# 2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 12
2.7.6.1 第 I 相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験（ONO-4538-01）（評価資料） ..... 15
2.7.6.2 A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies（CA209001）（参考資料） ..... 69
2.7.6.3 A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and the Combinations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy（CA209039）（評価資料） ..... 150
2.7.6.4 第 II 相試験　再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-15）（評価資料） ..... 229
2.7.6.5 Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)（CA209205）（評価資料） ..... 285
2.7.6.6 付録 ..... 374

## 表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 ..... 13
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験） ..... 15
表 2.7.6.1-2　単回投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験） ..... 20
表 2.7.6.1-3　反復投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験） ..... 22
表 2.7.6.1-4　継続投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験） ..... 24
表 2.7.6.1-5　長期観察期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験） ..... 26
表 2.7.6.1-6　中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験） ..... 29
表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験） ..... 31
表 2.7.6.1-8　投与状況（ONO-4538-01 試験） ..... 33
表 2.7.6.1-9　最良総合効果（ONO-4538-01 試験） ..... 33

表 2.7.6.1-10　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）..... 36
表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）..... 38
表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）..... 40
表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）..... 47
表 2.7.6.1-14　重篤な有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）..... 55
表 2.7.6.1-15　投与中止の原因となった有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）..... 57
表 2.7.6.1-16　心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）..... 62
表 2.7.6.1-17　胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）..... 63
表 2.7.6.1-18　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）..... 65
表 2.7.6.1-19　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて反復静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）..... 65
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）..... 69
表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 74
表 2.7.6.2-3　単回投与期の初回コホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 77
表 2.7.6.2-4　単回投与期の 2 回目以降のコホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 78
表 2.7.6.2-5　反復投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 79
表 2.7.6.2-6　長期観察期の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 81
表 2.7.6.2-7　被験者の内訳（CA209001 試験）..... 83
表 2.7.6.2-8　背景因子の一様性（CA209001 試験）..... 84
表 2.7.6.2-9　投与状況（CA209001 試験）..... 86
表 2.7.6.2-10　奏効率及び病勢制御率（CA209001 試験）..... 88
表 2.7.6.2-11　PSA 奏効及び PSA 進行（CA209001 試験）..... 89
表 2.7.6.2-12　奏効までの期間及び奏効期間（CA209001 試験）..... 90
表 2.7.6.2-13　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209001 試験）..... 92

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）..... 94
表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）..... 112
表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）..... 120
表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）..... 126
表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）..... 131
表 2.7.6.2-19　他の重要な有害事象を発現した被験者一覧（CA209001 試験）..... 136
表 2.7.6.2-20　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）..... 139
表 2.7.6.2-21　臨床検査値の副作用の発現頻度（全被験者における発現率が 10%以上）（CA209001 試験）..... 141
表 2.7.6.2-22　ECOG Performance Status（CA209001 試験）..... 143
表 2.7.6.2-23　薬物動態パラメータの要約統計量（CA209001 試験）..... 146
表 2.7.6.2-24　Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価の要約（CA209001 試験）..... 147
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209039 試験）..... 150
表 2.7.6.3-2　治療期を終了した被験者の理由（CA209039 試験）..... 155
表 2.7.6.3-3　解析対象集団..... 156
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性の要約（CA209039 試験）..... 158
表 2.7.6.3-5　疾患特性の要約（CA209039 試験）..... 159
表 2.7.6.3-6　治療歴の要約（CA209039 試験）..... 160
表 2.7.6.3-7　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）..... 162
表 2.7.6.3-8　治験薬の曝露及び投与状況（CA209039 試験）..... 163
表 2.7.6.3-9　有効性の結果の要約（CA209039 試験）..... 166
表 2.7.6.3-10　最良総合効果（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）..... 169
表 2.7.6.3-11　最良総合効果（IRRC 判定）（CA209039 試験）..... 174
表 2.7.6.3-12　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）..... 183
表 2.7.6.3-13　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）..... 186
表 2.7.6.3-14　有害事象及び副作用の要約（CA209039 試験）..... 191
表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 193
表 2.7.6.3-16　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 204
表 2.7.6.3-17　死亡（CA209039 試験）..... 209
表 2.7.6.3-18　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 211
表 2.7.6.3-19　重篤な副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）..... 214

表 2.7.6.3-20　投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....216
表 2.7.6.3-21　投与中止に至った副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）.....217
表 2.7.6.3-22　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209039 試験）.....219
表 2.7.6.3-23　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）.....221
表 2.7.6.3-24　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）.....223
表 2.7.6.3-25　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）.....224
表 2.7.6.3-26　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209039 試験）.....226
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）.....229
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（ONO-4538-15 試験）.....234
表 2.7.6.4-3　解析対象集団の内訳（ONO-4538-15 試験）.....237
表 2.7.6.4-4　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験）.....239
表 2.7.6.4-5　治験の中止・脱落理由（ONO-4538-15 試験）.....241
表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）.....243
表 2.7.6.4-7　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験）.....251
表 2.7.6.4-8　ORR（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....253
表 2.7.6.4-9　抗腫瘍効果の要約（実施医療機関の医師判定）（ONO-4538-15 試験）.....254
表 2.7.6.4-10　最良総合効果（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....255
表 2.7.6.4-11　病勢制御率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....255
表 2.7.6.4-12　奏効期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....256
表 2.7.6.4-13　奏効に至るまでの期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....256
表 2.7.6.4-14　PFS（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....257
表 2.7.6.4-15　各時点の無増悪生存率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）.....258
表 2.7.6.4-16　OS（ONO-4538-15 試験）.....259
表 2.7.6.4-17　B 症状の消失率（ONO-4538-15 試験）.....261
表 2.7.6.4-18　B 症状の消失までの期間（ONO-4538-15 試験）.....261
表 2.7.6.4-19　B 症状の発現率（ONO-4538-15 試験）.....262
表 2.7.6.4-20　抗 ONO-4538 抗体の発現状況（ONO-4538-15 試験）.....264
表 2.7.6.4-21　有害事象及び副作用の発現頻度及び死亡状況（ONO-4538-15 試験）.....265
表 2.7.6.4-22　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）.....266
表 2.7.6.4-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）.....267

表 2.7.6.4-24　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 272
表 2.7.6.4-25　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 274
表 2.7.6.4-26　休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 275
表 2.7.6.4-27　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-15 試験）..... 278
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209205 試験）..... 285
表 2.7.6.5-2　治療期を終了した被験者の理由（CA209205 試験）..... 291
表 2.7.6.5-3　解析対象集団..... 292
表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（CA209205 試験）..... 294
表 2.7.6.5-5　治療歴の要約（CA209205 試験）..... 297
表 2.7.6.5-6　治験薬の曝露及び投与状況（CA209205 試験）..... 300
表 2.7.6.5-7　有効性の結果の要約（CA209205 試験）..... 303
表 2.7.6.5-8　最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 305
表 2.7.6.5-9　前治療のブレンツキシマブ ベドチンに対する最良総合効果別のニボルマブに対する最良総合効果..... 307
表 2.7.6.5-10　奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 309
表 2.7.6.5-11　OS（CA209205 試験）..... 314
表 2.7.6.5-12　ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）..... 318
表 2.7.6.5-13　ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）..... 319
表 2.7.6.5-14　有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）..... 320
表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）..... 323
表 2.7.6.5-16　死亡（CA209205 試験）..... 346
表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）..... 348
表 2.7.6.5-18　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）..... 353
表 2.7.6.5-19　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）..... 357

表 2.7.6.5-20　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）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）.....361
表 2.7.6.5-21　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）（コホート B）（CA209205 試験）.....362
表 2.7.6.5-22　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）.....364
表 2.7.6.5-23　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート B）（CA209205 試験）.....365
表 2.7.6.5-24　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）.....366
表 2.7.6.5-25　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）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）.....368
表 2.7.6.5-26　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）（コホート B）（CA209205 試験）.....369
表 2.7.6.5-27　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）.....371

**図**

図 2.7.6.1-1　解析対象集団（ONO-4538-01 試験）.....27
図 2.7.6.1-2　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）.....64
図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）.....66
図 2.7.6.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209001 試験）.....91
図 2.7.6.2-2　単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移（CA209001 試験）.....146
図 2.7.6.2-3　単回投与時の Cmax の用量比例性の評価（CA209001 試験）.....147
図 2.7.6.2-4　単回投与時の AUCinf の用量比例性の評価（CA209001 試験）.....148
図 2.7.6.3-1　試験デザイン（CA209039 試験）.....153
図 2.7.6.3-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）.....164
図 2.7.6.3-3　標的病変の二方向積和の最大縮小率の Waterfall Plot（実施医療機関の医師判定）（CA209039 試験）.....170
図 2.7.6.3-4　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209039 試験）.....171

図 2.7.6.3-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209039 試験）..... 172
図 2.7.6.3-6　標的病変の二方向積和の最大縮小率の Waterfall Plot（IRRC 判定）（CA209039 試験）..... 175
図 2.7.6.3-7　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定）（奏効被験者）（CA209039 試験）..... 176
図 2.7.6.3-8　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定）（非奏効被験者）（CA209039 試験）..... 177
図 2.7.6.3-9　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 179
図 2.7.6.3-10　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 181
図 2.7.6.3-11　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 189
図 2.7.6.4-1　試験デザイン（ONO-4538-15 試験）..... 233
図 2.7.6.4-2　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 258
図 2.7.6.4-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 260
図 2.7.6.4-4　B 症状の消失までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）..... 262
図 2.7.6.4-5　標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 263
図 2.7.6.4-6　標的病変の二方向積和の変化率の推移図（中央判定）（ONO-4538-15 試験）..... 263
図 2.7.6.5-1　試験デザイン（CA209205 試験）..... 289
図 2.7.6.5-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）..... 301
図 2.7.6.5-3　標的病変の二方向積和の最大縮小率の waterfall plot（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 306
図 2.7.6.5-4　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209205 試験）..... 310
図 2.7.6.5-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209205 試験）..... 311
図 2.7.6.5-6　PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）..... 313
図 2.7.6.5-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）..... 315
図 2.7.6.5-8　進行後も継続投与された被験者での標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）..... 316

