作用は 5/23 名（21.7%）に認められた．認められた Grade 3-4 の副作用は，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，口内炎，大腸炎，胃腸の炎症，膵炎，リパーゼ増加，肺臓炎及び骨髄異形成症候群が各 1/23 名（4.3%）であった．

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-9 に示した．

cHL 患者全体で，Grade 5 の有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の有害事象は，多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1/240 名（0.4%）であった．これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．Grade 3-4 の有害事象は 66/240 名（27.5%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 9/240 名（3.8%），貧血及び好中球減少症が各 5/240 名（2.1%），肺炎，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアミラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%），血小板数減少，発疹及び悪性新生物進行が各 3/240 名（1.3%）並びに疲労，発熱，嘔吐，腹痛，肺感染，呼吸困難，胸水，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，好中球数減少，失神，血小板減少症，白血球減少症及び心嚢液貯留が各 2/240 名（0.8%）であった．Grade 3-4 の副作用は 37/240 名（15.4%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 6/240 名（2.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加及び好中球減少症が各 4/240 名（1.7%）並び

に腹痛，肺炎，発疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少及び失神が各 2/240 名（0.8%）であった．

コホート B において，Grade 5 の有害事象は 1/80 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の有害事象は，多臓器不全 1/80 名（1.3%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．Grade 3-4 の有害事象は 32/80 名（40.0%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 5/80 名（6.3%），好中球減少症 4/80 名（5.0%）並びに腹痛，肺炎，肺感染，呼吸困難，発疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，貧血，白血球減少症及び悪性新生物進行が各 2/80 名（2.5%）であった．Grade 3-4 の副作用は 20/80 名（25.0%）に認められた．認められた Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加及び好中球減少症が各 4/80 名（5.0%），腹痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各 2/80 名（2.5%）並びに肺炎，呼吸困難，発疹，斑状丘疹状皮疹，関節炎，失神及び自己免疫性肝炎が各 1/80 名（1.3%）であった．

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

cHL と本薬の既承認の適応がん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）の日本人患者における本薬の安全性プロファイルの差異を検討するため，HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）及び既承認の適応がん腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験，ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験及び ONO-4538-08 試験の併合集計）で発現した有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-20 に示した．

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

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

（Grade 3）が 1 名（5.9%）に認められた．また，新たに認められた副作用は，リンパ球減少症，難聴，硬結，中耳炎，肝機能検査異常，体重増加，上気道の炎症及び皮膚嚢腫の各 1 名（5.9%）であった．これらの副作用の Grade 別の発現状況について，Grade 4 及び 5 の副作用は認められず，Grade 3 の副作用としてリンパ球減少症が 1 名（5.9%）に認められた．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本薬投与に関連する臨床的に特に注目すべき有害事象を検討するため，以下の 4 つの基準を考慮し，留意すべき有害事象を特定した．

- 非免疫療法によって引き起こされる有害事象と比較して，種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象
- 管理の一環として，免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象
- 早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象
- 単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象

これらの基準及びこれまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果，内分泌障害，下痢・大腸炎，肝炎，肺臓炎，間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた．これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象のカテゴリーとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた．更に，過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーとして検討した．各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定義）は表 2.7.4.7-21 に示した．

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには，内分泌障害を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，副腎障害，糖尿病，下垂体障害及び甲状腺障害を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では甲状腺障害及び糖尿病のサブカテゴリーに属する内分泌障害をモニタリングするために，本薬の投与期間中，ホルモン検査［甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）］及び血中ブドウ糖の定期検査を実施した．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23 に示した．

内分泌障害の留意すべき有害事象は 3/17 名（17.6%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．認められた内分泌障害の留意すべき有害事象は，甲状腺障害 3/17 名［甲状腺機能低下症 3/17 名（17.6%）］であった．副腎障害，糖尿病及び下垂体障害のサブカテゴリーに関連する事象は認められなかった．

内分泌障害の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-23　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

カテゴリー		ONO-4538					
		有害事象			副作用		
サブカテゴリー		全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	17	17	17	17	17	17
内分泌障害		3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害		3 (17.6)			3 (17.6)		
甲状腺機能低下症		3 (17.6)			3 (17.6)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-14］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示した．

cHL 患者全体で，内分泌障害の留意すべき有害事象は 5/23 名（21.7%）に認められ，内分泌障害の留意すべき副作用は 3/23 名（13.0%）に認められた．認められた内分泌障害の留意すべき有害事象は，甲状腺障害 5/23 名［甲状腺機能低下症 4/23 名（17.4%），甲状腺機能亢進症 1/23 名（4.3%）］であり，内分泌障害の留意すべき副作用は，甲状腺障害 3/23 名［甲状腺機能低下症 2/23 名（8.7%），甲状腺機能亢進症 1/23 名（4.3%）］であった．副腎障害，糖尿病及び下垂体障害のサブカテゴリーに関連する事象は認められなかった．

内分泌障害の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-24　内分泌障害の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
甲状腺機能低下症	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
甲状腺機能亢進症				1 (12.5)			1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.1-1］

表 2.7.4.2-25　内分泌障害の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
甲状腺機能低下症	2 (13.3)						2 (8.7)		
甲状腺機能亢進症				1 (12.5)			1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.1-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-26 に，内分泌障害の休薬に至った留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-22 に示した．

cHL 患者全体で，内分泌障害の留意すべき有害事象は 28/240 名（11.7%）に認められ，内分泌障害の留意すべき副作用は 21/240 名（8.8%）に認められた．認められた内分泌障害の留意すべき有害事象は，甲状腺障害 26/240 名［甲状腺機能低下症 14/240 名（5.8%），原発性甲状腺機能低下症 6/240 名（2.5%），血中甲状腺刺激ホルモン増加 4/240 名（1.7%），甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎が各 2/240 名（0.8%）］，副腎障害 1/240 名［副腎機能不全 1/240 名（0.4%）］及び糖尿病 1/240 名［糖尿病 1/240 名（0.4%）］であり，内分泌障害の留意すべき副作用は，甲状腺障害 21/240 名［甲状腺機能低下症 11/240 名（4.6%），原発性甲状腺機能低下症 6/240 名（2.5%），甲状腺機能亢進症 2/240 名（0.8%），甲状腺炎 2/240 名（0.8%），血中甲状腺刺激ホルモン増加 1/240 名（0.4%）］であった．

内分泌障害の留意すべき有害事象について，休薬に至った有害事象が 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，甲状腺障害 3/240 名［甲状腺炎 2/240 名（0.8%），甲状腺機能亢進症 1/240 名（0.4%）］であり，これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．Grade 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-26　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	14 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	13 (16.3)			11 (13.8)			26 (10.8)			21 (8.8)		
甲状腺機能低下症	7 (8.8)			6 (7.5)			14 (5.8)			11 (4.6)		
原発性甲状腺機能低下症	3 (3.8)			3 (3.8)			6 (2.5)			6 (2.5)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (2.5)						4 (1.7)			1 (0.4)		
甲状腺機能亢進症	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
甲状腺炎	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
副腎障害	1 (1.3)						1 (0.4)					
副腎機能不全	1 (1.3)						1 (0.4)					
糖尿病							1 (0.4)					
糖尿病							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.1-1］

2） 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，下痢又は大腸炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性大腸炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎，腸炎，排便回数増加及び消化管穿孔を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-27 に，胃腸毒性の休薬に至った留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-23 に示した．

胃腸毒性の留意すべき有害事象は 2/17 名（11.8%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象は，下痢及び腸炎が各 1/17 名（5.9%）であった．

胃腸毒性の留意すべき有害事象について，休薬に至った有害事象が 1/17 名（5.9%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，腸炎 1/17 名（5.9%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．Grade 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-27　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
胃腸毒性	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (5.9)			1 (5.9)		
腸炎	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-15］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-28 及び表 2.7.4.2-29 に示した．

cHL 患者全体で，胃腸毒性の留意すべき有害事象は 11/23 名（47.8%）に認められ，胃腸毒性の留意すべき副作用は 4/23 名（17.4%）に認められた．認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象は，下痢 11/23 名（47.8%）及び大腸炎 1/23 名（4.3%）であり，胃腸毒性の留意すべき副作用は，下痢 3/23 名（13.0%）及び大腸炎 1/23 名（4.3%）であった．

胃腸毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 2/23 名（8.7%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，下痢及び大腸炎が各 1/23 名（4.3%）であり，Grade 3 以上の副作用は，大腸炎 1/23 名（4.3%）であった．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．

表 2.7.4.2-28　胃腸毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃腸毒性	7 (46.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	11 (47.8)	2 (8.7)	0 (0.0)
下痢	7 (46.7)	1 (6.7)		4 (50.0)			11 (47.8)	1 (4.3)	
大腸炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.2-1］

表 2.7.4.2-29　胃腸毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃腸毒性	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (4.3)	0 (0.0)
下痢	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
大腸炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.2-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-30 に，胃腸毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-24 に，胃腸毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-25 に示した．

cHL 患者全体で，胃腸毒性の留意すべき有害事象は 50/240 名（20.8%）に認められ，胃腸毒性の留意すべき副作用は 26/240 名（10.8%）に認められた．認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象は，下痢 50/240 名（20.8%）及び大腸炎 1/240 名（0.4%）であり，胃腸毒性の留意すべき副作用は，下痢 26/240 名（10.8%）及び大腸炎 1/240 名（0.4%）であった．

胃腸毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は，下痢 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．休薬に至った有害事象は 6/240 名（2.5%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，下痢 6/240 名（2.5%）であり，休薬に至った副作用は，下痢 3/240 名（1.3%）であった．死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-30　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃腸毒性	21 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (20.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	26 (10.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
下痢	21 (26.3)			8 (10.0)			50 (20.8)	1 (0.4)		26 (10.8)	1 (0.4)	
大腸炎							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.2-1］

3） 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肝炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性肝不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，抱合ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症，肝障害，肝機能検査異常，肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では肝毒性の有害事象をモニタリングするために，本薬の投与期間中，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），γ－グルタミルトランスフェラーゼ，総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の定期検査を実施した．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-31 に示した．

肝毒性の留意すべき有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった．認められた肝毒性の留意すべき有害事象は，肝機能検査異常 1/17 名（5.9%）であった．

肝毒性の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-31　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
肝毒性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-16］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-32 及び表 2.7.4.2-33 に，肝毒性の留意すべき重篤な有害事象を表 2.7.4.7-26 に示した．

cHL 患者全体で，肝毒性の留意すべき有害事象は 9/23 名（39.1%）に認められ，肝毒性の留意すべき副作用は 2/23 名（8.7%）に認められた．認められた肝毒性の留意すべき有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5/23 名（21.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4/23 名（17.4%），血中アルカリホスファターゼ増加 3/23 名（13.0%）並びに血中ビリルビン増加及び肝機能検査異常が各 1/23 名（4.3%）であり，肝毒性の留意すべき副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1/23 名（4.3%）であった．

肝毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が 1/23 名（4.3%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は，肝機能検査異常 1/23 名（4.3%）であり，治験薬との因果関係は否定された．死亡に至った有害事象，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．

表 2.7.4.2-32　肝毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝毒性	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	9 (39.1)	1 (4.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			3 (37.5)			5 (21.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			2 (25.0)			4 (17.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
血中ビリルビン増加	1 (6.7)						1 (4.3)		
肝機能検査異常				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.3-1］

表 2.7.4.2-33　肝毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝毒性	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1 (12.5)			1 (4.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (12.5)			1 (4.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.3-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-34 に，肝毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-27 に，肝毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-28 に，肝毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-29 に示した．

cHL 患者全体で，肝毒性の留意すべき有害事象は 22/240 名（9.2%）に認められ，肝毒性の留意すべき副作用は 14/240 名（5.8%）に認められた．認められた肝毒性の留意すべき有害事象は，血中アルカリホスファターゼ増加 12/240 名（5.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9/240 名（3.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7/240 名（2.9%），血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 2/240 名（0.8%）並びに自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝炎，肝毒性及び肝機能検査異常が各 1/240 名（0.4%）であり，肝毒性の留意すべき副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8/240 名（3.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6/240 名（2.5%），血中アルカリホスファターゼ増加 5/240 名（2.1%），トランスアミナーゼ上昇 2/240 名（0.8%）並びに血中ビリルビン増加，自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝炎，肝毒性及び肝機能検査異常が各 1/240 名（0.4%）であった．