**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 |
|---|---|
| AE | 有害事象 |
| 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<br>（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<br>（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 |
| AUC14day | 投与後 14 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC21day | 投与後 21 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC84day | 投与後 84 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUCinf | 時間を無限大まで外挿したときの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUClast | 最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| BMI | Body Mass Index |
| Bren | ブレンツキシマブ ベドチン |
| CA | がん抗原 |
| CD | 分化抗原群 |
| CEA | がん胎児性抗原 |
| CEF | ニワトリ胎児細胞 |
| Ceoi | 静脈内持続投与終了時の血清中濃度 |
| cHL | 古典的ホジキンリンパ腫 |
| CI | 信頼区間 |
| CL | 全身クリアランス |
| Cmax | 最高血清中濃度 |
| COPD | 慢性閉塞性肺疾患 |
| CR[a)] | 完全寛解／完全奏効 |
| CRC | 大腸がん |
| CRP | C-反応性蛋白 |
| CT | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | 有害事象共通用語規準 |
| CTLA-4 | Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 |
| CV | 変動係数 |
| DFCI | Dana Farber Cancer Institute |
| DLT | 用量制限毒性 |
| DNA | デオキシリボ核酸 |
| DOR | 奏効期間 |
| EB | エプスタイン・バー |
| EBV | エプスタイン・バーウイルス |
| ECG | 12 誘導心電図 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床研究グループ） |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D | EuroQOL five dimensions questionnaire |

| 用語及び略号 | 内容あるいは日本語名称 |
|---|---|
| FAS | Full Analysis Set |
| FDG-PET | フルオロデオシキグルコースを用いたポジトロン断層法 |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 |
| G-CSF | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| HBs | B 型肝炎ウイルス表面蛋白 |
| HCV | C 型肝炎ウイルス |
| HIV-1 | ヒト免疫不全ウイルス-1 |
| HIV-2 | ヒト免疫不全ウイルス-2 |
| HL | ホジキンリンパ腫 |
| HLA | ヒト白血球型抗原 |
| HTLV-1 | 成人 T 細胞白血病ウイルス-1 |
| ICH | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IPS | International Prognostic Score |
| IRRC | 独立画像判定委員会 |
| IWG | 国際ワーキンググループ |
| IWG criteria (2007) | Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007) |
| JCOG | 日本臨床腫瘍研究グループ |
| JSCO | 日本癌治療学会 |
| KL-6 | シアル化糖鎖抗原-6 |
| LHRH | 黄体形成ホルモン放出ホルモン |
| LLN | 基準範囲下限 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| MEL | 悪性黒色腫 |
| MRI | 核磁気共鳴画像法 |
| MTD | 最大耐量 |
| N.A. | 該当なし |
| NA | Not Applicable |
| NCI | 米国 National Cancer Institute／米国国立がん研究所 |
| NE | 評価不能 |
| NR | Not Reached |
| NSCLC | 非小細胞肺がん |
| NSE | 神経特異エノラーゼ |
| NSQ | 非扁平上皮 |
| NYHA | New York Heart Association |
| ONO-4538 | オプジーボ |
| ORR | 客観的奏効率 |
| OS | 全生存期間 |
| PBMC | 末梢血単核球 |
| PC | 前立腺がん |
| PD | 進行 |
| PD-1 | Programmed cell death-1 |
| PD-L1 | Programmed cell death-ligand 1 |
| PD-L2 | Programmed cell death-ligand 2 |
| Performance Status | 一般全身状態 |
| PET | ポジトロン断層法 |
| PFS | 無増悪生存期間 |

| 用語及び略号 | 内容あるいは日本語名称 |
|---|---|
| pp | persistent positive |
| PMBL | 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 |
| PR[b)] | 部分寛解／部分奏効 |
| ProGRP | ガストリン放出ペプチド前駆体 |
| PSA | 前立腺特異抗原 |
| pSTAT3 | Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 |
| PT | Preferred Term（基本語） |
| PTCD | 経皮経肝胆管ドレナージ |
| Q2W | 2 週間間隔投与 |
| QLQ-C30 | Quality of life questionnaire - 30 items |
| QoL | 生活の質 |
| QT | 心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間） |
| QTc | 心拍数補正 QT 間隔 |
| RANKL | Receptor activator of NF-κB ligand |
| RCC | 腎細胞がん |
| RECIST | 固形がんの効果判定基準 |
| RNA | リボ核酸 |
| RR | 心室拍数 |
| RT-PCR | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SAE | 重篤な有害事象 |
| SAF | Safety Set（安全性解析対象集団） |
| SCC | 扁平上皮がん関連抗原 |
| SD | 安定 |
| SD | 標準偏差 |
| SOC | System Organ Class（器官別大分類） |
| SP-D | 肺サーファクタント蛋白質 D |
| SQ | 扁平上皮 |
| T1/2 | 消失半減期 |
| T3 | トリヨードサイロニン |
| T4 | サイロキシン |
| Th | 胸椎 |
| Tmax | 最高血清中濃度到達時間 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| ULN | 基準範囲上限 |
| VAS | Visual analog scale |
| Vss | 定常状態分布容積 |
| Vz | 消失相における分布容積 |

a）ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験では「完全奏効」，ONO-4538-15 試験，CA209039 試験及び CA209205 試験では「完全寛解」を定義とした.

b）ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験では「部分奏効」，ONO-4538-15 試験，CA209039 試験及び CA209205 試験では「部分寛解」を定義とした.

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**表 2.7.6-1　臨床試験一覧表**

| 試験の種類（評価／参考） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験報告書を添付した場所 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 用法・用量 | 投与被験者数 | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相試験（評価資料） | ONO-4538-01（日本） | 5.3.3.2-1 | 安全性，忍容性，薬物動態 | 非盲検<br>非対照<br>用量漸増<br>単回／反復投与<br>継続投与<br>長期観察 | 進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん） | ニボルマブ（ONO-4538）<br>1，3，10，20 mg/kg<br>単回投与及び反復投与（Q2W）[a)]<br>静脈内投与 | 17 名 | 単回投与期：<br>単回投与<br>反復投与期：<br>4 週間<br>継続投与期：<br>8 週間<br>長期観察期：<br>最長 24 カ月 | 完了<br>最終報告書 |
| 第Ⅰ相試験（参考資料） | CA209001（米国） | 5.3.3.2-2 | 安全性，忍容性，薬物動態 | 非盲検<br>非対照<br>用量漸増<br>単回／反復投与<br>長期観察 | 進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん） | ニボルマブ（ONO-4538）<br>0.3，1，3，10 mg/kg<br>単回投与及び反復投与[b)]<br>静脈内投与 | 39 名 | 単回投与期：<br>単回投与<br>反復投与期[b)]<br>長期観察期：<br>最長 24 カ月 | 完了<br>最終報告書 |
| 第Ⅰ相試験（評価資料） | CA209039（米国） | 5.3.3.2-3 | 安全性，忍容性，薬物動態，有効性 | 非盲検<br>非対照<br>用量漸増 | 再発又は難治性の造血器腫瘍 | ニボルマブ（ONO-4538）<br>1，3 mg/kg[c)]<br>Q2W[d)]<br>静脈内投与 | 23 名（cHL 患者） | CR の確認，PD の確認若しくは許容できない毒性の発現まで継続することとし，最長 2 年間 | 継続中<br>中間報告書 |
| 第Ⅱ相試験（評価資料） | ONO-4538-15（日本） | 5.3.5.2-1 | 有効性，安全性，薬物動態 | 非盲検<br>非対照 | 再発又は難治性の HL | ニボルマブ（ONO-4538）<br>3 mg/kg<br>Q2W<br>静脈内投与 | 17 名[e)] | PD，許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能<br>（ただし，事前に定めた条件下では進行後の投与継続を許容） | 継続中<br>中間報告書 |

**表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）**

| 試験の種類（評価／参考） | 治験実施計画書番号（実施国） | 試験報告書を添付した場所 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 用法・用量 | 投与被験者数 | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相試験（評価資料） | CA209205（10 カ国 [f]） | 5.3.5.2-2 | 有効性，安全性 | 非盲検<br>非対照 | ASCT 施行歴のある cHL | ニボルマブ（ONO-4538）<br>3 mg/kg<br>Q2W<br>静脈内投与 | 240 名 [g]：<br>コホート A；63 名<br>コホート B；80 名<br>コホート C；97 名 | 疾患進行，許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能<br>（ただし，事前に定めた条件下では進行後の投与継続を許容） | 継続中<br>中間報告書 |

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

a）ニボルマブの単回投与後 3 週間の観察を行い，その後はニボルマブを 2 週間間隔で投与した．

b）反復投与期は 4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察を行った．

c）cHL 患者はいずれも 3 mg/kg を投与された．

d）ニボルマブの初回投与後 3 週目に薬物動態及び薬力学の評価を行い，その後はニボルマブを 2 週間間隔で投与した．

e）cHL 患者が 16 名，非 HL 患者が 1 名であった．

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

g）コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C：ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者