肝毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 9/240 名（3.8%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，血中アルカリホスファターゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2/240 名（0.8%）並びにトランスアミナーゼ上昇，自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝炎が各 1/240 名（0.4%）であり，Grade 3 以上の副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2/240 名（0.8%）並びに血中アルカリホスファターゼ増加，自己免疫性肝炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝炎が各 1/240 名（0.4%）であった．重篤な有害事象は 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた重篤な有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．投与中止に至った有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎及び肝炎が各 1/240 名（0.4%）であり，これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．休薬に至った有害事象は 4/240 名（1.7%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），血中アルカリホスファターゼ増加 2/240 名（0.8%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，γ－グルタミルト

ランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1/240 名（0.4%）であり，休薬に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4/240 名（1.7%），血中アルカリホスファターゼ増加 2/240 名（0.8%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1/240 名（0.4%）であった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-34　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝毒性	8 (10.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	7 (8.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	22 (9.2)	9 (3.8)	0 (0.0)	14 (5.8)	6 (2.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.0)	1 (1.3)		3 (3.8)			12 (5.0)	4 (1.7)		5 (2.1)	1 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.0)	2 (2.5)		3 (3.8)	2 (2.5)		9 (3.8)	4 (1.7)		8 (3.3)	4 (1.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.3)	2 (2.5)		4 (5.0)	2 (2.5)		7 (2.9)	2 (0.8)		6 (2.5)	2 (0.8)	
血中ビリルビン増加	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
トランスアミナーゼ上昇							2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)		
自己免疫性肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肝炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肝毒性							1 (0.4)			1 (0.4)		
肝機能検査異常	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.3-1］

4） 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肺臓炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，間質性肺疾患，肺浸潤及び肺臓炎を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，低酸素症及び呼吸困難は，肺臓炎の随伴症状として認められることもあるが，必ずしも肺臓炎に起因したものであるかどうかを明確にできないため，含めなかった．肺炎は主として感染性疾患を意味する事象名であり，また，肺炎を含めると肺臓炎の真の発現頻度の評価が難しくなると考え，含めなかった．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-35 に示した．

肺毒性の留意すべき有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった．認められた肺毒性の留意すべき有害事象は，間質性肺疾患 1/17 名（5.9%）であった．

肺毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が 1/17 名（5.9%）に認められ，認められた事象は，間質性肺疾患 1/17 名（5.9%）であった．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．

表 2.7.4.2-35　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
肺毒性	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-17］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-36 及び表 2.7.4.2-37 に示した．

cHL 患者全体で，肺毒性の留意すべき有害事象は 3/23 名（13.0%）に認められ，肺毒性の留意すべき副作用は 1/23 名（4.3%）に認められた．認められた肺毒性の留意すべき有害事象は，肺臓炎 3/23 名（13.0%）であり，肺毒性の留意すべき副作用は，肺臓炎 1/23 名（4.3%）であった．

肺毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 1/23 名（4.3%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，肺臓炎 1/23 名（4.3%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．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．

表 2.7.4.2-36　肺毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺毒性	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
肺臓炎	2 (13.3)			1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.4-1］

表 2.7.4.2-37　肺毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
肺臓炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.4-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-38 に，肺毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-30 に，肺毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-31 に，肺毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-32 に示した．

cHL 患者全体で，肺毒性の留意すべき有害事象は 7/240 名（2.9%）に認められ，肺毒性の留意すべき副作用は 6/240 名（2.5%）に認められた．認められた肺毒性の留意すべき有害事象は，肺臓炎 6/240 名（2.5%）及び急性呼吸窮迫症候群 1/240 名（0.4%）であり，肺毒性の留意すべき副作用は，肺臓炎 6/240 名（2.5%）であった．

肺毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，急性呼吸窮迫症候群 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた重篤な有害事象は，肺臓炎 3/240 名（1.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．投与中止に至った有害事象は 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた投与中止に至った有害事象は，肺臓炎 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．休薬に至った有害事象は 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，肺臓炎 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-38　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺毒性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (1.3)			1 (1.3)			6 (2.5)			6 (2.5)		
急性呼吸窮迫症候群							1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.4-1］

5） 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，腎炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，急性腎不全，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，自己免疫性腎炎，腎不全，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では腎毒性の有害事象をモニタリングするため，本薬の投与期間中，血清クレアチニン及び BUN などの定期検査を実施した．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

腎毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-39 に，腎毒性の留意すべき重篤な有害事象を表 2.7.4.7-33 に示した．

cHL 患者全体で，腎毒性の留意すべき有害事象は 2/23 名（8.7%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係が否定された．認められた腎毒性の留意すべき有害事象は，急性腎不全 2/23 名（8.7%）であった．

腎毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が 1/23 名（4.3%）に認められた．認められた事象は，急性腎不全 1/23 名（4.3%）であった．死亡に至った有害事象，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．

表 2.7.4.2-39　腎毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎毒性	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.5-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-40 に，腎毒性の留意すべき投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-34 に，腎毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-35 に示した．

cHL 患者全体で，腎毒性の留意すべき有害事象は 8/240 名（3.3%）に認められ，腎毒性の留意すべき副作用は 4/240 名（1.7%）に認められた．認められた腎毒性の留意すべき有害事象は，血中クレアチニン増加 7/240 名（2.9%）及び自己免疫性腎炎 1/240 名（0.4%）であり，腎毒性の留意すべき副作用は，血中クレアチニン増加 3/240 名（1.3%）及び自己免疫性腎炎 1/240 名（0.4%）であった．

腎毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象が 1/240 名（0.4%）に認められた．認められた事象は，自己免疫性腎炎 1/240 名（0.4%）であり，治験薬との因果関係が否定されなかった．死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-40　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎毒性	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (5.0)			2 (2.5)			7 (2.9)			3 (1.3)		
自己免疫性腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.5-1］

6） 皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，発疹を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性皮膚炎，水疱，皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，湿疹，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，光線過敏性反応，そう痒症，アレルギー性そう痒症，全身性そう痒症，乾癬，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚剥脱，皮膚色素減少，皮膚刺激，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，蕁麻疹及び尋常性白斑を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-41 に示した．

皮膚毒性の留意すべき有害事象は 6/17 名（35.3%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象は，そう痒症 5/17 名（29.4%）及び発疹 4/17 名（23.5%）であった．

皮膚毒性の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-41　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
皮膚毒性	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	5 (29.4)			5 (29.4)		
発疹	4 (23.5)			4 (23.5)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-19］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-42 及び表 2.7.4.2-43 に示した．

cHL 患者全体で，皮膚毒性の留意すべき有害事象は 14/23 名（60.9%）に認められ，皮膚毒性の留意すべき副作用は 5/23 名（21.7%）に認められた．認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象は，発疹 10/23 名（43.5%），そう痒症 9/23 名（39.1%）並びに剥脱性皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹及び皮膚色素減少が各 1/23 名（4.3%）であり，皮膚毒性の留意すべき副作用は，発疹 4/23 名（17.4%），そう痒症 3/23 名（13.0%）並びにそう痒性皮疹及び皮膚色素減少が各 1/23 名（4.3%）であった．

皮膚毒性の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-42　皮膚毒性の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚毒性	9 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (60.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	6 (40.0)			4 (50.0)			10 (43.5)		
そう痒症	6 (40.0)			3 (37.5)			9 (39.1)		
剥脱性皮膚炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
丘疹性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
そう痒性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
皮膚色素減少	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.6-1］

表 2.7.4.2-43　皮膚毒性の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚毒性	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
そう痒症	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
そう痒性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
皮膚色素減少	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.6-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-44 に，皮膚毒性の留意すべき重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-36 に，皮膚毒性の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-37 に示した．

cHL 患者全体で，皮膚毒性の留意すべき有害事象は 63/240 名（26.3%）に認められ，皮膚毒性の留意すべき副作用は 43/240 名（17.9%）に認められた．認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象は，そう痒症 35/240 名（14.6%），発疹 29/240 名（12.1%），斑状丘疹状皮疹 6/240 名（2.5%），そう痒性皮疹及び蕁麻疹が各 2/240 名（0.8%）並びに皮膚炎，紅斑，光線過敏性反応，乾癬，斑状皮疹，丘疹性皮疹及び皮膚剥脱が各 1/240 名（0.4%）であり，皮膚毒性の留意すべき副作用は，発疹 23/240 名（9.6%），そう痒症 20/240 名（8.3%），斑状丘疹状皮疹 6/240 名（2.5%），そう痒性皮疹 2/240 名（0.8%）並びに蕁麻疹，紅斑及び丘疹性皮疹が各 1/240 名（0.4%）であった．

皮膚毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象は 4/240 名（1.7%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹 3/240 名（1.3%）及び斑状丘疹状皮疹 1/240 名（0.4%）であり，Grade 3 以上の副作用は，発疹 2/240 名（0.8%）及び斑状丘疹状皮疹 1/240 名（0.4%）であった．重篤な有害事象は 3/240 名（1.3%）に認められた．認められた重篤な有害事象は，発疹 2/240 名（0.8%）及び斑状丘疹状皮疹 1/240 名（0.4%）であり，重篤な副作用は，発疹 1/240 名（0.4%）であった．休薬に至った有害事象は 2/240 名（0.8%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，発疹 2/240 名（0.8%）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-44　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚毒性	33 (41.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	21 (26.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	63 (26.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	43 (17.9)	3 (1.3)	0 (0.0)
そう痒症	18 (22.5)			8 (10.0)			35 (14.6)			20 (8.3)		
発疹	17 (21.3)	2 (2.5)		13 (16.3)	1 (1.3)		29 (12.1)	3 (1.3)		23 (9.6)	2 (0.8)	
斑状丘疹状皮疹	3 (3.8)	1 (1.3)		3 (3.8)	1 (1.3)		6 (2.5)	1 (0.4)		6 (2.5)	1 (0.4)	
そう痒性皮疹	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
蕁麻疹	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
皮膚炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
紅斑	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
光線過敏性反応							1 (0.4)					
乾癬	1 (1.3)						1 (0.4)					
斑状皮疹	1 (1.3)						1 (0.4)					
丘疹性皮疹							1 (0.4)			1 (0.4)		
皮膚剥脱							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.6-1］

7） 過敏症／注入反応

過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した．過敏症／注入反応には，事象名としてアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，気管支痙攣，過敏症及び注入に伴う反応を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-45 に示した．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は 1/17 名（5.9%）に認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった．認められた過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は，注入に伴う反応 1/17 名（5.9%）であった．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-45　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
過敏症／注入反応	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-20］

（2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-46 及び表 2.7.4.2-47 に示した．

cHL 患者全体で，過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は 4/23 名（17.4%）に認められ，過敏症／注入反応の留意すべき副作用は 2/23 名（8.7%）に認められた．認められた過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は，気管支痙攣 2/23 名（8.7%）並びに過敏症及び注入に伴う反応が各 1/23 名（4.3%）であり，過敏症／注入反応の留意すべき副作用は，気管支痙攣及び注入に伴う反応が各 1/23 名（4.3%）であった．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象について，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．

表 2.7.4.2-46　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過敏症／注入反応	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	2 (13.3)						2 (8.7)		
過敏症				1 (12.5)			1 (4.3)		
注入に伴う反応	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.7-1］

表 2.7.4.2-47　過敏症／注入反応の留意すべき副作用（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過敏症／注入反応	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (6.7)						1 (4.3)		
注入に伴う反応	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6.7-1］

（3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-48 に，過敏症／注入反応の留意すべき重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-38 に，過敏症／注入反応の留意すべき休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-39 に示した．

cHL 患者全体で，過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は 37/240 名（15.4%）に認められ，過敏症／注入反応の留意すべき副作用は 35/240 名（14.6%）に認められた．認められた過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は，注入に伴う反応 31/240 名（12.9%），過敏症 5/240 名（2.1%）及び気管支痙攣 3/240 名（1.3%）であり，過敏症／注入反応の留意すべき副作用は，注入に伴う反応 31/240 名（12.9%）及び過敏症 4/240 名（1.7%）であった．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象は 2/240 名（0.8%）に認められた．認められた Grade 3 以上の有害事象は，注入に伴う反応及び過敏症が各 1/240 名（0.4%）であり，これらの事象は治験薬との因果関係が否定されなかった．重篤な有害事象は 5/240 名（2.1%）に認められた．認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応 5/240 名（2.1%）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．休薬に至った有害事象は 2/240 名（0.8%）に認められた．認められた休薬に至った有害事象は，過敏症 2/240 名（0.8%）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-48　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別の MedDRA による PT 分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過敏症／注入反応	17 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (15.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	35 (14.6)	2 (0.8)	0 (0.0)
注入に伴う反応	16 (20.0)			16 (20.0)			31 (12.9)	1 (0.4)		31 (12.9)	1 (0.4)	
過敏症	1 (1.3)			1 (1.3)			5 (2.1)	1 (0.4)		4 (1.7)	1 (0.4)	
気管支痙攣	2 (2.5)						3 (1.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7.7-1］

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験における因果関係の否定できない死亡例及び重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに記述した.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

臨床検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-40 に示した.