## 2.7.6.1 第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験（ONO-4538-01）（評価資料）

### 2.7.6.1.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書標題 | ONO-4538　第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：ONO-4538-01） |
| 治験実施医療機関 | [redacted]（1 施設） |
| 公表文献 | なし |
| 治験期間 | （最初の被験者の同意取得日）　：2009 年 2 月 4 日<br>（最後の被験者の観察終了日）　：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |
| 開発フェーズ | 第Ⅰ相 |
| 目的 | 日本人悪性腫瘍患者を対象に，ONO-4538 を単回投与及び反復投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態を検討する．また，ONO-4538 の薬理作用及び有効性を探索的に検討する． |
| 試験デザイン | 非盲検用量漸増試験：単回投与期，反復投与期，継続投与期，長期観察期 |
| 治験方法 | 日本人悪性腫瘍患者を対象に，ONO-4538 を単回投与及び反復投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態を非盲検用量漸増試験で検討した．また，ONO-4538 の薬理作用及び有効性を探索的に検討した．<br>本治験の各 Step では ONO-4538 を単回投与後 3 週間の観察を行い，反復投与期への移行基準に合致した場合，ONO-4538 を 2 週間の間隔で 2 回投与（4 週間の観察）する反復投与期に移行した．各 Step の最初の 2 名は同日に投与しないこととし，2 人目以降は，1 人目の単回投与終了後 24 時間の安全性を確認した後に投与した．<br>反復投与期を終了し，継続投与期への移行基準に合致し，文書による同意が得られた被験者は，継続投与期に移行し，ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与（8 週間の観察）する継続投与を繰り返すことを可能とした．また，長期観察期に移行する際の基準に合致する場合は，長期観察期に移行し，がんの再発が認められるまで最長 2 年間（24 カ月）観察を実施することとした．長期観察期において，長期観察期から継続投与期に移行する際の基準に合致した場合，継続投与期に再び移行できることとした．<br>ONO-4538 の用量は 1，3，10 及び 20 mg/kg の 4 Step とし，各被験者には単回投与期，反復投与期及び継続投与期を通して同じ用量を投与した．被験者数は各 Step 3 名又は 6 名とした．開始用量を 1 mg/kg とし，各 Step において，用量制限毒性が 3 名中 1 名に認められた場合，更に同じ Step に 3 名追加することとした．用量制限毒性の発現頻度が 3 名中 0 名又は 6 名中 1 名以下の場合に次の Step へ移行した． |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時：各 Step 3 名又は 6 名とした．<br>解析時：<br>安全性解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名）<br>薬物動態解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名）<br>有効性解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名） |
| 対象 | 悪性腫瘍患者 |
| 選択基準 | 1）性別：不問，年齢（登録時）：20 歳以上<br>2）固形がんであることが組織診又は細胞診により確認され，10 mm 以上の測定可能病変を有する患者<br>3）標準的治療法が無効又は適切な治療法がない進行期又は再発性のがん患者<br>4）Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者<br>5）3 カ月以上の生存が期待される患者<br>6）単回投与期の治験薬投与後 7 日間及び反復投与期の治験薬投与日から投与翌日の検査終了まで入院が可能な患者 |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 7）治験薬投与前 4 週間以内に化学療法，免疫療法（腫瘍ワクチン，サイトカインなど）又は手術療法を受けていない患者<br>8）治験薬投与前 4 週間以内に放射線療法を受けていない患者．また，治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウムなど）の投与を受けていない患者<br>9）前立腺がんの患者の場合，総テストステロンが 50 ng/dL 未満の患者（睾丸摘出術が既に施行されている患者は除く），かつ LHRH 作動薬を使用している場合，治験期間終了まで継続できる患者<br>10）前立腺がんの患者の場合，治験薬投与前 8 週間以内に抗アンドロゲン受容体療法を受けていない患者（治験薬投与前 8 週間以前より一定の用法用量にて継続し，治験期間中も一定の用法用量にて治療を継続できると判断される場合は登録可能とする）<br>11）脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を認めない患者（無症状かつ治療を必要としない場合は登録可能とする）<br>12）妊娠する可能性のある女性の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者<br>13）男性の場合，治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者<br>14）治験薬投与前 7 日以内に実施した臨床検査値が下記の基準を満たす患者<br>－白血球数が 2000/mm$^3$ 以上かつ好中球が 1500/mm$^3$ 以上<br>－血小板数が 100000/mm$^3$ 以上<br>－ヘモグロビンが 9 g/dL 以上<br>－AST（GOT）が 82.5 IU/L 以下<br>－ALT（GPT）が 105 IU/L 以下<br>－総ビリルビンが 2.4 mg/dL 以下<br>－クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下 |
| 除外基準 | 1）他の抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者<br>2）前治療による副作用又は手術療法の影響が残存しており，治験責任医師若しくは治験分担医師が治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断する患者<br>3）同時重複がんを有する患者（適切に治療された基底細胞又は上皮内がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く）<br>4）自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者<br>5）移植療法を必要とする患者，又は移植療法の既往がある患者<br>6）免疫抑制剤又は副腎皮質ホルモンの全身使用を治験薬投与前 4 週間以前に中止できない疾患を有する患者<br>7）同一用法・用量の麻薬性鎮痛薬にて骨転移に伴う骨痛が安定していない患者<br>8）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性の患者<br>9）妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者<br>10）治験薬投与前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者<br>11）過去に ONO-4538（MDX-1106）の投与を受けた患者<br>12）その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 |
| 被験薬<br>用量，投与方法及びロット番号 | ONO-4538 の用量は 1，3，10 及び 20 mg/kg とした．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量 60 mL に用時希釈し，0.2 μm のインラインフィルターを通して，全量を 1 時間以上かけて静脈内に注入した．なお，薬液量が 60 mL を超える場合は希釈せずに用いた．<br><br>ロット番号：X841P，X131P，X3Y1P |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治療期間 | 単回投与期：ONO-4538 の単回投与後 3 週間の観察を行った．<br>反復投与期：単回投与期を終了し，反復投与期に移行する際の基準に合致した被験者は，反復投与期に移行し，単回投与期に投与された用量の ONO-4538 を 2 週間の間隔で 2 回投与（4 週間の観察）を行った．<br>継続投与期：反復投与期を終了し，継続投与期に移行する際の基準に合致し，文書による同意が得られた被験者は，継続投与期に移行し，反復投与期において投与された用量の ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与（8 週間の観察）を行った．なお，継続投与の治験スケジュールが終了した後，あるいは長期観察期において継続投与期に移行する際の基準に合致した場合，継続投与期に再び移行できることとした．<br>長期観察期：抗腫瘍効果が RECIST ガイドライン 1.0 版に従い完全奏効と確定診断された被験者は，完全奏効期間の評価を含む最長 2 年間（24 カ月）の長期観察を行った． |
| 治療及び併用療法 | 1）治験期間中に禁止される治療法<br>本治験中，下記の治療法は禁止とした．<br>（1）免疫抑制剤，副腎皮質ホルモン（局所使用を除く）<br>（2）悪性腫瘍に対する化学療法，免疫療法（腫瘍ワクチン，サイトカインなど）又は手術療法<br>（3）放射線療法<br>（4）放射性医薬品（ストロンチウムなど），抗アンドロゲン受容体療法<br>（5）他のすべての治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）<br>2）薬剤の予防的使用<br>ONO-4538 投与後に注入反応様の有害事象が認められている被験者の場合，次回の投与からアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを，ONO-4538 投与前に予防的に前投与することが有用 |
| 評価基準 | 評価項目<br>有効性：<br>1）抗腫瘍効果［画像診断（CT/MRI）など］<br>2）腫瘍マーカー<br>安全性：<br>1）有害事象<br>2）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，免疫学的検査，尿定性検査，ホルモン検査，経皮的酸素飽和度）<br>3）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温，体重及び BMI）<br>4）12 誘導心電図<br>5）胸部 X 線<br>6）Performance Status（ECOG）<br>薬物動態：<br>1）血清中 ONO-4538 濃度<br>抗薬物抗体：<br>1）抗 ONO-4538 抗体<br>薬力学：<br>1）リンパ球サブセット解析<br>2）末梢血単核球における抗原免疫反応（CEF ペプチド抗原*）<br>*：サイトメガロウイルス抗原，EB（Epstein-Barr）ウイルス抗原及びインフルエンザウイルス抗原を由来とするペプチドが混合された抗原<br>3）血清中サイトカインなど<br>4）免疫グロブリン（抗体）<br>5）腫瘍生検（任意） |
| 治験スケジュール | 表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-5 参照 |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法 | 本治験では，反復投与期終了時までのデータ，試験開始から治験終了時までのデータに対して計 2 回の解析を行うことを計画していたが，治験終了時の全データを用いて計 3 回の解析を行った．<br>1）解析対象集団<br>（1）安全性解析対象集団：<br>対象疾患であり治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした．<br>（2）薬物動態解析対象集団：<br>GCP 不遵守例でなく治験薬が投与された被験者で，薬物動態を評価する上で十分な回数の採血がなされ，適正な血清中濃度測定結果が得られた被験者の集団とした．<br>（3）薬力学解析対象集団：<br>GCP 不遵守例でなく治験薬が 1 回以上投与された被験者で，薬力学上適正な結果が得られた被験者の集団とした．<br>（4）有効性解析対象集団：<br>GCP 不遵守例でなく治験薬が 1 回以上投与された被験者で，有効性評価上適正な結果が得られた被験者の集団とした．<br>2）安全性の解析<br>［反復投与期終了時の解析］<br>（1）有害事象，副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）<br>死亡者数，重篤な有害事象・副作用発現者数及び有害事象・副作用による投与中止者数について，単回投与期，又は単回投与期及び反復投与期ごとに Step ごとの集計を行った．また，有害事象，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象について，被験者ごとの一覧表を作成した．<br>有害事象，副作用の器官別大分類別，基本語別の発現頻度について，単回投与期，又は単回投与期及び反復投与期ごとに Step ごとの集計及び Step ごとの Grade 別の集計を行った．解析は，発現者数及び件数に対して行った．<br>（2）用量制限毒性<br>用量制限毒性について，発現者数と発現率を Step ごとに算出した．また，用量制限毒性の項目ごとにも同様の集計を行った．<br>（3）臨床検査<br>臨床検査値について，被験者ごとの一覧表を作成した．連続量の検査値については，被験者ごとの推移図を作成した．<br>臨床検査値のうち連続量の項目は各時点における要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を Step ごとに集計した．<br>（4）バイタルサイン<br>バイタルサインについて，被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した．また，Step ごとに，各時点における要約統計量を算出した．<br>（5）12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）<br>12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）について，被験者ごとの一覧表を作成した．12 誘導心電図及び胸部 X 線については，Step ごとに，各時点における異常所見なし，異常所見あり（臨床上問題なし，臨床上問題あり）の頻度と割合を集計した．Performance Status（ECOG）については，Step ごとに，各時点における被験者数と割合を集計した．<br>［試験開始から治験終了時までの解析］<br>（1）有害事象，副作用<br>反復投与期終了時の解析と同様の解析を行った．<br>（2）用量制限毒性<br>用量制限毒性が認められなかったため，解析は行わなかった．<br>（3）臨床検査<br>臨床検査値について，被験者ごとの一覧表を作成した．連続量の検査値については，被験者ごとの推移図を作成した． |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | （4）バイタルサイン<br>バイタルサインについて，被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した．<br>（5）12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）<br>12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）について，被験者ごとの一覧表を作成した．<br>3）薬物動態解析<br>ONO-4538 の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC，T1/2 など）を算出した．<br>4）薬力学の解析<br>［反復投与期終了時の解析］<br>リンパ球サブセット解析，末梢血単核球における抗原免疫反応，血清中サイトカイン及び免疫グロブリン（抗体）の各項目及び腫瘍生検について，被験者ごとに表示した一覧表を作成した．<br>［試験開始から治験終了時までの解析］<br>反復投与期終了時の解析と同様の解析を行った．<br>5）有効性の解析<br>［反復投与期終了時の解析］<br>反復投与期終了時（中止例については中止時）までの総合効果について，Step ごとに頻度分布を示し，奏効者数及び奏効率を算出した．<br>反復投与期終了時（中止例については中止時）までの標的病変の腫瘍縮小率について推移を示したグラフを被験者ごとに作成し，標的病変，非標的病変の評価，新病変の評価，総合効果を一覧で示した．<br>腫瘍マーカーの検査値については，被験者ごとに表示した一覧表及び各項目の推移を図示したグラフを作成した．<br>［試験開始から治験終了時までの解析］<br>最良総合効果について，Step ごとに頻度分布を示し，奏効者数及び奏効率を算出した．<br>標的病変の腫瘍縮小率について推移を示したグラフを被験者ごとに作成し，各評価時期の非標的病変の評価，新病変の評価，総合効果を一覧で示した．<br>最良総合効果，無増悪期間，無増悪生存期間，完全奏効期間，奏効期間，完全奏効に至るまでの期間，奏効に至るまでの期間については，被験者ごとに表示した一覧表を作成した．<br>腫瘍マーカーの検査値については，被験者ごとに表示した一覧表及び各項目の推移を図示したグラフを作成した． |

**表 2.7.6.1-2　単回投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）**

| 項目 | 治験開始前 | 単回投与期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験日 | | 1 | | | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 8 | 15 | 22 | 中止時[13] |
| | | 投与前 | 投与開始後（分） | | | | 投与終了後（時間） | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 15 | 30 | 45 | 60 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | | |
| Visit | 1 | 2[1] | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | 4 | |
| 文書同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | ←→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択・除外基準／ウイルス検査 | ○[2] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査[3] | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| バイタルサイン | | ○ | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | | ○[4] | ○[4] | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Performance Status | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | |
| 胸部 X 線 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 心電図 | ○ | | ←→ | | | | | | | | | | | | →[5] | | | ○ | | ○ | |
| 一般臨床検査 | ○ | ○[6] | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | ○ | |
| 免疫学的検査／抗体検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | ○ | |
| ホルモン検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | ○ | |
| 血清中薬物濃度 | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | ○ | | ○[7] | ○[8] | ○[9] | ○ | ○ | ○ | |
| 抗 ONO-4538 抗体測定 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 免疫機能検査 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○[14] | |
| 腫瘍マーカー[10] | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 画像(CT/MRI)[11] | ○[2] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 抗腫瘍効果判定 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 腫瘍生検[12] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬／有害事象 | ←→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1. visit 2 は 7 日間の入院とした．
2. ウイルス検査は治験薬投与前 1 年以内，画像診断（CT/MRI など）は治験薬投与前 14 日以内に検査が実施されている場合，新たに検査を実施する必要はないこととした．
3. 妊娠可能な女性は，治験開始前に血清妊娠検査を実施し，以降は尿妊娠検査を行った．
4. 体重を除く．
5. 治験薬投与翌日の検査終了までモニター心電図による観察を行った．
6. 白血球及び白血球分画の測定のみ実施した．
7. 治験薬投与終了 24 時間後
8. 治験薬投与終了 48 時間後
9. 治験薬投与終了 72 時間後
10. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行った．
11. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定した．
12. 任意項目のため，実施するためには別途同意を必要とした．
13. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用した．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施した．
14. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施した．

**表 2.7.6.1-3　反復投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）**

| 項目 | 反復投与期 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験日 | 1 | | 2 | 8 | 15 | | | | 16 | 22 | 29 | 中止時[10] |
| | 投与前 | 投与後 | | | 投与前 | 投与後 | 投与終了後（時間） | | | | | |
| | | | | | | | 2 | 8 | | | | |
| Visit | 1[1] | | | 2 | 3[1] | | | | | 4 | 5 | |
| 治験薬投与 | ○ | | | | ○ | | | | | | | |
| 妊娠検査[2] | ○[3] | | | | | | | | | | ○ | |
| バイタルサイン | ○ | ○[4] | ○[4] | ○ | ○ | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○ | ○ | |
| Performance Status | ○[3] | | | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | |
| 胸部 X 線 | ○[3] | | | | | | | | | | ○ | |
| 心電図 | ○[3] | ←――→[5] | | | ○ | ←――――――――→[5] | | | | | ○ | |
| 一般臨床検査 | ○[3] | | | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | |
| 免疫学的検査／抗体検査 | ○[3] | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| ホルモン検査 | ○[3] | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| 血清中薬物濃度 | ○[3] | | | | ○ | ○[6] | | | | | ○ | |
| 抗 ONO-4538 抗体測定 | ○[3] | | | | | | | | | | ○ | |
| 免疫機能検査 | | | | | | | | | | | ○ | |
| 腫瘍マーカー[7] | | | | | | | | | | | ○ | |
| 画像(CT/MRI)[8] | | | | | | | | | | | ○ | |
| 抗腫瘍効果判定 | | | | | | | | | | | ○ | |
| 腫瘍生検[9] | | | | | | | | | | | ○ | |
| 併用薬／有害事象 | ←――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――→ | | | | | | | | | | | |

1. visit 1，3 は 2 日間の入院とした．
2. 妊娠可能な女性は，尿妊娠検査を行った．
3. 前回の検査終了後 7 日以上経過している場合に実施した．
4. 体重を除く．
5. 治験薬投与翌日の検査終了までモニター心電図による観察を行った．
6. 治験薬投与終了直後
7. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行った．
8. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定した．
9. 任意項目のため，実施するためには別途同意を必要とした．
10. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用した．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカー，腫瘍生検は前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施した．

**表 2.7.6.1-4　継続投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）**

| 項目 | 継続投与期 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験日 | 1 | | 15 | | 29 | | 43 | | 57/中止時 [10] |
| | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | |
| Visit | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 |
| 文書同意取得 | ○[1] | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | | |
| 移行基準 | ○ | | | | | | | | |
| 妊娠検査 [2] | ○[4] | | | | | | | | ○ |
| バイタルサイン | ○[4] | ○[3] | ○ | ○[3] | ○ | ○[3] | ○ | ○[3] | ○ |
| Performance Status | ○[4] | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ |
| 胸部 X 線 | | | | | | | | | ○ |
| 心電図 | | | | | | | | | ○ |
| 一般臨床検査 | ○[4] | | | | ○ | | | | ○ |
| 免疫学的検査／抗体検査 | ○[4] | | | | ○ | | | | ○ |
| ホルモン検査 | ○[4] | | | | ○ | | | | ○ |
| 血清中薬物濃度 [5] | ○[4] | | ○[1] | | ○[1] | | ○[1] | ○[1,9] | ○ |
| 抗 ONO-4538 抗体測定 | ○[4] | | | | | | | | ○ |
| 免疫機能検査 [6] | ○[4] | | | | | | | | ○ |
| 腫瘍マーカー[7] | ○[4] | | | | ○ | | | | ○ |
| 画像(CT/MRI) | ○[8] | | | | ○[11] | | | | ○ |
| 抗腫瘍効果判定 | ○[8] | | | | ○[11] | | | | ○ |
| 併用薬／有害事象 | ←---------- | | | | | | | | ----------→ |

1. 移行初回時のみ
2. 妊娠可能な女性は尿妊娠検査を行うこととした.
3. 体重を除く.
4. 前回の検査からバイタルサインは 1 日以上，その他の項目は 7 日以上経過している場合のみ実施することとした.
5. 治験薬投与開始後 1 年（継続投与期 6 サイクル目）までの測定とすることとした.
6. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施することとした.
7. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行うこととした.
8. 前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施することとした．前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定することとした.
9. 治験薬投与終了直後
10. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用できることとした．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施することとした.
11. 継続投与期移行後半年（継続投与期 3 サイクル目）まで必須項目とし，以降は疾患の進行が疑われる場合，又は被験者の安全性が懸念される場合に必要に応じて実施することとした.

**表 2.7.6.1-5　長期観察期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）**

| 項目 | 長期観察期 | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験日（月） | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24/中止時 [5] |
| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Performance Status | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 胸部 X 線 | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 心電図 | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 一般臨床検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 免疫学的検査／抗体検査 | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | | | | | | ○ |
| ホルモン検査 | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | | | | | | ○ |
| 抗 ONO-4538 抗体測定 | | ○ | | | | | | | | | | | ○ |
| 免疫機能検査 [1] | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | | | | | | ○ |
| 腫瘍マーカー[2] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 画像(CT/MRI)[3] | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 抗腫瘍効果判定 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 併用薬／有害事象 [4] | ←――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――――→ | | | | | | | | | | | | |

1. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施することとした.
2. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行うこととした.
3. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定することとした.
4. 併用薬及び有害事象は，治験薬の最終投与後 28 日間以上かつ治験薬との因果関係が否定できない有害事象が消失又は症状安定により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査することとした.
5. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用できることとした．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合に実施することとした.