血液学的検査で認められた異常値は主に Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の血液学的検査の異常値は，リンパ球数減少 4/17 名（23.5%）であり，いずれも Grade 3 であった.

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ヘモグロビン減少（Grade 1→3：1 名）であった.

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

血液学的検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-41 に示した.

cHL 患者全体で，血液学的検査で認められた異常値は主に Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の血液学的検査の異常値は，リンパ球数減少 9/23 名（39.1%）であり，いずれも Grade 3 であった.

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ヘモグロビン減少（Grade 1→3：2 名），血小板数減少（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名），白血球数減少（Grade 0→4：1 名，Grade 1→3：1 名，Grade 1→4：1 名），リンパ球数減少（Grade 1→3：1 名）及び好中球数減少（Grade 0→4：1 名，Grade 1→3：1 名）であった.

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

血液学的検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-42 に示した.

cHL 患者全体で，血液学的検査で認められた異常値は主に Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の血液学的検査の異常値は，リンパ球数減少 31/232 名（13.4%）であり，Grade 3 が 28/232 名（12.1%），Grade 4 が 3/232 名（1.3%）であった.

cHL 患者全体で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ヘモグロビン減少（Grade 1→3：2 名），血小板数減少（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：2 名，Grade 1→3：2 名），白血球数減少（Grade 0→3：2 名，Grade 0→4：1 名，Grade 1→3：2 名），リンパ球数減少（Grade 1→3：3 名，Grade 1→4：1 名）及び好中球数減少

（Grade 0→3：4 名，Grade 0→4：1 名，Grade 1→3：1 名，Grade 1→4：1 名，Grade 2→4：1 名）であった．

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 肝機能検査

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

臨床検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-40 に示した．

肝機能検査の異常値はいずれも Grade 1 であった．

ALT 又は AST が基準範囲上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者及び総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

肝機能検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-43 に示した．

cHL 患者全体で，肝機能検査の異常値（いずれも増加）は主に Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の肝機能検査の異常値は，ALP 増加 2/23 名（8.7%）であり，いずれも Grade 3 であった．

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，AST 増加（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名），ALT 増加（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名）及び総ビリルビン増加（Grade 0→3：1 名）であった．

肝機能検査異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した．

ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 3/23 名（13.0%）に認められ，ULN の 5 倍を超えた被験者が 2/23 名（8.7%），ULN の 10 倍を超えた被験者が 2/23 名（8.7%），ULN の 20 倍を超えた被験者が 1/23 名（4.3%）に認められた．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 1/23 名（4.3%）に認められた．Hy's law[1)]の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN）に該当する被験者が 1/23 名（4.3%）に認められた．

表 2.7.4.3-1　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed		cHL: Other		cHL: All	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対象集団採用者数	15		8		23	
対象者数[a)]	15		8		23	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	1	(6.7)	2	(25.0)	3	(13.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	0	(0.0)	2	(25.0)	2	(8.7)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	0	(0.0)	2	(25.0)	2	(8.7)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.3)
対象者数[b)]	15		8		23	
総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.3)
対象者数[c)]	15		8		23	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.3)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.3)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.3)

集計は治験薬の初回投与から最終投与後100日以内の臨床検査値を対象に，Hy's lawの基準に従い行った．
ULNはUpper Limit of Normalを示す．
a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者を対象とした．
b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした．
c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした．

3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

肝機能検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-44 に示した．

cHL 患者全体で，肝機能検査の異常値（いずれも増加）は主に Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の肝機能検査の異常値は，ALP 増加 10/232 名（4.3%）であり，いずれも Grade 3 であった．

cHL 患者全体で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ALP 増加（Grade 0→3：1 名，Grade 1→3：1 名），AST 増加（Grade 0→3：3 名，Grade 1→3：2 名）及び ALT 増加（Grade 0→3：3 名）であった．

肝機能検査異常の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した．

cHL 患者全体で，ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 15/232 名（6.5%）に認められ，このうち ULN の 5 倍を超えた被験者が 6/232 名（2.6%），ULN の 10 倍を超えた被験者が 2/232 名（0.9%）に認められ，ULN の 20 倍を超えた被験者は認められなかった．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 5/232 名（2.2%）に認められた．Hy's

law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN）に該当する被験者が 2/232 名（0.9%）に認められた.

表 2.7.4.3-2　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B		Cohort A+B+C	
	n	(%)	n	(%)
対象集団採用者数	80		240	
対象者数[a)]	80		232	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	6	(7.5)	15	(6.5)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	3	(3.8)	6	(2.6)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	2	(2.5)	2	(0.9)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	0	(0.0)	0	(0.0)
対象者数[b)]	80		232	
総ビリルビン ＞2xULN	2	(2.5)	5	(2.2)
対象者数[c)]	80		232	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	2	(0.9)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	0	(0.0)	2	(0.9)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN かつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN	0	(0.0)	2	(0.9)

集計は治験薬の初回投与から最終投与後30日以内の臨床検査値を対象に，Hy's lawの基準に従い行った.
ULNはUpper Limit of Normalを示す.
a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者を対象とした.
b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.
c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

2.7.4.3.2.2　腎機能検査

1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

臨床検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-40 に示した.

腎機能検査のクレアチニンの異常値はいずれも Grade 1 であった.

2）　海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

cHL 患者全体で，腎機能検査のクレアチニンの異常値は認められなかった.

3）　海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

クレアチニンのベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-45 に示した.

cHL 患者全体で，大部分の被験者が治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内のクレアチニンは基準範囲内であった．クレアチニンの異常値（いずれも増加）はすべて Grade 1 又は 2 であった．

2.7.4.3.2.3 甲状腺機能検査

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に示した．

ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は 11.8%（2/17 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 17.6%（3/17 名）であった．

ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 29.4%（5/17 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 5.9%（1/17 名）であった．

表 2.7.4.3-3　甲状腺機能異常の発現頻度（ONO-4538-15 試験）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538 n （%）
N	17
TSH > ULN	6 (35.3)
TSH > ULN かつ	
ベースラインにおいて TSH ≦ ULN	2 (11.8)
TSH > ULN かつ	
少なくとも 1 時点において free T3 又は free T4 < LLN[a)]	3 (17.6)
すべての時点において free T3 及び free T4 ≧ LLN[a)]	3 (17.6)
free T3 又は free T4 が欠測[b)]	0 (0.0)
TSH < LLN	5 (29.4)
TSH < LLN かつ	
ベースラインにおいて TSH ≧ LLN	5 (29.4)
TSH < LLN かつ	
少なくとも 1 時点において free T3 又は free T4 > ULN[a)]	1 (5.9)
すべての時点において free T3 及び free T4 ≦ ULN[a)]	4 (23.5)
free T3 又は free T4 が欠測[b)]	0 (0.0)

集計は治験薬最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までのホルモン検査値を対象に行った．
ULN は Upper Limit of Normal を示す．
LLN は Lower Limit of Normal を示す．
a）TSH の異常値発現以降，2 週間以内に実施した検査を対象とした．
b）TSH の異常値発現以降，以下の①～③に該当する被験者
①2 週間以内の free T3 及び free T4 がすべて欠測
②2 週間以内の free T3 に異常がなく free T4 が欠測
③2 週間以内の free T3 が欠測及び free T4 に異常がない
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.2-6］

2）　海外第 I 相試験（CA209039 試験）

甲状腺機能検査異常の発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した．

cHL 患者全体で，ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は 21.7%（5/23 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 8.7%（2/23 名）であった．

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（cHL）

ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 17.4%（4/23 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者はいなかった．

表 2.7.4.3-4　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
TSH > ULN	6 (40.0)	1 (12.5)	7 (30.4)
TSH > ULN			
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	4 (26.7)	1 (12.5)	5 (21.7)
TSH > ULN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	1 (6.7)	1 (12.5)	2 (8.7)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	1 (6.7)	0	1 (4.3)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	4 (26.7)	0	4 (17.4)
TSH < LLN	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)
TSH < LLN			
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)
TSH < LLN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	0	0	0
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	0	0	0
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	2 (13.3)	2 (25.0)	4 (17.4)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 100 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.
Source: Table S.7.4-SI

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.9.2.3-1］

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

甲状腺機能検査異常の発現頻度を表 2.7.4.3-5 に示した．

cHL 患者全体で，ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は 16.2%（29/179 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 6.7%（12/179 名）であった．

ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 4.5%（8/179 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 1.7%（3/179 名）であった．

表 2.7.4.3-5　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	Cohort B N = 73	Cohort A+B+C N = 179
TSH > ULN	23 (31.5)	60 (33.5)
TSH > ULN		
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	9 (12.3)	29 (16.2)
TSH > ULN		
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	5 (6.8)	12 (6.7)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	9 (12.3)	24 (13.4)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	9 (12.3)	24 (13.4)
TSH < LLN	3 (4.1)	9 (5.0)
TSH < LLN		
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	2 (2.7)	8 (4.5)
TSH < LLN		
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	1 (1.4)	3 (1.7)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	0	1 (0.6)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	2 (2.7)	5 (2.8)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.3-1］

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内外の各試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，脈拍数，体温，体重，心電図，胸部 X 線，Performance Status などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．これらの観察項目について，本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

年齢を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-46 及び表 2.7.4.7-47 に，性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-48 及び表 2.7.4.7-49 に，抗 ONO-4538 抗体を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-50 及び表 2.7.4.7-51 に示した．

年齢，性別及び抗 ONO-4538 抗体によるサブグループ解析を行った結果，有害事象及び副作用の発現率に対して，一部で数値的に大きな開きのあるサブグループ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，あるいは認められた事象の発現数が少ないため結果の解釈には限界があることから，層別因子が有害事象及び副作用の発現率に与える影響は検討できなかった．

2） 海外第Ⅰ相試験（CA209039 試験）

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-52 及び表 2.7.4.7-53 に示した．

性別によるサブグループ解析を行った結果，有害事象及び副作用の発現率に対して，一部で数値的に大きな開きのあるサブグループ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，認められた事象の発現数が少ないため結果の解釈には限界があることから，性別が有害事象及び副作用の発現率に与える影響は検討できなかった．なお，本試験の年齢の中央値（最小値～最大値）は 35（20～54）歳であり，年齢（65 歳未満／65 歳以上）を層別因子とした有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析は行わなかった．

3） 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

年齢を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-54 及び表 2.7.4.7-55 に，性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-56 及び表 2.7.4.7-57 に示した．

年齢及び性別によるサブグループ解析を行った結果，各サブグループにおける有害事象及び副作用の発現率は被験者全体の結果と類似していた．個別の有害事象発現率のサブグループ間の差については，各サブグループに含まれる被験者数が少なく対象者数に偏りがあること，あるいは認められた事象の発現数が少ないため結果の解釈には限界があることから，層別因子が有害事象及び副作用の発現率に与える明らかな影響は特定できなかった．また，本試験の大部分の被験者が米国／カナダ又は欧州で組入れられており，人種も大部分が白人であったことから，地域及び人種差は検討できなかった．

以下に，CA209205 試験における年齢層別及び性別の有害事象及び副作用の発現頻度を示した．

（1） 年齢

年齢層別の有害事象の発現頻度は 30 歳未満が 90.9%（80/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 97.6%（80/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 87.3%（48/55 名），60 歳以上が 100%（15/15 名）であり，Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は 30 歳未満が 29.5%（26/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 28.0%（23/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 23.6%（13/55 名），60 歳以上が 26.7%（4/15 名）であった．Grade 5 の有害事象の発現頻度は 30 歳未満が 0%（0/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 1.2%（1/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 1.8%（1/55 名），60 歳以上が 6.7%（1/15 名）であった．年齢層別の副作用の発現頻度は 30 歳未満が 68.2%（60/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 78.0%（64/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 60.0%（33/55 名），60 歳以上が 80.0%（12/15 名）であり，Grade 3-4 の副作用の発現頻度は 30 歳未満が 15.9%（14/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 15.9%（13/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 14.5%（8/55 名），60 歳以上が 13.3%（2/15 名）であった．Grade 5 の副作用の発現頻度は 30 歳未満が 0%（0/88 名），30 歳以上 45 歳未満が 1.2%（1/82 名），45 歳以上 60 歳未満が 1.8%（1/55 名），60 歳以上が 6.7%（1/15 名）であった．各サブグループにおける有害事象及び副作用の発現頻度は類似しており，高齢者で有害事象及び副作用の発現頻度あるいは重症度が高くなる傾向は認められなかった．

（2） 性別

性別の有害事象の発現頻度は男性が 93.6%（132/141 名），女性が 91.9%（91/99 名）であり，Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は男性が 27.7%（39/141 名），女性が 27.3%（27/99 名）であった．Grade 5 の有害事象の発現頻度は男性が 2.1%（3/141 名），女性が 0%（0/99 名）であった．性別の副作用の発現頻度は男性が 70.9%（100/141 名），女性が 69.7%（69/99 名）であり，Grade3-4 の副作用の発現頻度は男性が 13.5%（19/141 名），女性が 18.2%（18/99 名）であった．Grade 5 の有害事象の発現頻度は男性が 2.1%（3/141 名），女性が 0%（0/99 名）であった．PT 別で男性と比較して女性で発現頻度が 10%以上高かった副作用及び Grade 3-4 の副作用はなかった．また，PT 別で女性と比較して男性で発現頻度が 10%以上高かった副作用及び Grade 3-4 の副作用はなかった．

2.7.4.5.2 薬物相互作用

本薬の薬物相互作用については，「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした一変申請（2015 年 12 月承認）での既提出資料（eCTD270715002，2.7.2）で報告しており，薬物相互作用に関する新たな提出資料はない．

なお，既提出資料に示したとおり，抗体医薬品である本薬は，チトクローム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため，併用薬と相互作用しないと考えられた．しかし，モノクローナル抗体のうち，サイトカインを変動させるものは，CYP の発現に間接的な影響を及ぼし，結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [2)]．本薬を 0.3～10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき，投与量によらず，いずれのサイトカインにおいても本薬投与後の明確な変動は認められなかった．このことから，本薬が CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く，CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた．

以上から，薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった．

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において，本薬 10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 8 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが，催奇形性は認められなかった．また，出生児の成長及び発達に影響は認められなかった．なお，本薬は出生児の血清中で認められている．

本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが，ヒト免疫グロブリン G は乳汁中に移行するため，本薬も移行する可能性がある．

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠する可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている．なお，臨床試験及び市販後の情報では，7 名の妊娠が報告されている．そのうち 2 名は曝露された患者が妊娠し，その 2 名のうち 1 名は子宮外妊娠が認められ，1 名は経過の報告がなかった．その他の 5 名は患者のパートナーが妊娠し，その 5 名のうち 1 名は正常に出産し，4 名は経過の報告がなかった．

以上を踏まえ，本薬の添付文書では「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に以下を記載し，注意喚起している．

（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること．

（2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．

2.7.4.5.4 過量投与

本薬について，重大な過量投与の報告はない．なお，本薬は国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが，用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は認められなかった［2.7.6.1］

2.7.4.5.5 薬物乱用

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

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の報告はない．なお，本薬の抗腫瘍効果は長期間維持される傾向が認められている［2.7.3.5］．

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え，これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない．本薬の比較的よく見られる副作用として疲労が報告されている（2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象）．疲労は自動車運転及び機械操作に

影響を及ぼす可能性が考えられるため，疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある．

2.7.4.6 市販後データ

国内外で得られた本薬の市販後安全性情報を，ブリストル・マイヤーズ スクイブ社による定期ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1］に基づいて以下に示した．

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

本薬は日本，米国，EU，イスラエル，韓国及びマカオで販売されているが，売り上げに関する情報が入手可能なのは，国内及び米国のみである．

国内において，本薬は 2014 年 7 月 4 日に製造販売承認を取得している．使用成績調査（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）の登録患者数から，本薬は [redacted] 名の患者に投与されたと推定される．

米国において，現在，本薬の使用患者数に関する情報は入手可能でなく，売上高から推定した数値を示す．本薬の製造販売承認（2014 年 12 月 22 日）から売上高の調査は 2 四半期実施されており，2014 年第 4 四半期（2014 年 10 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）の本薬の販売量は [redacted] mg，2015 年第 1 四半期（2015 年 1 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）は [redacted] mg であり，計 [redacted] mg がこの 2 四半期に販売されたと推定される．2015 年第 2 四半期には第 1 四半期と同程度の販売量が見込まれるため，米国での推定販売量は [redacted] mg となる．2015 年にメラノーマの適応拡大及び肺がんの適応を取得したことを考慮すると，この推定値は低く見積もった値と考えられる．

この推定値と添付文書の情報を基に使用患者数を推定するが，多くの要因（体重等）によって投与量及び投与期間は変動するため，以下の仮定の下で算出する．

1 名の患者が本薬 240 mg を 2 週間間隔で 3 カ月間（6 回）投与されたものと仮定すると，総投与量は 1440 mg であり，米国における上記期間の使用患者数は，[redacted] 名と推定される（[redacted] mg÷1440 mg／患者＝[redacted] 名）．

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

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

調査期間データ（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）では，668 件の副作用（重篤な副作用：457 件，非重篤な副作用：211 件）が報告され，重篤な副作用のうち 182 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），275 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源から

の報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．

累積データ（2015 年 7 月 3 日まで）では，756 件の副作用（重篤な副作用：538 件，非重篤な副作用：218 件）が報告され，重篤な副作用のうち 195 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），343 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．認められた副作用は表 2.7.4.7-58 に示した．高頻度（8 件以上）で認められた重篤な副作用は，原因不明の死亡（38 件），悪性新生物進行（32 件），発熱（28 件），下痢（26 件），適応外使用（19 件），肺臓炎（17 件），悪心（15 件），大腸炎（13 件），疲労（13 件），間質性肺疾患（12 件），発疹（12 件），胸水（12 件），肝機能異常（10 件），注入に伴う反応（10 件），咳嗽（9 件），嘔吐（8 件），甲状腺機能低下症（8 件）及び頭痛（8 件）であった．

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

2.7.4.6.3 現在実施中の臨床試験から得られている安全性情報

参考資料として本薬の最新の PBRER を［5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書］に添付した．

本薬の臨床開発は小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ社が共同で進めている．両社がこれまでに国内外で実施した臨床試験には約 10814 名の被験者が組入れられ，約 6854 名の被験者に本薬が投与され，約 2710 名の被験者が現在実施中の二重盲検試験に組入れられている．本薬の単剤療法，並びに他剤との併用療法について，これまでに実施している臨床試験で対象とした主ながん腫は，腎細胞がん，悪性黒色腫，非小細胞肺がん，肝細胞がん及び血液がんである．加えて，本薬は C 型肝炎ウイルス感染の単剤治療についても検討されている．

本薬の主たる安全性上の懸念は炎症性の副作用であり，2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析に示したように，本薬の重要な特定されたリスクには内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性及び腎毒性がある．新たに特定されたリスクは，中毒性表皮壊死症を含む発疹関連の免疫介在有害事象，ぶどう膜炎，膵炎，ギラン・バレー症候群，筋無力症候群，脳炎を含むその他の免疫介在有害事象及び重度の注入反応である．また，重要な潜在的リスクは胚胎児への毒性及び免疫原性である．

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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］

表 2.7.4.7-2　人口統計学的特性の要約（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 2.7.4.7-3　疾患特性の要約（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
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 2.7.4.7-4　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］

表 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（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 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

		ONO-4538					
		有害事象			副作用		
SOC		全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	17	17	17	17	17	17
全体		17 (100.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	17 (100.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		2 (11.8)	2 (11.8)		2 (11.8)	2 (11.8)	
貧血		1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
リンパ球減少症		1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
耳および迷路障害		2 (11.8)			1 (5.9)		
難聴		1 (5.9)			1 (5.9)		
頭位性回転性めまい		1 (5.9)					
内分泌障害		3 (17.6)			3 (17.6)		
甲状腺機能低下症		3 (17.6)			3 (17.6)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
胃腸障害	6 (35.3)			5 (29.4)		
腹痛	1 (5.9)			1 (5.9)		
便秘	1 (5.9)			1 (5.9)		
下痢	1 (5.9)			1 (5.9)		
腸炎	1 (5.9)			1 (5.9)		
胃炎	1 (5.9)					
悪心	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (58.8)			9 (52.9)		
疲労	2 (11.8)			2 (11.8)		
注射部位反応	1 (5.9)			1 (5.9)		
倦怠感	2 (11.8)			2 (11.8)		
浮腫	2 (11.8)					
発熱	7 (41.2)			7 (41.2)		
硬結	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
感染症および寄生虫症	4 (23.5)			2 (11.8)		
気管支炎	1 (5.9)					
中耳炎	1 (5.9)			1 (5.9)		
肺炎	1 (5.9)			1 (5.9)		
鼻炎	1 (5.9)					
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.8)			1 (5.9)		
挫傷	1 (5.9)					
注入に伴う反応	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
臨床検査	4 (23.5)			4 (23.5)		
肝機能検査異常	1 (5.9)			1 (5.9)		
血小板数減少	1 (5.9)			1 (5.9)		
体重増加	1 (5.9)			1 (5.9)		
白血球数減少	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