### 2.7.6.1.2 治験対象被験者

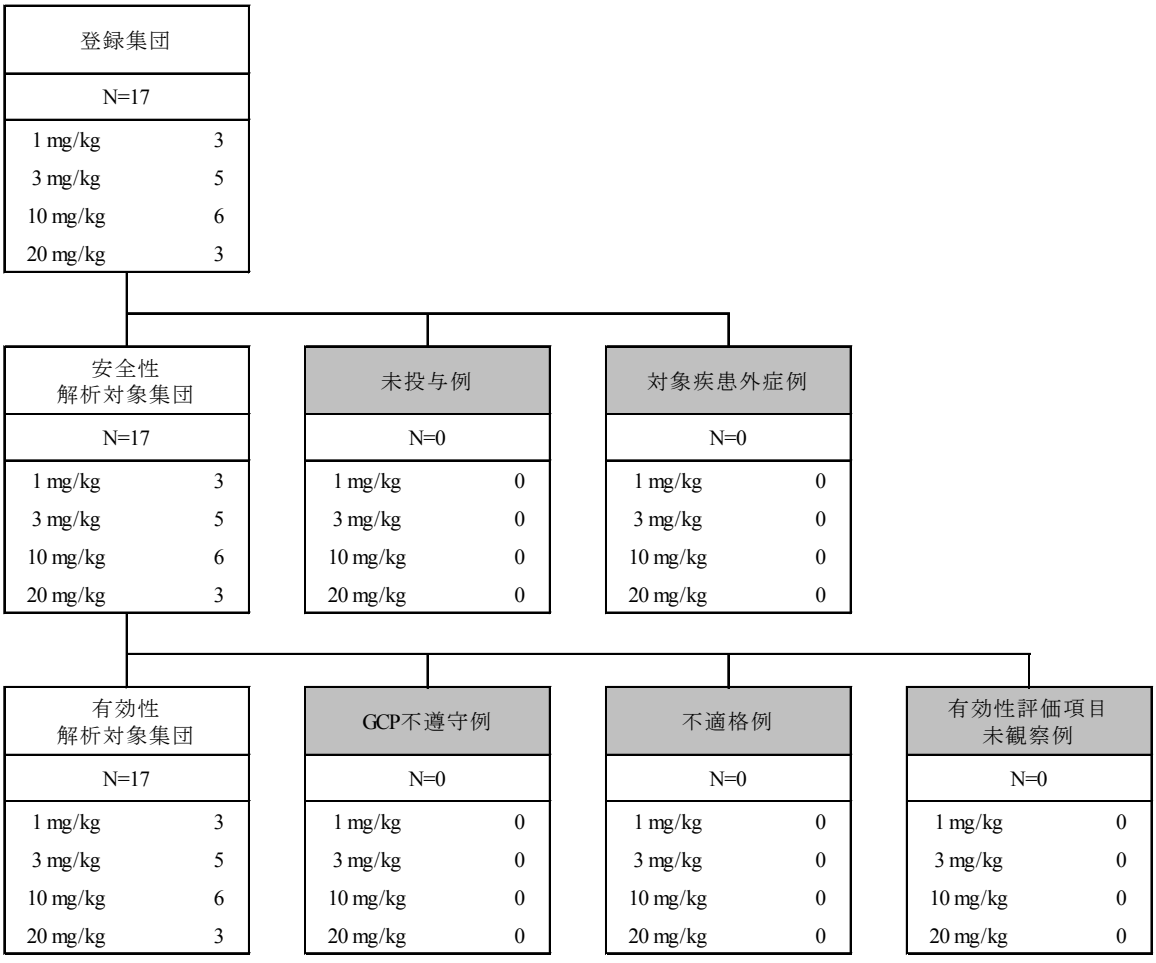
#### 1） 被験者の内訳

解析対象集団を図 2.7.6.1-1 に示した．

本治験では合計 17 名（1 mg/kg 群：3 名，3 mg/kg 群：5 名，10 mg/kg 群：6 名，20 mg/kg 群：3 名）を登録した．3 mg/kg 群は，反復投与期に移行できなかった被験者が 2 名認められたことから，2 名の追加登録例を含め 5 名となった．10 mg/kg 群は推奨用量として選択したことから，6 名となった．

登録された 17 名の被験者すべてを有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した．解析対象集団からの除外を必要とする重要な逸脱は発生しなかった．

**図 2.7.6.1-1 解析対象集団（ONO-4538-01 試験）**




中止・脱落例の理由の内訳を表 2.7.6.1-6 に示した．試験開始から治験終了時までに治験を中止した被験者は 1 mg/kg 群に 3 名，3 mg/kg 群に 5 名，10 mg/kg 群に 6 名，20 mg/kg 群に 3 名であった．主な中止理由は「進行と判定され，継続困難なため」であり，1 mg/kg 群が 3

名（100%），3 mg/kg 群で 5 名（100%），10 mg/kg 群で 4 名（66.7%），20 mg/kg 群で 3 名（100%）であった．

単回投与期終了後，反復投与期に移行せず治験を中止した被験者は 3 mg/kg 群の 2 名であった．単回投与期及び反復投与期完遂後，継続投与期に移行せず治験を中止した被験者は 1 mg/kg 群で 2 名，3 mg/kg 群で 1 名，10 mg/kg 群で 3 名，20 mg/kg 群で 3 名であった．中止理由はいずれの被験者も「観察期間中に進行と判定され，治験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」であった．

継続投与期に中止した被験者は 1 mg/kg 群で 1 名，3 mg/kg 群で 2 名，10 mg/kg 群で 3 名であった．中止理由は，1 mg/kg 群の 1 名は「進行と判定され，継続困難なため」，3 mg/kg 群の 2 名はいずれも「進行と判定され，継続困難なため」，10 mg/kg 群の 3 名はそれぞれ「有害事象発現により継続困難なため」，「進行と判定され，継続困難なため」，「病勢進行により継続が適当でないと判断したため」であった．

## 表 2.7.6.1-6　中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：登録集団**

| 用量 | | | 1 mg/kg | | 3 mg/kg | | 10 mg/kg | | 20 mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 症例区分 | | | 中止例数 | 中止・脱落率(%) | 中止例数 | 中止・脱落率(%) | 中止例数 | 中止・脱落率(%) | 中止例数 | 中止・脱落率(%) |
| 対象者数 | | | 3 | | 5 | | 6 | | 3 | |
| 中止・脱落理由 | 中止・脱落例数 | | 3 (100.0) | | 5 (100.0) | | 6 (100.0) | | 3 (100.0) | |
| | 同意が撤回されたため | 有害事象発現 | | | | | | | | |
| | | 症状悪化 | | | | | | | | |
| | | その他の理由による同意撤回 | | | | | | | | |
| | 選択基準を満たしていなかったため | | | | | | | | | |
| | 除外基準に抵触していることが判明したため | | | | | | | | | |
| | 用量制限毒性が発現したため | | | | | | | | | |
| | 抗ONO-4538抗体検査において陽性となったため | | | | | | | | | |
| | 有害事象発現により継続困難なため | | | | | | 1 ( 16.7) | | | |
| | 進行と判定され，継続困難なため | | 3 (100.0) | | 5 (100.0) | | 4 ( 66.7) | | 3 (100.0) | |
| | 病勢進行により継続が適当でないと判断したため | | | | | | 1 ( 16.7) | | | |
| | 来院せず，治験薬の投与が出来なくなったため | | | | | | | | | |
| | その他，治験責任医師が継続困難と判断したため | | | | | | | | | |
| | 被験者死亡のため | | | | | | | | | |

### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された被験者の背景因子の要約を表 2.7.6.1-7 に示した．性別は 1 mg/kg 群で男性 2 名（66.7%），女性 1 名（33.3%），3 mg/kg 群で男性 0 名，女性 5 名（100.0%），10 mg/kg 群で男性 6 名（100.0%），女性 0 名，20 mg/kg 群で男性 2 名（66.7%），女性 1 名（33.3%）であった．年齢の中央値（最小値～最大値）は 1 mg/kg 群で 68.0 歳（61～74 歳），3 mg/kg 群で 55.0 歳（34～73 歳），10 mg/kg 群で 50.0 歳（35～74 歳），20 mg/kg 群で 68.0 歳（64～71 歳）であった．65 歳以上は 1 mg/kg 群で 2 名（66.7%），3 mg/kg 群で 1 名（20.0%），10 mg/kg 群で 1 名（16.7%），20 mg/kg 群で 2 名（66.7%）であった．Performance Status（ECOG）は 1 mg/kg 群で 0 が 1 名（33.3%），1 が 2 名（66.7%），3 mg/kg 群で 0 が 1 名（20.0%），1 が 4 名（80.0%），10 mg/kg 群で 0 が 2 名（33.3%），1 が 4 名（66.7%），20 mg/kg 群では 0 が 0 名，1 が 3 名（100.0%）であった．治験開始前のがんの病期（ステージ）分類は，1 mg/kg 群ではすべて再発例で，3 mg/kg 群では Stage IV が 3 名（60.0%），再発が 2 名（40.0%），10 mg/kg 群では Stage IVb が 2 名（33.3%），再発が 4 名（66.7%），20 mg/kg 群では Stage IV が 1 名（33.3%），再発が 2 名（66.7%）であった．

すべての被験者に手術，放射線療法あるいは薬物療法による前治療歴があった．

## 表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：登録集団**

| 項目 | 分類 | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 対象者数 | | 3 | 5 | 6 | 3 |
| 性別 | 男性 | 2 ( 66.7) | | 6 (100.0) | 2 ( 66.7) |
| | 女性 | 1 ( 33.3) | 5 (100.0) | | 1 ( 33.3) |
| 年齢（歳） | <65 | 1 ( 33.3) | 4 ( 80.0) | 5 ( 83.3) | 1 ( 33.3) |
| | >=65 | 2 ( 66.7) | 1 ( 20.0) | 1 ( 16.7) | 2 ( 66.7) |
| | 平均値±標準偏差 | 67.7±6.5 | 52.6±16.1 | 51.3±13.8 | 67.7±3.5 |
| | 中央値 | 68.0 | 55.0 | 50.0 | 68.0 |
| | 最小値～最大値 | 61～74 | 34～73 | 35～74 | 64～71 |
| 身長（cm） | 平均値±標準偏差 | 156.70±9.47 | 158.64±6.66 | 171.23±7.42 | 164.00±13.74 |
| | 中央値 | 161.40 | 157.30 | 170.20 | 168.40 |
| | 最小値～最大値 | 145.8～162.9 | 149.6～167.8 | 163.4～181.6 | 148.6～175.0 |
| 体重（kg） | 平均値±標準偏差 | 63.37±4.63 | 54.75±4.58 | 73.82±11.92 | 58.53±9.93 |
| | 中央値 | 62.55 | 52.60 | 72.23 | 55.00 |
| | 最小値～最大値 | 59.2～68.4 | 50.0～60.7 | 58.0～89.6 | 50.9～69.8 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値±標準偏差 | 25.89±2.16 | 21.76±1.33 | 25.07±2.90 | 21.86±3.47 |
| | 中央値 | 26.24 | 21.56 | 24.62 | 23.03 |
| | 最小値～最大値 | 23.6～27.8 | 20.2～23.7 | 21.6～30.3 | 18.0～24.6 |
| 原疾患診断日からの期間（日） | 平均値±標準偏差 | 2259.0±948.8 | 887.2±386.8 | 1304.0±1408.8 | 814.7±290.9 |
| | 中央値 | 2232.0 | 790.0 | 799.5 | 833.0 |
| | 最小値～最大値 | 1324～3221 | 435～1380 | 232～3948 | 515～1096 |
| Performance Status（ECOG） | 0 | 1 ( 33.3) | 1 ( 20.0) | 2 ( 33.3) | |
| | 1 | 2 ( 66.7) | 4 ( 80.0) | 4 ( 66.7) | 3 (100.0) |
| 喫煙歴（本数/日） | 吸わない | 3 (100.0) | 4 ( 80.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| | 5本/日未満 | | | | |
| | 5本/日以上20本/日未満 | | | | |
| | 20本/日以上 | | 1 ( 20.0) | | |
| 飲酒歴 | 飲まない | | 2 ( 40.0) | 3 ( 50.0) | 3 (100.0) |
| | 月に数回 | 3 (100.0) | 2 ( 40.0) | 3 ( 50.0) | |
| | 週に3～4回 | | | | |
| | ほぼ毎日 | | 1 ( 20.0) | | |
| 癌腫 | 肺腺癌 | 1 ( 33.3) | 2 ( 40.0) | 2 ( 33.3) | |
| | 直腸癌 | | 1 ( 20.0) | | 1 ( 33.3) |
| | 胸腺癌 | | | 2 ( 33.3) | |
| | 食道癌 | | | | 1 ( 33.3) |
| | 悪性黒色腫 | 1 ( 33.3) | | 1 ( 16.7) | |
| | メラノーマ | | 1 ( 20.0) | | |
| | 原発不明悪性黒色腫 | | 1 ( 20.0) | | |
| | 直腸癌（中分化型腺癌） | 1 ( 33.3) | | | |
| | 横行結腸癌，S状結腸癌 | | | | 1 ( 33.3) |
| | 甲状腺髄様癌 | | | 1 ( 16.7) | |
| 癌の病期（ステージ）分類 診断時 | I | | | 1 ( 16.7) | |
| | Ⅰb | 1 ( 33.3) | | | |
| | Ⅱ | 1 ( 33.3) | | | |
| | Ⅲa | | 1 ( 20.0) | 1 ( 16.7) | |
| | Ⅲb | | 1 ( 20.0) | | |
| | Ⅲc | | | 1 ( 16.7) | |
| | Ⅳ | 1 ( 33.3) | 3 ( 60.0) | | 2 ( 66.7) |
| | Ⅳb | | | 2 ( 33.3) | 1 ( 33.3) |
| | Ⅳc | | | 1 ( 16.7) | |
| 癌の病期（ステージ）分類 治験開始前 | Ⅳ | | 3 ( 60.0) | | 1 ( 33.3) |
| | Ⅳb | | | 2 ( 33.3) | |
| | 再発 | 3 (100.0) | 2 ( 40.0) | 4 ( 66.7) | 2 ( 66.7) |

（ ）内は割合（%）を示す.

## 表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験）（続き）

**解析対象集団：登録集団**

| 項目 | 分類 | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 癌の治療歴（手術） | 無 | | 1 ( 20.0) | 2 ( 33.3) | 2 ( 66.7) |
| | 有 | 3 (100.0) | 4 ( 80.0) | 4 ( 66.7) | 1 ( 33.3) |
| 癌の治療歴（放射線療法） | 無 | 3 (100.0) | 3 ( 60.0) | 4 ( 66.7) | 2 ( 66.7) |
| | 有 | | 2 ( 40.0) | 2 ( 33.3) | 1 ( 33.3) |
| 癌の治療歴（薬物療法） | 無 | | | 1 ( 16.7) | |
| | 有 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 5 ( 83.3) | 3 (100.0) |
| 癌の治療歴（薬物療法）化学療法 | 無 | | | 1 ( 16.7) | |
| | 有 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 5 ( 83.3) | 3 (100.0) |
| 癌の治療歴（薬物療法）分子標的薬 | 無 | 1 ( 33.3) | 3 ( 60.0) | 3 ( 50.0) | 1 ( 33.3) |
| | 有 | 2 ( 66.7) | 2 ( 40.0) | 3 ( 50.0) | 2 ( 66.7) |
| 癌の治療歴（薬物療法）免疫療法 | 無 | 2 ( 66.7) | 2 ( 40.0) | 5 ( 83.3) | 3 (100.0) |
| | 有 | 1 ( 33.3) | 3 ( 60.0) | 1 ( 16.7) | |
| 癌の治療歴（薬物療法）内分泌療法 | 無 | 2 ( 66.7) | 3 ( 60.0) | 5 ( 83.3) | 3 (100.0) |
| | 有 | 1 ( 33.3) | 2 ( 40.0) | 1 ( 16.7) | |
| 合併症 | 無 | | | | |
| | 有 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| 既往歴 | 無 | | 1 ( 20.0) | | |
| | 有 | 3 (100.0) | 4 ( 80.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| 鎮痛薬 | 無 | 3 (100.0) | 4 ( 80.0) | 4 ( 66.7) | 2 ( 66.7) |
| | 有 | | 1 ( 20.0) | 2 ( 33.3) | 1 ( 33.3) |
| 腫瘍マーカー（CEA） | 無 | 1 ( 33.3) | | 2 ( 33.3) | 1 ( 33.3) |
| | 有 | 2 ( 66.7) | 5 (100.0) | 4 ( 66.7) | 2 ( 66.7) |
| 腫瘍マーカー（PSA） | 無 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| | 有 | | | | |
| 腫瘍マーカー（CA125） | 無 | 3 (100.0) | 2 ( 40.0) | 5 ( 83.3) | 2 ( 66.7) |
| | 有 | | 3 ( 60.0) | 1 ( 16.7) | 1 ( 33.3) |

（ ）内は割合（%）を示す.

### 3）　治療の遵守状況の測定

投与状況を表 2.7.6.1-8 に示した．試験開始から治験終了時までの治験薬の投与回数は，1 mg/kg 群は 3 名中 2 名が 3 回投与，1 名が 18 回投与であった．3 mg/kg 群は 5 名中 2 名が 1 回投与，1 名が 3 回投与，1 名が 15 回投与，1 名が 77 回投与であった．10 mg/kg 群は 6 名中 3 名が 3 回投与，1 名が 7 回投与，1 名が 31 回投与，1 名が 38 回投与であった．20 mg/kg 群はすべての被験者が 3 回投与であった.

### 表 2.7.6.1-8　投与状況（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：登録集団**

| | 分類 | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与回数 | 1回 | | 2 ( 40.0) | | |
| | 2回 | | | | |
| | 3回 | 2 ( 66.7) | 1 ( 20.0) | 3 ( 50.0) | 3 (100.0) |
| | 7回 | | | 1 ( 16.7) | |
| | 15回 | | 1 ( 20.0) | | |
| | 18回 | 1 ( 33.3) | | | |
| | 31回 | | | 1 ( 16.7) | |
| | 38回 | | | 1 ( 16.7) | |
| | 77回 | | 1 ( 20.0) | | |
| | 対象者数 | 3 | 5 | 6 | 3 |
| | 平均値±標準偏差 | 8.0±8.7 | 19.4±32.7 | 14.2±16.0 | 3.0±0.0 |
| | 中央値 | 3.0 | 3.0 | 5.0 | 3.0 |
| | 最小値～最大値 | 3～18 | 1～77 | 3～38 | 3～3 |

（ ）内は割合（%）を示す.

### 2.7.6.1.3　有効性の評価

#### 1）　抗腫瘍効果

腫瘍縮小効果は RECIST ガイドライン 1.0 版に従って判定し，最良総合効果（CR，PR，SD，PD）の頻度を投与量別に求めた．最良総合効果を表 2.7.6.1-9 に示した．CR は 3 mg/kg 群で 5 名中 1 名（20.0%）に認められた．1 mg/kg 群では 3 名中 PR が 1 名（33.3%）であり，奏効率は 33.3%（1/3 名）であった．3 mg/kg 群では 5 名中 CR が 1 名（20.0%），SD が 1 名（20.0%）であり，奏効率は 20.0%（1/5 名）であった．10 mg/kg 群では 6 名中 PR が 1 名（16.7%），SD が 2 名（33.3%）であり，奏効率は 16.7%（1/6 名）であった．20 mg/kg 群では 3 名中 CR，PR，SD のいずれも 0 名（0.0%）であり，奏効率は 0.0%（0/3 名）であった.