		ONO-4538					
		有害事象			副作用		
SOC		全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	17	17	17	17	17	17
代謝および栄養障害		4 (23.5)	1 (5.9)		3 (17.6)	1 (5.9)	
高カリウム血症		1 (5.9)					
低カリウム血症		1 (5.9)			1 (5.9)		
低ナトリウム血症		1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
食欲減退		1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
筋骨格系および結合組織障害	5 (29.4)			3 (17.6)		
関節痛	1 (5.9)			1 (5.9)		
背部痛	2 (11.8)					
筋痙縮	1 (5.9)			1 (5.9)		
筋肉痛	2 (11.8)			2 (11.8)		
神経系障害	6 (35.3)			3 (17.6)		
浮動性めまい	1 (5.9)			1 (5.9)		
頭痛	4 (23.5)			1 (5.9)		
末梢性ニューロパチー	1 (5.9)			1 (5.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-6　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538					
	有害事象			副作用		
SOC	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	17	17	17	17	17	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	1 (5.9)		2 (11.8)	1 (5.9)	
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)		1 (5.9)	1 (5.9)	
上気道の炎症	2 (11.8)			1 (5.9)		
皮膚および皮下組織障害	8 (47.1)			7 (41.2)		
脱毛症	1 (5.9)			1 (5.9)		
皮膚嚢腫	1 (5.9)			1 (5.9)		
ざ瘡様皮膚炎	2 (11.8)			1 (5.9)		
そう痒症	5 (29.4)			5 (29.4)		
発疹	4 (23.5)			4 (23.5)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-8］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	15 (100.0)	7 (46.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	23 (100.0)	13 (56.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (93.3)	1 (6.7)		5 (62.5)	1 (12.5)		19 (82.6)	2 (8.7)	
疲労	7 (46.7)	1 (6.7)		5 (62.5)			12 (52.2)	1 (4.3)	
発熱	8 (53.3)			3 (37.5)			11 (47.8)		
悪寒	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
無力症	1 (6.7)						1 (4.3)		
小結節	1 (6.7)						1 (4.3)		
非心臓性胸痛				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
浮腫	1 (6.7)						1 (4.3)		
末梢性浮腫	1 (6.7)						1 (4.3)		
疼痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
分泌物分泌	1 (6.7)						1 (4.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (93.3)	1 (6.7)		4 (50.0)	1 (12.5)		18 (78.3)	2 (8.7)	
咳嗽	11 (73.3)			3 (37.5)			14 (60.9)		
鼻閉	5 (33.3)			1 (12.5)			6 (26.1)		
肺臓炎	2 (13.3)			1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	
上気道咳症候群	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
気管支痙攣	2 (13.3)						2 (8.7)		
労作性呼吸困難	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
鼻出血	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸水	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
アレルギー性咽頭炎				1 (12.5)			1 (4.3)		
呼吸困難	1 (6.7)						1 (4.3)		
喀血	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
肺出血	1 (6.7)						1 (4.3)		
扁桃肥大	1 (6.7)						1 (4.3)		
喘鳴	1 (6.7)						1 (4.3)		
胃腸障害	9 (60.0)	2 (13.3)		7 (87.5)	2 (25.0)		16 (69.6)	4 (17.4)	
下痢	7 (46.7)	1 (6.7)		4 (50.0)			11 (47.8)	1 (4.3)	
悪心	3 (20.0)			4 (50.0)			7 (30.4)		
嘔吐	3 (20.0)			4 (50.0)			7 (30.4)		
便秘	2 (13.3)			2 (25.0)			4 (17.4)		
腹痛	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
上腹部痛				2 (25.0)			2 (8.7)		
嚥下障害	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
胃食道逆流性疾患	2 (13.3)						2 (8.7)		
口内炎	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
腹部不快感	1 (6.7)						1 (4.3)		
口唇炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
大腸炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
便失禁	1 (6.7)						1 (4.3)		
胃腸の炎症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
痔核				1 (12.5)			1 (4.3)		
口唇痛				1 (12.5)			1 (4.3)		
嚥下痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
小腸閉塞				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	2 (13.3)		6 (75.0)	1 (12.5)		16 (69.6)	3 (13.0)	
上気道感染	4 (26.7)			2 (25.0)			6 (26.1)		
副鼻腔炎	3 (20.0)						3 (13.0)		
尿路感染				3 (37.5)			3 (13.0)		
インフルエンザ	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
肺感染	2 (13.3)						2 (8.7)		
皮膚感染	1 (6.7)	1 (6.7)		1 (12.5)			2 (8.7)	1 (4.3)	
無症候性細菌尿				1 (12.5)			1 (4.3)		
菌血症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
カンジダ感染	1 (6.7)						1 (4.3)		
膀胱炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
脳炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
帯状疱疹	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
感染	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
粘膜感染				1 (12.5)			1 (4.3)		
咽頭炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
肺炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
マイコプラズマ性肺炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
軟部組織感染	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
ブドウ球菌感染	1 (6.7)						1 (4.3)		
腟感染				1 (12.5)			1 (4.3)		
皮膚および皮下組織障害	11 (73.3)			5 (62.5)			16 (69.6)		
発疹	6 (40.0)			4 (50.0)			10 (43.5)		
そう痒症	6 (40.0)			3 (37.5)			9 (39.1)		
皮膚乾燥	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
脱毛症	3 (20.0)						3 (13.0)		
多汗症	3 (20.0)						3 (13.0)		
ざ瘡	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
剥脱性皮膚炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
寝汗	1 (6.7)						1 (4.3)		
点状出血	1 (6.7)						1 (4.3)		
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
丘疹性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		
皮膚色素減少	1 (6.7)						1 (4.3)		
血液およびリンパ系障害	8 (53.3)	3 (20.0)		7 (87.5)	4 (50.0)		15 (65.2)	7 (30.4)	
血小板減少症	7 (46.7)	3 (20.0)		2 (25.0)	1 (12.5)		9 (39.1)	4 (17.4)	
リンパ球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		3 (37.5)	2 (25.0)		5 (21.7)	3 (13.0)	
貧血	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
白血球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		2 (25.0)	1 (12.5)		4 (17.4)	2 (8.7)	
好中球減少症	2 (13.3)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	2 (8.7)	
発熱性好中球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)		1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	2 (8.7)	
好酸球増加症				1 (12.5)			1 (4.3)		
溶血				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
リンパ節痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
血栓性微小血管症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
臨床検査	9 (60.0)	2 (13.3)		6 (75.0)	1 (12.5)		15 (65.2)	3 (13.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			3 (37.5)			5 (21.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)			2 (25.0)			4 (17.4)		
リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)		2 (25.0)			4 (17.4)	1 (4.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)					2 (8.7)	1 (4.3)	
体重増加	2 (13.3)						2 (8.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	1 (6.7)						1 (4.3)		
肝機能検査異常				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
リンパ球数減少				1 (12.5)			1 (4.3)		
ビタミンD減少	1 (6.7)						1 (4.3)		
体重減少	1 (6.7)						1 (4.3)		
白血球数減少				1 (12.5)			1 (4.3)		
代謝および栄養障害	7 (46.7)			7 (87.5)	2 (25.0)		14 (60.9)	2 (8.7)	
高血糖	5 (33.3)			4 (50.0)			9 (39.1)		
低カリウム血症	1 (6.7)			4 (50.0)	2 (25.0)		5 (21.7)	2 (8.7)	
低カルシウム血症	3 (20.0)			1 (12.5)	1 (12.5)		4 (17.4)	1 (4.3)	
低リン酸血症	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
高尿酸血症	3 (20.0)						3 (13.0)		
食欲減退	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
高カルシウム血症	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
低アルブミン血症	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
低ナトリウム血症	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
体液貯留	1 (6.7)						1 (4.3)		
高アルブミン血症	1 (6.7)						1 (4.3)		
高マグネシウム血症	1 (6.7)						1 (4.3)		
高ナトリウム血症	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
低血糖症	1 (6.7)						1 (4.3)		
低マグネシウム血症	1 (6.7)						1 (4.3)		
筋骨格系および結合組織障害	9 (60.0)			3 (37.5)	1 (12.5)		12 (52.2)	1 (4.3)	
背部痛	3 (20.0)			2 (25.0)	1 (12.5)		5 (21.7)	1 (4.3)	
関節痛	4 (26.7)						4 (17.4)		
筋痙縮	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
筋肉痛	3 (20.0)						3 (13.0)		
筋骨格系胸痛	2 (13.3)						2 (8.7)		
側腹部痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
鼡径部痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
筋骨格痛				1 (12.5)			1 (4.3)		
筋骨格硬直	1 (6.7)						1 (4.3)		
頚部痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
顎痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
神経系障害	8 (53.3)			2 (25.0)			10 (43.5)		
頭痛	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
末梢性ニューロパチー	5 (33.3)						5 (21.7)		
浮動性めまい	1 (6.7)						1 (4.3)		
感覚鈍麻	1 (6.7)						1 (4.3)		
神経筋痛	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
安静時振戦	1 (6.7)						1 (4.3)		
腎および尿路障害	4 (26.7)			3 (37.5)	1 (12.5)		7 (30.4)	1 (4.3)	
急性腎不全	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
排尿困難	2 (13.3)						2 (8.7)		
頻尿	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
血尿				1 (12.5)			1 (4.3)		
蛋白尿	1 (6.7)						1 (4.3)		
内分泌障害	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
甲状腺機能低下症	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
甲状腺機能亢進症				1 (12.5)			1 (4.3)		
傷害、中毒および処置合併症	4 (26.7)			1 (12.5)			5 (21.7)		
肉離れ	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
挫傷	1 (6.7)						1 (4.3)		
注入に伴う反応	1 (6.7)						1 (4.3)		
術後発熱	1 (6.7)						1 (4.3)		
処置による頭痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
精神障害	3 (20.0)			2 (25.0)			5 (21.7)		
不眠症	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
不安	2 (13.3)						2 (8.7)		
うつ病	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
免疫系障害	2 (13.3)			2 (25.0)	1 (12.5)		4 (17.4)	1 (4.3)	
移植片対宿主病	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
サイトカイン放出症候群	1 (6.7)						1 (4.3)		
過敏症				1 (12.5)			1 (4.3)		
血管障害	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
潮紅	1 (6.7)						1 (4.3)		
ほてり				1 (12.5)			1 (4.3)		
高血圧	1 (6.7)						1 (4.3)		
低血圧	1 (6.7)						1 (4.3)		
リンパ浮腫	1 (6.7)						1 (4.3)		
血栓性静脈炎	1 (6.7)						1 (4.3)		
生殖系および乳房障害	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
乳房痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
月経過多				1 (12.5)			1 (4.3)		
乳頭痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
腟分泌物				1 (12.5)			1 (4.3)		
腟出血				1 (12.5)			1 (4.3)		
外陰腟乾燥	1 (6.7)						1 (4.3)		
眼障害				2 (25.0)			2 (8.7)		
眼乾燥				1 (12.5)			1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-7　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 9）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
硝子体浮遊物				1 (12.5)			1 (4.3)		
心臓障害	1 (6.7)						1 (4.3)		
心嚢液貯留	1 (6.7)						1 (4.3)		
耳および迷路障害	1 (6.7)						1 (4.3)		
耳痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
骨髄異形成症候群	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた.
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した.
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.1-1］

表 2.7.4.7-8　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	13 (86.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	19 (82.6)	5 (21.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	5 (33.3)	1 (6.7)		4 (50.0)	2 (25.0)		9 (39.1)	3 (13.0)	
血小板減少症	5 (33.3)	1 (6.7)					5 (21.7)	1 (4.3)	
リンパ球減少症				3 (37.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	
白血球減少症	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
好酸球増加症				1 (12.5)			1 (4.3)		
リンパ節痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
好中球減少症	1 (6.7)						1 (4.3)		
胃腸障害	6 (40.0)	1 (6.7)		3 (37.5)	1 (12.5)		9 (39.1)	2 (8.7)	
下痢	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
悪心	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
口内炎	1 (6.7)			1 (12.5)	1 (12.5)		2 (8.7)	1 (4.3)	
大腸炎				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
胃腸の炎症				1 (12.5)	1 (12.5)		1 (4.3)	1 (4.3)	
胃食道逆流性疾患	1 (6.7)						1 (4.3)		
膵炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (4.3)	1 (4.3)	
嘔吐				1 (12.5)			1 (4.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)			2 (25.0)			8 (34.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.4.7-8　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 1）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
疲労	1 (6.7)			2 (25.0)			3 (13.0)		
発熱	3 (20.0)						3 (13.0)		
無力症	1 (6.7)						1 (4.3)		
悪寒	1 (6.7)						1 (4.3)		
疼痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
臨床検査	4 (26.7)	1 (6.7)		2 (25.0)			6 (26.1)	1 (4.3)	
リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)		1 (12.5)			3 (13.0)	1 (4.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1 (12.5)			1 (4.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (12.5)			1 (4.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7)						1 (4.3)		
リンパ球数減少				1 (12.5)			1 (4.3)		
体重増加	1 (6.7)						1 (4.3)		
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)			2 (25.0)			6 (26.1)		
発疹	3 (20.0)			1 (12.5)			4 (17.4)		
そう痒症	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
ざ瘡				1 (12.5)			1 (4.3)		
皮膚乾燥	1 (6.7)						1 (4.3)		
そう痒性皮疹	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.4.7-8　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚色素減少	1 (6.7)						1 (4.3)		
代謝および栄養障害	4 (26.7)			1 (12.5)			5 (21.7)		
高カルシウム血症	1 (6.7)			1 (12.5)			2 (8.7)		
低リン酸血症	2 (13.3)						2 (8.7)		
食欲減退	1 (6.7)						1 (4.3)		
高血糖	1 (6.7)						1 (4.3)		
高尿酸血症	1 (6.7)						1 (4.3)		
低カルシウム血症	1 (6.7)						1 (4.3)		
内分泌障害	2 (13.3)			1 (12.5)			3 (13.0)		
甲状腺機能低下症	2 (13.3)						2 (8.7)		
甲状腺機能亢進症				1 (12.5)			1 (4.3)		
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0)						3 (13.0)		
筋肉痛	2 (13.3)						2 (8.7)		
関節痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
鼡径部痛	1 (6.7)						1 (4.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)			1 (12.5)	1 (12.5)		3 (13.0)	1 (4.3)	
気管支痙攣	1 (6.7)						1 (4.3)		
咳嗽	1 (6.7)						1 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.4.7-8　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 3）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects

項目	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
労作性呼吸困難	1　(6.7)						1　(4.3)		
肺臓炎				1　(12.5)	1　(12.5)		1　(4.3)	1　(4.3)	
傷害、中毒および処置合併症	2　(13.3)						2　(8.7)		
注入に伴う反応	1　(6.7)						1　(4.3)		
処置による頭痛	1　(6.7)						1　(4.3)		
神経系障害	2　(13.3)						2　(8.7)		
末梢性ニューロパチー	2　(13.3)						2　(8.7)		
免疫系障害	1　(6.7)						1　(4.3)		
サイトカイン放出症候群	1　(6.7)						1　(4.3)		
感染症および寄生虫症	1　(6.7)						1　(4.3)		
肺感染	1　(6.7)						1　(4.3)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1　(6.7)	1　(6.7)					1　(4.3)	1　(4.3)	
骨髄異形成症候群	1　(6.7)	1　(6.7)					1　(4.3)	1　(4.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全体	79 (98.8)	32 (40.0)	1 (1.3)	72 (90.0)	20 (25.0)	1 (1.3)	223 (92.9)	66 (27.5)	3 (1.3)	169 (70.4)	37 (15.4)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (63.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	32 (40.0)		1 (1.3)	122 (50.8)	5 (2.1)	1 (0.4)	66 (27.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
疲労	29 (36.3)			20 (25.0)			62 (25.8)	2 (0.8)		39 (16.3)	1 (0.4)	
発熱	25 (31.3)	1 (1.3)		11 (13.8)			53 (22.1)	2 (0.8)		21 (8.8)		
悪寒	5 (6.3)			3 (3.8)			12 (5.0)			6 (2.5)		
無力症	6 (7.5)			2 (2.5)			11 (4.6)			5 (2.1)		
末梢性浮腫	3 (3.8)			1 (1.3)			9 (3.8)			3 (1.3)		
粘膜の炎症	3 (3.8)			2 (2.5)			7 (2.9)			4 (1.7)		
疼痛	3 (3.8)			1 (1.3)			7 (2.9)			3 (1.3)		
胸痛	1 (1.3)						6 (2.5)			2 (0.8)		
倦怠感	1 (1.3)			1 (1.3)			3 (1.3)			3 (1.3)		
顔面浮腫	1 (1.3)						2 (0.8)					
インフルエンザ様疾患	1 (1.3)						2 (0.8)			1 (0.4)		
浮腫	2 (2.5)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
末梢腫脹	1 (1.3)						2 (0.8)					
口渇	1 (1.3)						2 (0.8)			1 (0.4)		
腋窩痛							1 (0.4)					
歩行障害							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身健康状態低下	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
全身性浮腫	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
ヘルニア	1 (1.3)						1 (0.4)					
限局性浮腫							1 (0.4)					
腫瘤	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
多臓器不全	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
医療機器関連の血栓症	1 (1.3)						1 (0.4)					
胃腸障害	48 (60.0)	3 (3.8)		30 (37.5)	2 (2.5)		112 (46.7)	8 (3.3)		67 (27.9)	4 (1.7)	
下痢	21 (26.3)			8 (10.0)			50 (20.8)	1 (0.4)		26 (10.8)	1 (0.4)	
悪心	19 (23.8)			10 (12.5)			38 (15.8)			26 (10.8)		
嘔吐	13 (16.3)	1 (1.3)		6 (7.5)			34 (14.2)	2 (0.8)		18 (7.5)	1 (0.4)	
便秘	12 (15.0)			5 (6.3)			21 (8.8)	1 (0.4)		8 (3.3)		
腹痛	9 (11.3)	2 (2.5)		6 (7.5)	2 (2.5)		17 (7.1)	2 (0.8)		11 (4.6)	2 (0.8)	
上腹部痛	1 (1.3)						7 (2.9)					
口内炎	2 (2.5)						7 (2.9)			4 (1.7)		
腹部膨満	4 (5.0)			2 (2.5)			5 (2.1)			2 (0.8)		
胃食道逆流性疾患	3 (3.8)						5 (2.1)			1 (0.4)		
歯痛	2 (2.5)			1 (1.3)			4 (1.7)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口内乾燥	2 (2.5)			2 (2.5)			3 (1.3)			2 (0.8)		
消化不良	1 (1.3)						3 (1.3)					
口唇炎	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
齲歯	1 (1.3)						2 (0.8)	1 (0.4)				
嚥下障害	2 (2.5)						2 (0.8)					
肛門直腸不快感	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
腹水	1 (1.3)						1 (0.4)					
口唇のひび割れ	1 (1.3)						1 (0.4)					
大腸炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
十二指腸潰瘍	1 (1.3)						1 (0.4)					
胃潰瘍	1 (1.3)						1 (0.4)					
胃炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
血便排泄							1 (0.4)					
裂孔ヘルニア							1 (0.4)	1 (0.4)				
食道痛							1 (0.4)					
食道炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
口腔障害							1 (0.4)			1 (0.4)		
口腔内痛							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膵炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
感染症および寄生虫症	53 (66.3)	6 (7.5)		10 (12.5)	1 (1.3)		102 (42.5)	12 (5.0)	1 (0.4)	16 (6.7)	3 (1.3)	1 (0.4)
上気道感染	19 (23.8)	1 (1.3)					29 (12.1)	1 (0.4)				
鼻咽頭炎	16 (20.0)						27 (11.3)					
気管支肺炎	9 (11.3)						11 (4.6)					
気管支炎	5 (6.3)						8 (3.3)					
尿路感染	3 (3.8)			1 (1.3)			6 (2.5)			1 (0.4)		
肺炎	3 (3.8)	2 (2.5)		1 (1.3)	1 (1.3)		5 (2.1)	4 (1.7)		2 (0.8)	2 (0.8)	
気道感染	3 (3.8)			3 (3.8)			5 (2.1)	1 (0.4)		3 (1.3)		
皮膚感染	4 (5.0)	1 (1.3)					5 (2.1)	1 (0.4)				
肺感染	4 (5.0)	2 (2.5)		1 (1.3)			4 (1.7)	2 (0.8)		1 (0.4)		
鼻炎	3 (3.8)			1 (1.3)			4 (1.7)			1 (0.4)		
ウイルス感染	4 (5.0)						4 (1.7)					
結膜炎	2 (2.5)						3 (1.3)					
口腔カンジダ症	2 (2.5)						3 (1.3)					
口腔ヘルペス	1 (1.3)						3 (1.3)					
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.3)						3 (1.3)	1 (0.4)				
副鼻腔炎	1 (1.3)						3 (1.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
医療機器関連感染	1 (1.3)						2 (0.8)					
毛包炎	1 (1.3)						2 (0.8)					
胃腸炎	1 (1.3)						2 (0.8)					
消化管感染	2 (2.5)						2 (0.8)					
単純ヘルペス	1 (1.3)						2 (0.8)					
帯状疱疹							2 (0.8)					
麦粒腫	1 (1.3)						2 (0.8)					
インフルエンザ	1 (1.3)						2 (0.8)					
下気道感染	1 (1.3)						2 (0.8)					
髄膜炎	2 (2.5)	1 (1.3)		1 (1.3)			2 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.4)		
皮膚カンジダ	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
軟部組織感染	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
急性副鼻腔炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
異型肺炎							1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)
菌血症							1 (0.4)					
細菌性膣症	1 (1.3)						1 (0.4)					
蜂巣炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
膀胱炎							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
蟯虫症							1 (0.4)					
精巣上体炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
丹毒							1 (0.4)	1 (0.4)				
皮膚真菌感染							1 (0.4)			1 (0.4)		
せつ	1 (1.3)						1 (0.4)					
ウイルス性消化管感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
真菌性性器感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
膿痂疹	1 (1.3)						1 (0.4)					
感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
限局性感染							1 (0.4)					
咽頭炎							1 (0.4)					
細菌性咽頭炎							1 (0.4)					
レンサ球菌性咽頭炎							1 (0.4)					
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
細菌性肺炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
腎盂腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
ウイルス性気道感染							1 (0.4)			1 (0.4)		
レンサ球菌性尿路感染	1 (1.3)						1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白癬感染	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
足部白癬	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
外陰腟真菌感染	1 (1.3)						1 (0.4)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (48.8)	3 (3.8)		12 (15.0)	1 (1.3)		88 (36.7)	5 (2.1)	1 (0.4)	30 (12.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
咳嗽	22 (27.5)			3 (3.8)			41 (17.1)			8 (3.3)		
呼吸困難	10 (12.5)	2 (2.5)		3 (3.8)	1 (1.3)		18 (7.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	7 (8.8)			1 (1.3)			13 (5.4)			3 (1.3)		
湿性咳嗽	3 (3.8)						8 (3.3)			1 (0.4)		
労作性呼吸困難	3 (3.8)						6 (2.5)			1 (0.4)		
肺臓炎	1 (1.3)			1 (1.3)			6 (2.5)			6 (2.5)		
アレルギー性鼻炎	3 (3.8)			1 (1.3)			6 (2.5)			1 (0.4)		
胸水	1 (1.3)	1 (1.3)					5 (2.1)	2 (0.8)		2 (0.8)		
上気道咳症候群	1 (1.3)						5 (2.1)			1 (0.4)		
鼻閉	3 (3.8)						4 (1.7)					
気管支痙攣	2 (2.5)						3 (1.3)					
気道うっ血	1 (1.3)			1 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.4)		
副鼻腔うっ血	2 (2.5)						3 (1.3)					
喘息							2 (0.8)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
鼻出血	2 (2.5)						2 (0.8)					
肺水腫	1 (1.3)						2 (0.8)					
鼻漏	1 (1.3)						2 (0.8)					
喘鳴	2 (2.5)						2 (0.8)					
急性呼吸窮迫症候群							1 (0.4)	1 (0.4)				
胞隔炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
慢性閉塞性肺疾患							1 (0.4)					
発声障害	1 (1.3)						1 (0.4)					
喀血	1 (1.3)						1 (0.4)					
低酸素症							1 (0.4)					
喉頭の炎症							1 (0.4)			1 (0.4)		
喉頭痛							1 (0.4)					
肺障害							1 (0.4)	1 (0.4)				
鼻潰瘍	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
胸膜摩擦音	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
気胸							1 (0.4)	1 (0.4)				
くしゃみ							1 (0.4)					
咽喉刺激感	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚および皮下組織障害	38 (47.5)	3 (3.8)		23 (28.8)	2 (2.5)		79 (32.9)	5 (2.1)		48 (20.0)	3 (1.3)	
そう痒症	18 (22.5)			8 (10.0)			35 (14.6)			20 (8.3)		
発疹	17 (21.3)	2 (2.5)		13 (16.3)	1 (1.3)		29 (12.1)	3 (1.3)		23 (9.6)	2 (0.8)	
脱毛症	5 (6.3)			2 (2.5)			9 (3.8)			4 (1.7)		
皮膚乾燥	1 (1.3)						6 (2.5)			1 (0.4)		
寝汗	3 (3.8)						6 (2.5)			1 (0.4)		
斑状丘疹状皮疹	3 (3.8)	1 (1.3)		3 (3.8)	1 (1.3)		6 (2.5)	1 (0.4)		6 (2.5)	1 (0.4)	
そう痒性皮疹	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
蕁麻疹	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
ざ瘡	1 (1.3)						1 (0.4)					
日光角化症	1 (1.3)						1 (0.4)					
皮膚炎	1 (1.3)						1 (0.4)					
ざ瘡様皮膚炎							1 (0.4)					
紅斑	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
男性型多毛症	1 (1.3)						1 (0.4)					
多汗症	1 (1.3)						1 (0.4)					
間擦疹							1 (0.4)					
皮膚疼痛	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
光線過敏性反応							1 (0.4)					
乾癬	1 (1.3)						1 (0.4)					
壊疽性膿皮症							1 (0.4)	1 (0.4)				
斑状皮疹	1 (1.3)						1 (0.4)					
丘疹性皮疹							1 (0.4)			1 (0.4)		
酒さ	1 (1.3)						1 (0.4)					
脂漏性皮膚炎							1 (0.4)					
皮膚剥脱							1 (0.4)					
皮膚病変	1 (1.3)						1 (0.4)					
顔面腫脹	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
臍分泌物	1 (1.3)						1 (0.4)					
臨床検査	34 (42.5)	12 (15.0)		19 (23.8)	9 (11.3)		67 (27.9)	24 (10.0)		37 (15.4)	15 (6.3)	
リパーゼ増加	8 (10.0)	5 (6.3)		6 (7.5)	4 (5.0)		14 (5.8)	9 (3.8)		10 (4.2)	6 (2.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.0)	1 (1.3)		3 (3.8)			12 (5.0)	4 (1.7)		5 (2.1)	1 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.0)	2 (2.5)		3 (3.8)	2 (2.5)		9 (3.8)	4 (1.7)		8 (3.3)	4 (1.7)	
血小板数減少	2 (2.5)	1 (1.3)		1 (1.3)			8 (3.3)	3 (1.3)		4 (1.7)	1 (0.4)	
体重増加	5 (6.3)			1 (1.3)			8 (3.3)			2 (0.8)		
アミラーゼ増加	5 (6.3)	2 (2.5)		4 (5.0)	2 (2.5)		7 (2.9)	4 (1.7)		6 (2.5)	4 (1.7)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.3)	2 (2.5)		4 (5.0)	2 (2.5)		7 (2.9)	2 (0.8)		6 (2.5)	2 (0.8)	
血中クレアチニン増加	4 (5.0)			2 (2.5)			7 (2.9)			3 (1.3)		
リンパ球数減少	3 (3.8)	1 (1.3)		1 (1.3)			6 (2.5)	2 (0.8)		2 (0.8)		
白血球数減少	1 (1.3)			1 (1.3)			5 (2.1)	1 (0.4)		3 (1.3)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (2.5)						4 (1.7)			1 (0.4)		
体重減少	4 (5.0)	1 (1.3)					4 (1.7)	1 (0.4)				