### 表 2.7.6.1-9　最良総合効果（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| 用量 | 対象者数 | CR | PR | SD | PD | 不明 | 奏効率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 mg/kg | 3 | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 66.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) |
| 3 mg/kg | 5 | 1 ( 20.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 3 ( 60.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) |
| 10 mg/kg | 6 | 0 ( 0.0) | 1 ( 16.7) | 2 ( 33.3) | 3 ( 50.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 16.7) |
| 20 mg/kg | 3 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 (100.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

（ ）内は割合（%）を示す.

奏効期間，完全奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間，奏効に至るまでの期間及び完全奏効に至るまでの期間について，試験開始から治験終了時までの結果を示した.

最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投与開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間は 1088 日であった．完全奏効期間は 460 日，PR と判定されてからの奏効期間は 1499 日であった．PR と判定された被験者 2 名（1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kg の被験者では 49 日，10 mg/kg の被験者では 47 日であった．奏効期間（PR と判定されてから PD 又は死亡するまでの期間）は 1 mg/kg の被験者では 198 日，10 mg/kg の被験者では 398 日であった．

有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1547 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

**2） 腫瘍マーカー**

各被験者の病状に応じて，腫瘍特異的な腫瘍マーカーを測定した．測定した腫瘍マーカーは，CEA，シフラ，CA125，ProGRP，CA19-9，フェリチン，NSE 及び SCC であった．

奏効例における腫瘍マーカーの推移は，1 mg/kg 群の直腸がんの PR 例では治験薬投与後 CEA，CA19-9 ともに減少がみられた．3 mg/kg 群のメラノーマの CR 例では，NSE は継続投与期 8 サイクル目の 1 回目検査のみにおいて異常値が認められたが，以降の検査においては基準値範囲内まで減少した．その他，CEA，CA125，シフラ及び CA19-9 については，いずれも顕著な変化は認められなかった．10 mg/kg 群の甲状腺髄様がんの PR 例では，治験薬投与後より CEA の減少がみられ，継続投与期 1 サイクル目の 2 回目検査日以降は基準値範囲内となったが，継続投与期 7 サイクル目の 2 回目検査日以降（追跡調査期間を含む）は異常値となった．シフラは反復投与期及び継続投与期にそれぞれ 1 回のみの測定であり，変化はみられなかった．

**3） 有効性の結論**

RECIST ガイドライン 1.0 版に基づく腫瘍縮小効果（最良総合効果）は，CR が 3 mg/kg 群の 1 名（メラノーマ）に，PR が 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名（直腸がん，甲状腺髄様がん）に認められた．

最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投与開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間は 1088 日であった．完全奏効期間は 460 日，PR と判定されてからの奏効期間は 1499 日であった．PR と判定された被験者 2 名（1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kg の被験者では 49 日，10 mg/kg の被験者では 47 日

であった．奏効期間（PR と判定されてから PD 又は死亡するまでの期間）は 1 mg/kg の被験者では 198 日，10 mg/kg の被験者では 398 日であった．

有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1547 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

試験開始から治験終了時までの抗 ONO-4538 抗体の結果は，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100009，0100018），[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100005，0100009）が陽性であった．

### 2.7.6.1.4 安全性の評価

安全性の評価は安全性解析対象集団 17 名を対象として実施した．

#### 1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価した．

#### （1） 有害事象の要約

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.1-10 に示した．有害事象及び副作用は，治験薬を投与された 17 名の被験者すべてに認められた．

試験期間中に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められ，10 mg/kg 群の 1 名では治験薬との因果関係は否定されなかった．

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 10 mg/kg 群に 1 名認められた．

**表 2.7.6.1-10　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
|---|---|---|---|---|
| 対象者数 | 3 | 5 | 6 | 3 |
| 有害事象発現者数 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| 重篤な有害事象発現者数 | 1 ( 33.3) | 1 ( 20.0) | 2 ( 33.3) | 0 ( 0.0) |
| 有害事象による投与中止者数 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 16.7) | 0 ( 0.0) |
| 副作用発現者数 | 3 (100.0) | 5 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| 重篤な副作用発現者数 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 16.7) | 0 ( 0.0) |
| 副作用による投与中止者数 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 死亡者数 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

（ ）内は割合（%）を示す．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.1-1］

### （2）　有害事象の分析

#### a）　用量制限毒性を発現した被験者に関する解析

用量制限毒性は，単回投与期及び反復投与期に発現した有害事象のうち，以下に示す基準のいずれかを満たし，治験薬との因果関係が否定できない事象とした．

・好中球数：7 日間持続する Grade 4 の好中球減少

・血小板数：Grade 4 あるいは輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少

・Grade 3 以上の非血液毒性（ただし，以下の項目は下記の基準とした）

－感冒様症候群：Grade 4

－悪心，嘔吐，食欲不振，下痢：full supportive care にも関わらず観察される Grade 3 以上の悪心，嘔吐，食欲不振，下痢

－低ナトリウム血症，発熱，注射部位反応：Grade 3 以上かつ治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続不可能と判断した場合

本薬の 1，3，10 及び 20 mg/kg 群のいずれの投与群においても用量制限毒性の発現は認められなかった．

#### b）　有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象の SOC 分類別発現頻度を表 2.7.6.1-11 に示した．

単回投与期及び反復投与期における投与群別の有害事象の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群で 3 名に 37 件，3 mg/kg 群で 5 名に 71 件，10 mg/kg 群で 6 名に 96 件，20 mg/kg 群で 3 名に 66 件であった.

試験開始から治験終了時までに発現した投与群別の有害事象発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群で 3 名に 43 件，3 mg/kg 群で 5 名に 97 件，10 mg/kg 群で 6 名に 160 件，20 mg/kg 群で 3 名に 66 件であった.

有害事象の発現率が最も高かった SOC 分類は，「臨床検査」であり，発現率はいずれの投与群においても 100.0%であった．投与群別の発現件数は，1 mg/kg 群で 27 件，3 mg/kg 群で 46 件，10 mg/kg 群で 100 件，20 mg/kg 群で 35 件であった．次いで発現率が高かった SOC 分類は，1 mg/kg 群では「代謝および栄養障害」が 66.7%（2/3 名），「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」が各 33.3%（1/3 名），3 mg/kg 群では「胃腸障害」が 100.0%（5/5 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」が各 60.0%（3/5 名），「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 40.0%（2/5 名），「心臓障害」，「免疫系障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「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）」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 20.0%（1/5 名），10 mg/kg 群では「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」が各 66.7%（4/6 名），「皮膚および皮下組織障害」が 50.0%（3/6 名），「心臓障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 33.3%（2/6 名），「眼障害」，「肝胆道系障害」，「感染症および寄生虫症」，「傷害，中毒および処置合併症」，「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）」，「精神障害」，「腎および尿路障害」及び「血管障害」が各 16.7%（1/6 名），20 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 100.0%（3/3 名），「胃腸障害」，「代謝および栄養障害」，「神経系障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 66.7%（2/3 名），「心臓障害」，「免疫系障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「腎および尿路障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 33.3%（1/3 名）であった.

## 表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目<br>（MedDRAによるSOC分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 全体 | 3 / 3 | (100.0) | 43 | 5 / 5 | (100.0) | 97 | 6 / 6 | (100.0) | 160 | 3 / 3 | (100.0) | 66 |
| 心臓障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 7 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 眼障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 胃腸障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 5 / 5 | (100.0) | 15 | 4 / 6 | ( 66.7) | 14 | 2 / 3 | ( 66.7) | 6 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 3 / 5 | ( 60.0) | 7 | 4 / 6 | ( 66.7) | 11 | 3 / 3 | (100.0) | 8 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 免疫系障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 9 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 臨床検査 | 3 / 3 | (100.0) | 27 | 5 / 5 | (100.0) | 46 | 6 / 6 | (100.0) | 100 | 3 / 3 | (100.0) | 35 |
| 代謝および栄養障害 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 | | | | 4 / 6 | ( 66.7) | 10 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | | | | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 神経系障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | | | | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 精神障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | 2 / 3 | ( 66.7) | 3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | 2 / 5 | ( 40.0) | 8 | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血管障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.3.2-1］

### c） 有害事象の項目別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-12 に示した.

試験開始から治験終了時までに複数の被験者に発現した有害事象は，1 mg/kg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好酸球数増加が各 66.7%（2/3 名），3 mg/kg 群では下痢，血中アルブミン減少，好酸球数増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，総蛋白減少及び赤血球数減少が各 60.0%（3/5 名），便秘，嘔吐，疼痛，C－反応性蛋白増加，リンパ球数減少，好中球数減少，関節痛，紅斑及び発疹が各 40.0%（2/5 名），10 mg/kg 群ではリンパ球数減少が 83.3%（5/6 名），血中乳酸脱水素酵素増加，血中尿酸増加及び食欲減退が各 50.0%（3/6 名），心室性期外収縮，便秘，下痢，疲労，倦怠感，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルブミン減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，C－反応性蛋白増加，好酸球数増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，そう痒症及び発疹が各 33.3%（2/6 名），20 mg/kg 群では悪心，発熱，血中アルブミン減少，C－反応性蛋白増加，リンパ球数減少，食欲減退，浮動性めまい及び上気道の炎症が各 66.7%（2/3 名）であった.