血中ビリルビン増加	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
血中ブドウ糖増加	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
好中球数減少	2 (2.5)	2 (2.5)		2 (2.5)	2 (2.5)		2 (0.8)	2 (0.8)		2 (0.8)	2 (0.8)	
トランスアミナーゼ上昇							2 (0.8)	1 (0.4)		2 (0.8)		
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (1.3)						1 (0.4)					
血中トリグリセリド増加							1 (0.4)	1 (0.4)				
体温変動							1 (0.4)			1 (0.4)		
クロストリジウム検査	1 (1.3)						1 (0.4)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
ヘモグロビン減少	1 (1.3)						1 (0.4)					
ヒスタミン異常							1 (0.4)			1 (0.4)		
臨床検査異常							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝機能検査異常	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
プロトロンビン時間短縮	1 (1.3)						1 (0.4)					
尿量増加							1 (0.4)			1 (0.4)		
筋骨格系および結合組織障害	33 (41.3)	3 (3.8)		20 (25.0)	1 (1.3)		65 (27.1)	4 (1.7)		35 (14.6)	1 (0.4)	
関節痛	17 (21.3)			11 (13.8)			26 (10.8)			16 (6.7)		
筋肉痛	9 (11.3)			6 (7.5)			19 (7.9)			10 (4.2)		
背部痛	9 (11.3)	1 (1.3)		2 (2.5)			16 (6.7)	1 (0.4)		5 (2.1)		
筋骨格痛	3 (3.8)			1 (1.3)			6 (2.5)			2 (0.8)		
四肢痛	3 (3.8)						5 (2.1)	1 (0.4)				
関節炎	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		3 (1.3)	1 (0.4)		3 (1.3)	1 (0.4)	
筋痙縮	3 (3.8)			2 (2.5)			3 (1.3)			2 (0.8)		
筋骨格系胸痛	1 (1.3)						3 (1.3)					
筋力低下	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
頚部痛	2 (2.5)						2 (0.8)					
多発性関節炎	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
骨痛	1 (1.3)						1 (0.4)					
胸壁腫瘤	1 (1.3)						1 (0.4)					
関節滲出液	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋腫脹							1 (0.4)					
筋緊張	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
筋骨格不快感	1 (1.3)						1 (0.4)					
骨壊死	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.3)						1 (0.4)					
軟部組織壊死							1 (0.4)			1 (0.4)		
神経系障害	30 (37.5)	1 (1.3)		15 (18.8)	1 (1.3)		64 (26.7)	2 (0.8)		32 (13.3)	2 (0.8)	
頭痛	9 (11.3)	1 (1.3)		2 (2.5)			29 (12.1)	1 (0.4)		14 (5.8)		
末梢性ニューロパチー	10 (12.5)			3 (3.8)			13 (5.4)			3 (1.3)		
浮動性めまい	3 (3.8)						6 (2.5)					
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.8)			1 (1.3)			4 (1.7)			1 (0.4)		
錯感覚	1 (1.3)			1 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.4)		
健忘	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
注意力障害	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
味覚異常	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
頭部不快感	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
知覚過敏							2 (0.8)			1 (0.4)		
感覚鈍麻	2 (2.5)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ヘルペス後神経痛	1 (1.3)						2 (0.8)					
痙攣発作							2 (0.8)			1 (0.4)		
傾眠	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
失神	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		2 (0.8)	2 (0.8)		2 (0.8)	2 (0.8)	
失語症	1 (1.3)						1 (0.4)					
前兆	1 (1.3)						1 (0.4)					
平衡障害	1 (1.3)						1 (0.4)					
異常感覚							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
半盲	1 (1.3)						1 (0.4)					
嗜眠							1 (0.4)					
記憶障害							1 (0.4)					
片頭痛	1 (1.3)						1 (0.4)					
神経痛	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
神経炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.3)						1 (0.4)					
多発ニューロパチー							1 (0.4)			1 (0.4)		
安静時振戦							1 (0.4)					
下肢静止不能症候群	1 (1.3)						1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
振戦	1 (1.3)						1 (0.4)					
代謝および栄養障害	20 (25.0)	3 (3.8)		6 (7.5)			41 (17.1)	6 (2.5)		13 (5.4)	1 (0.4)	
食欲減退	7 (8.8)	1 (1.3)		2 (2.5)			14 (5.8)	1 (0.4)		7 (2.9)		
高血糖	8 (10.0)	1 (1.3)		4 (5.0)			14 (5.8)	1 (0.4)		4 (1.7)		
低カリウム血症	6 (7.5)			1 (1.3)			8 (3.3)			1 (0.4)		
低ナトリウム血症	2 (2.5)						7 (2.9)	1 (0.4)		1 (0.4)		
低マグネシウム血症	4 (5.0)						5 (2.1)			1 (0.4)		
低アルブミン血症	1 (1.3)						4 (1.7)					
脱水							3 (1.3)	1 (0.4)				
低リン酸血症	1 (1.3)						2 (0.8)	1 (0.4)				
糖尿病							1 (0.4)					
耐糖能障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
高カルシウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
高ナトリウム血症	1 (1.3)						1 (0.4)					
高トリグリセリド血症	1 (1.3)						1 (0.4)					
高尿酸血症							1 (0.4)					
低カルシウム血症	1 (1.3)						1 (0.4)					
鉄欠乏	1 (1.3)						1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.3)						1 (0.4)					
ビタミンD欠乏	1 (1.3)						1 (0.4)					
傷害、中毒および処置合併症	18 (22.5)			16 (20.0)			38 (15.8)	1 (0.4)		31 (12.9)	1 (0.4)	
注入に伴う反応	16 (20.0)			16 (20.0)			31 (12.9)	1 (0.4)		31 (12.9)	1 (0.4)	
靱帯捻挫	2 (2.5)						2 (0.8)					
節足動物咬傷	1 (1.3)						1 (0.4)					
造影剤反応							1 (0.4)					
挫傷							1 (0.4)					
転倒	1 (1.3)						1 (0.4)					
骨折							1 (0.4)					
瘢痕							1 (0.4)					
サンバーン							1 (0.4)					
血液およびリンパ系障害	15 (18.8)	8 (10.0)		7 (8.8)	4 (5.0)		36 (15.0)	13 (5.4)		19 (7.9)	5 (2.1)	
貧血	8 (10.0)	2 (2.5)		2 (2.5)			18 (7.5)	5 (2.1)		5 (2.1)	1 (0.4)	
血小板減少症	2 (2.5)			1 (1.3)			12 (5.0)	2 (0.8)		8 (3.3)		
好中球減少症	7 (8.8)	4 (5.0)		7 (8.8)	4 (5.0)		11 (4.6)	5 (2.1)		10 (4.2)	4 (1.7)	
白血球減少症	3 (3.8)	2 (2.5)		2 (2.5)			3 (1.3)	2 (0.8)		2 (0.8)		
リンパ節痛	1 (1.3)						3 (1.3)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
好酸球増加症							1 (0.4)			1 (0.4)		
発熱性好中球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
内分泌障害	13 (16.3)			11 (13.8)			24 (10.0)			20 (8.3)		
甲状腺機能低下症	7 (8.8)			6 (7.5)			14 (5.8)			11 (4.6)		
原発性甲状腺機能低下症	3 (3.8)			3 (3.8)			6 (2.5)			6 (2.5)		
甲状腺機能亢進症	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			2 (0.8)		
甲状腺炎	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
副腎機能不全	1 (1.3)						1 (0.4)					
眼障害	12 (15.0)			6 (7.5)			22 (9.2)			10 (4.2)		
眼乾燥	4 (5.0)			2 (2.5)			5 (2.1)			2 (0.8)		
視力低下	2 (2.5)			1 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.4)		
羞明	2 (2.5)						2 (0.8)					
ぶどう膜炎	1 (1.3)			1 (1.3)			2 (0.8)			1 (0.4)		
霧視	1 (1.3)						2 (0.8)			1 (0.4)		
眼瞼炎							1 (0.4)					
白内障	1 (1.3)						1 (0.4)					
眼の障害	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
眼そう痒症							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虹彩血管新生	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
虹彩炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
角膜炎	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
眼充血							1 (0.4)			1 (0.4)		
網膜滲出物	1 (1.3)						1 (0.4)					
視力障害							1 (0.4)					
硝子体剥離							1 (0.4)					
硝子体浮遊物							1 (0.4)					
精神障害	11 (13.8)			5 (6.3)			18 (7.5)			5 (2.1)		
不眠症	7 (8.8)			1 (1.3)			12 (5.0)			1 (0.4)		
うつ病	3 (3.8)						4 (1.7)					
不安	2 (2.5)			1 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.4)		
激越	1 (1.3)						1 (0.4)					
注意欠陥多動性障害	1 (1.3)						1 (0.4)					
錯乱状態	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
感情的苦悩							1 (0.4)					
全般性不安障害	1 (1.3)						1 (0.4)					
躁病	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
精神状態変化	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
パニック発作	1 (1.3)						1 (0.4)					
血管障害	8 (10.0)	1 (1.3)		4 (5.0)			18 (7.5)	1 (0.4)		7 (2.9)		
ほてり	2 (2.5)			2 (2.5)			6 (2.5)			2 (0.8)		
低血圧	1 (1.3)			1 (1.3)			3 (1.3)			2 (0.8)		
血腫	1 (1.3)						2 (0.8)					
高血圧	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
深部静脈血栓症	1 (1.3)						1 (0.4)					
塞栓症	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
潮紅							1 (0.4)			1 (0.4)		
リンパ浮腫	1 (1.3)						1 (0.4)					
表在性静脈炎							1 (0.4)					
血栓症							1 (0.4)			1 (0.4)		
心臓障害	7 (8.8)	3 (3.8)					13 (5.4)	4 (1.7)		1 (0.4)	1 (0.4)	
頻脈	3 (3.8)						3 (1.3)					
不整脈	2 (2.5)	1 (1.3)					2 (0.8)	1 (0.4)				
動悸							2 (0.8)					
心嚢液貯留	1 (1.3)	1 (1.3)					2 (0.8)	2 (0.8)		1 (0.4)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
洞性頻脈							2 (0.8)					
心房細動							1 (0.4)					
心不全	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
左室機能不全	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
上室性頻脈	1 (1.3)						1 (0.4)					
免疫系障害	3 (3.8)			1 (1.3)			9 (3.8)	1 (0.4)		4 (1.7)	1 (0.4)	
過敏症	1 (1.3)			1 (1.3)			5 (2.1)	1 (0.4)		4 (1.7)	1 (0.4)	
季節性アレルギー	1 (1.3)						2 (0.8)					
免疫グロブリン療法アレルギー	1 (1.3)						1 (0.4)					
サイトカイン放出症候群	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
低γグロブリン血症							1 (0.4)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (10.0)	3 (3.8)		2 (2.5)			9 (3.8)	4 (1.7)		2 (0.8)		
悪性新生物進行	2 (2.5)	2 (2.5)					3 (1.3)	3 (1.3)				
皮膚乳頭腫	2 (2.5)						2 (0.8)					
腫瘍疼痛	2 (2.5)			2 (2.5)			2 (0.8)			2 (0.8)		
消化管間質性腫瘍	1 (1.3)	1 (1.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
脂漏性角化症	1 (1.3)						1 (0.4)					
耳および迷路障害	4 (5.0)			2 (2.5)			8 (3.3)			2 (0.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
回転性めまい	1 (1.3)			1 (1.3)			3 (1.3)			1 (0.4)		
耳痛	2 (2.5)						2 (0.8)					
耳不快感							1 (0.4)					
耳管機能障害	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
中耳滲出液							1 (0.4)					
耳鳴							1 (0.4)					
腎および尿路障害	1 (1.3)						7 (2.9)	1 (0.4)		2 (0.8)	1 (0.4)	
排尿困難							3 (1.3)					
血尿							1 (0.4)					
自己免疫性腎炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
頻尿							1 (0.4)			1 (0.4)		
尿臭異常	1 (1.3)						1 (0.4)					
生殖系および乳房障害	3 (3.8)						6 (2.5)					
乳房硬結							1 (0.4)					
勃起不全	1 (1.3)						1 (0.4)					
血精液症							1 (0.4)					
閉経期症状	1 (1.3)						1 (0.4)					
不正子宮出血							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Cohort B N = 80						Cohort A+B+C N = 240					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
卵巣嚢胞破裂	1 (1.3)						1 (0.4)					
肝胆道系障害	3 (3.8)	1 (1.3)		2 (2.5)	1 (1.3)		5 (2.1)	2 (0.8)		4 (1.7)	2 (0.8)	
自己免疫性肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
胆石症	1 (1.3)						1 (0.4)					
胆汁うっ滞	1 (1.3)			1 (1.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
肝炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肝毒性							1 (0.4)			1 (0.4)		
外科および内科処置	1 (1.3)						2 (0.8)	1 (0.4)				
人工流産							1 (0.4)	1 (0.4)				
カテーテル留置	1 (1.3)						1 (0.4)					
先天性、家族性および遺伝性障害							1 (0.4)	1 (0.4)				
気管食道瘻							1 (0.4)	1 (0.4)				
社会環境							1 (0.4)					
日常生活動作障害者							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-10　死亡例の一覧表（CA209039 試験）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects Receiving Monotherapy Nivolumab
cHL: ASCT-Bren Failed

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209039-4-50 (24/F/C)	03MAY2[redacted]	25OCT2[redacted]	04FEB2[redacted] **	468	DEATH	DISEASE	
					STATUS		
					SURVIVAL FOLLOW-UP		
CA209039-5-95 (33/M/O)	27AUG2[redacted]	14NOV2[redacted]	05DEC2[redacted] *	387	DEATH	OTHER	PULMONARY COMPROMISE
					AE/SAE	PULMONARY COMPROMISE (ALPHA STREP PNEUMONIA & SEPSIS)	AE/SAE: LUNG INFECTION
					STATUS		
CA209039-7-32 (35/M/B)	24APR2[redacted]	25JUL2[redacted]	18AUG2[redacted] *	390	DEATH	DISEASE	
					STATUS		
					SURVIVAL FOLLOW-UP		
CA209039-9-86 (31/F/C)	21AUG2[redacted]	16DEC2[redacted]	27JUL2[redacted] *	224	DEATH	OTHER	STEM CELL TRANSPLANTATION COMPLICATIONS

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table S.6.22］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-10　死亡例の一覧表（CA209039 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects Receiving Monotherapy Nivolumab

cHL: ASCT-Bren Failed

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209039-9-86 (31/F/C)	21AUG20[redacted]	16DEC20[redacted]	27JUL20[redacted]*	224	STATUS		

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table S.6.22］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-10　死亡例の一覧表（CA209039 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects Receiving Monotherapy Nivolumab
cHL: Other

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209039-9-29 (28/F/C)	15APR20[redacted]	29JUL20[redacted]	23NOV20[redacted]	118	DEATH	OTHER	COMPLICATIONS FROM ALLOGENEIC TRANSPLANT: GRAFT VERSUS HOST DISEASE, AND INFECTION. NOT LYMPHOMA.
					AE/SAE	GVHD AND COMPLICATIONS FROM TRANSPLANT	AE/SAE: ACUTE KIDNEY INJURY
					AE/SAE	GVHD AND COMPLICATIONS FROM TRANSPLANT	AE/SAE: BACTERAEMIA
					AE/SAE	GVHD AND COMPLICATIONS FROM TRANSPLANT	AE/SAE: ENCEPHALITIS
					AE/SAE	GVHD AND COMPLICATIONS FROM TRANSPLANT	AE/SAE: GRAFT VERSUS HOST DISEASE
					AE/SAE	GVHD AND COMPLICATIONS FROM TRANSPLANT	AE/SAE: THROMBOTIC MICROANGIOPATHY
					STATUS		

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験） Table S.6.22］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）

解析対象集団：All Enrolled Subjects

Treatment Group: Enrolled but not Treated

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209205-3-78 (40/F/O)			04DEC20[redacted]		DEATH	OTHER	SEPSIS, RESPIRATORY FAILURE
					AE/SAE	RESPIRATORY FAILURE	AE/SAE: RESPIRATORY FAILURE
					AE/SAE	RESPIRATORY FAILURE	AE/SAE: SEPSIS
CA209205-7-259 (57/M/C)			23AUG20[redacted]		DEATH	DISEASE	
					AE/SAE	PROGRESSION OF DISEASE	AE/SAE: ABDOMINAL PAIN
					AE/SAE	PROGRESSION OF DISEASE	AE/SAE: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION
					AE/SAE	PROGRESSION OF DISEASE	AE/SAE: PYREXIA
					AE/SAE	PROGRESSION OF LYMPHOMA	AE/SAE: HEPATIC CIRRHOSIS
					AE/SAE	PROGRESSION OF LYMPHOMA	AE/SAE: HEPATOBILIARY DISEASE

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
@@ = conflicting death date information
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.63］

表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Enrolled Subjects

Treatment Group: Enrolled but not Treated

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209205-7-259 (57/M/C)			23AUG2[redacted]		AE/SAE	PROGRESSION OF LYMPHOMA	AE/SAE: HYPONATRAEMIA
					AE/SAE	PROGRESSION OF LYMPHOMA	AE/SAE: MENTAL STATUS CHANGES
					STATUS		
CA209205-33-222 (43/M/C)			21JUN2[redacted]		DEATH	OTHER	PNEUMOGENIC SEPTIC COMA
					AE/SAE		AE/SAE: SEPTIC SHOCK
					AE/SAE	MULTIORGAN FAILURE	AE/SAE: SEPTIC SHOCK
CA209205-34-207 (31/M/C)			04JUN2[redacted]		DEATH	OTHER	PNEUMONIA
					AE/SAE		AE/SAE: PNEUMONIA
					AE/SAE	PNEUMONIA	AE/SAE: PNEUMONIA

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
@@ = conflicting death date information
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.63］

表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Enrolled Subjects

Treatment Group: Cohort A

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209205-44-221 (40/M/C)	11JUN20[redacted]	11JUN20[redacted]	10JUL20[redacted]	30	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	PNEUMONIA
					AE/SAE	AUTOPSY WAS PERFORMED AND WE ARE WAITING FOR FINAL RESULTS	AE/SAE: ATYPICAL PNEUMONIA
					STATUS		

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
@@ = conflicting death date information
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.63］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）（続き 3）
解析対象集団：All Enrolled Subjects

Treatment Group: Cohort B

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209205-9-5 (54/M/C)	19SEP20[redacted]	21OCT20[redacted]	19JUL20[redacted] *	272	DEATH	UNKNOWN	
					STATUS		
CA209205-33-16 (23/M/C)	24SEP20[redacted]	05NOV20[redacted]	24FEB20[redacted] *	112	DEATH	DISEASE	
					AE/SAE	PROGRESSIVE OF HIS HODGKIN LYMPHOMA	AE/SAE: PNEUMONIA
					STATUS		
CA209205-40-96 (62/M/C)	16JAN20[redacted]	21JUL20[redacted]	02AUG20[redacted]	13	DEATH	OTHER	MULTIORGAN FAILURE
					AE/SAE	MULTIORGAN FAILURE	AE/SAE: MULTI-ORGAN FAILURE
					STATUS		

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
@@ = conflicting death date information
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.63］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-11　死亡例の一覧表（CA209205 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Enrolled Subjects

Treatment Group: Cohort C

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
CA209205-5-124 (47/M/C)	20FEB20[redacted]	06AUG20[redacted]	25AUG20[redacted]	20	DEATH	DISEASE	
					AE/SAE	DISEASE PROGRESSION	AE/SAE: DYSPNOEA
					STATUS		
CA209205-19-199 (23/F/C)	18MAY20[redacted]	16JUN20[redacted]	29JUN20[redacted]	14	DEATH	DISEASE	
					AE/SAE	DISEASE PROGRESSION	AE/SAE: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION
					STATUS		
CA209205-26-139 (32/F/C)	31MAR20[redacted]	20APR20[redacted]	01AUG20[redacted]	96	DEATH	DISEASE	
					STATUS		

Deaths are captured on the death, adverse event, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
@@ = conflicting death date information
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.63］

"Last Dose Date"及び"Death Date"において，"First Dose Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する