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 全体 | 3 / 3 | (100.0) | 43 | 5 / 5 | (100.0) | 97 | 6 / 6 | (100.0) | 160 | 3 / 3 | (100.0) | 66 |
| 心臓障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 7 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 心房細動 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 3 | | | |
| 心室性期外収縮 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 眼障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 硝子体浮遊物 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 胃腸障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 5 / 5 | (100.0) | 15 | 4 / 6 | ( 66.7) | 14 | 2 / 3 | ( 66.7) | 6 |
| 腹痛 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 上腹部痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 口唇炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 便秘 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 齲歯 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 下痢 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | 3 / 5 | ( 60.0) | 9 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | | | |
| 胃炎 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 悪心 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 口内炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 嘔吐 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 3 / 5 | ( 60.0) | 7 | 4 / 6 | ( 66.7) | 11 | 3 / 3 | (100.0) | 8 |
| 疲労 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 倦怠感 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 疼痛 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 4 | | | | | | |
| 発熱 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | 2 / 6 | ( 33.3) | 5 | 2 / 3 | ( 66.7) | 6 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 胆管狭窄 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 免疫系障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 過敏症 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 季節性アレルギー | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 9 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 膀胱炎 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 帯状疱疹 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 咽頭炎 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 4 | | | | | | |
| 鼻炎 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 皮膚感染 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.3.3-1］

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現 件数 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | 1 / 5 | | ( 20.0) | 2 | 1 / 6 | | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | | ( 33.3) | 1 |
| 靭帯捻挫 | | | | | 1 / 5 | | ( 20.0) | 1 | | | | | | | | |
| 挫傷 | | | | | 1 / 5 | | ( 20.0) | 1 | | | | | | | | |
| 創傷 | | | | | | | | | | | | | 1 / 3 | | ( 33.3) | 1 |
| 歯牙破折 | | | | | | | | | 1 / 6 | | ( 16.7) | 1 | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 臨床検査 | 3 / 3 | (100.0) | 27 | 5 / 5 | (100.0) | 46 | 6 / 6 | (100.0) | 100 | 3 / 3 | (100.0) | 35 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| アンモニア増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 抱合ビリルビン増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中アルブミン減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 血中ビリルビン増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中コレステロール増加 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 7 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中ブドウ糖増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中カリウム減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 血中カリウム増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 5 | | | |
| 血中ナトリウム減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 血中尿素増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 5 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 |
| 血中尿酸増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 4 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 3 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 好酸球数増加 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 | 3 / 5 | ( 60.0) | 5 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| ヘマトクリット減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| ヘマトクリット増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 尿中血陽性 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 4 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| ヘモグロビン増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| リンパ球数減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | 5 / 6 | ( 83.3) | 10 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 好中球数減少 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | | | | | | |
| 好中球数増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血小板数減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 総蛋白減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 5 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 赤血球数減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 5 | | | | | | |
| 尿中赤血球陽性 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 体重減少 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 体重増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 白血球数減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 白血球数増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 |
| 尿中白血球陽性 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | | | | | | |
| 血小板数増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 遊離トリヨードチロニン減少 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 遊離サイロキシン減少 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| リウマチ因子増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| インターロイキン濃度増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 抗核抗体増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 代謝および栄養障害 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 | | | | 4 / 6 | ( 66.7) | 10 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 脱水 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 高血糖 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | | | | | | | | | |
| 低カルシウム血症 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 低ナトリウム血症 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 食欲減退 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 3 / 6 | ( 50.0) | 4 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | | | | | | |
| 関節痛 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | | | | | | |
| 筋肉痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 四肢痛 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 悪性新生物進行 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 癌疼痛 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 神経系障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 3 / 5 | ( 60.0) | 3 | | | | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 浮動性めまい | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 頭痛 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 感覚鈍麻 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 感覚障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 傾眠 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 横隔神経麻痺 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 精神障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 失見当識 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 尿管結石 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 蛋白尿 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

## 表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | 2 / 3 | ( 66.7) | 3 |
| 咳嗽 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 低酸素症 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 気道出血 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 上気道の炎症 | | | | | | | | | | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 口腔咽頭痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | 2 / 5 | ( 40.0) | 8 | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 紅斑 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| そう痒症 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | | | |
| 紫斑 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 発疹 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 4 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | | | |
| 血管障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 潮紅 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 高血圧 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.3.3-1］

### d） 副作用の項目別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した副作用（本薬との因果関係が否定できない有害事象）の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-13 に示した.

試験開始から治験終了時までに発現した投与群別の副作用の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群で 3 名 17 件，3 mg/kg 群で 5 名 40 件，10 mg/kg 群で 6 名 116 件，20 mg/kg 群で 3 名 35 件であった.

副作用の発現率が最も高かった SOC 分類は，「臨床検査」であり，発現率はいずれの投与群でも 100.0%であった．その他，複数の被験者に発現した SOC は 1 mg/kg 群にはなく，3 mg/kg 群では「胃腸障害」が 60.0%（3/5 名），「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 40.0%（2/5 名），10 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 66.7%（4/6 名），「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 50.0%（3/6 名），「心臓障害」及び「代謝および栄養障害」が各 33.3%（2/6 名），20 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 66.7%（2/3 名）であった.

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 全体 | 3 / 3 | (100.0) | 17 | 5 / 5 | (100.0) | 40 | 6 / 6 | (100.0) | 116 | 3 / 3 | (100.0) | 35 |
| 心臓障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 心房細動 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 心室性期外収縮 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 眼障害 | | | | | | | | | | | | |
| 硝子体浮遊物 | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | | | | 3 / 5 | ( 60.0) | 4 | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 腹痛 | | | | | | | | | | | | |
| 上腹部痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 口唇炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 便秘 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | | | |
| 齲歯 | | | | | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 胃炎 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 悪心 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 口内炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 嘔吐 | | | | | | | | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | 4 / 6 | ( 66.7) | 11 | 2 / 3 | ( 66.7) | 6 |
| 疲労 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 倦怠感 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | | | |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | | |
| 発熱 | 1 / 3 | ( 33.3) | 3 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 5 | 2 / 3 | ( 66.7) | 5 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 胆管狭窄 | | | | | | | | | | | | |
| 免疫系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | | | | | | | | | | | | |
| 季節性アレルギー | | | | | | | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 3 | | | | | | |
| 膀胱炎 | | | | | | | | | | | | |
| 帯状疱疹 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | | | | | | | | | | | |
| 咽頭炎 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | | | | | | |
| 鼻炎 | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚感染 | | | | | | | | | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.3.5-1］

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 | 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 靭帯捻挫 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 挫傷 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 創傷 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 歯牙破折 | | | | | | | | | | | | | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した.

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目<br>（MedDRAによるSOC・PT分類） | 発現 対象<br>者数 者数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発現 対象<br>者数 者数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発現 対象<br>者数 者数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発現 対象<br>者数 者数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 |
| 臨床検査 | 3 / 3 | (100.0) | 9 | 5 / 5 | (100.0) | 21 | 6 / 6 | (100.0) | 79 | 3 / 3 | (100.0) | 23 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 3 | | | |
| アンモニア増加 | | | | | | | | | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 抱合ビリルビン増加 | | | | | | | | | | | | |
| 血中アルブミン減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 4 | 2 / 3 | ( 66.7) | 4 |
| 血中ビリルビン増加 | | | | | | | | | | | | |
| 血中コレステロール増加 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 3 | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| 血中ブドウ糖増加 | | | | | | | | | | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| 血中カリウム減少 | | | | | | | | | | | | |
| 血中カリウム増加 | | | | | | | | | | | | |
| 血中ナトリウム減少 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 血中尿素増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 5 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 血中尿酸増加 | | | | | | | 3 / 6 | ( 50.0) | 8 | 1 / 3 | ( 33.3) | 4 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 好酸球数増加 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 | 3 / 5 | ( 60.0) | 5 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| ヘマトクリット減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| ヘマトクリット増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 尿中血陽性 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 2 | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | | | |
| ヘモグロビン増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| リンパ球数減少 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | 5 / 6 | ( 83.3) | 10 | 2 / 3 | ( 66.7) | 2 |
| 好中球数減少 | | | | | | | | | | | | |
| 好中球数増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 血小板数減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 総蛋白減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 3 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 赤血球数減少 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 3 | | | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した.

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 尿中赤血球陽性 | | | | | | | | | | | | |
| 体重減少 | | | | | | | | | | | | |
| 体重増加 | | | | | | | | | | | | |
| 白血球数減少 | | | | | | | | | | | | |
| 白血球数増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 尿中白血球陽性 | | | | | | | | | | | | |
| 血小板数増加 | | | | | | | | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | | | |
| 遊離トリヨードチロニン減少 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 2 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 |
| 遊離サイロキシン減少 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| リウマチ因子増加 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| インターロイキン濃度増加 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 抗核抗体増加 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 代謝および栄養障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 6 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 脱水 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 3 | | | |
| 高血糖 | 1 / 3 | ( 33.3) | 2 | | | | | | | | | |
| 低カルシウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| 低ナトリウム血症 | | | | | | | | | | | | |
| 食欲減退 | | | | | | | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 関節痛 | | | | | | | | | | | | |
| 筋肉痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 四肢痛 | | | | | | | | | | | | |
| 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） | | | | | | | | | | | | |
| 悪性新生物進行 | | | | | | | | | | | | |
| 癌疼痛 | | | | | | | | | | | | |
| 神経系障害 | | | | 2 / 5 | ( 40.0) | 2 | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 浮動性めまい | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 頭痛 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 感覚鈍麻 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 感覚障害 | | | | | | | | | | | | |
| 傾眠 | | | | | | | | | | | | |
| 横隔神経麻痺 | | | | | | | | | | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

## 表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 1 mg/kg | | | 3 mg/kg | | | 10 mg/kg | | | 20 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目<br>（MedDRAによるSOC･PT分類） | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現 対象者数 者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | |
| 失見当識 | | | | | | | | | | | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 尿管結石 | | | | | | | | | | | | |
| 蛋白尿 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 咳嗽 | | | | | | | | | | | | |
| 低酸素症 | | | | | | | | | | | | |
| 気道出血 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 上気道の炎症 | | | | | | | | | | | | |
| 口腔咽頭痛 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 5 | 3 / 6 | ( 50.0) | 7 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 紅斑 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | | | | | | | | | | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 |
| そう痒症 | | | | 1 / 5 | ( 20.0) | 1 | 2 / 6 | ( 33.3) | 3 | | | |
| 紫斑 | | | | | | | | | | | | |
| 発疹 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | 2 / 5 | ( 40.0) | 3 | 2 / 6 | ( 33.3) | 2 | | | |
| 血管障害 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |
| 潮紅 | 1 / 3 | ( 33.3) | 1 | | | | | | | | | |
| 高血圧 | | | | | | | 1 / 6 | ( 16.7) | 1 | | | |

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.2.3.5-1］

#### e） 有害事象の Grade 別発現頻度

試験開始から治験終了時までに Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は，1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名（33.3%），3 mg/kg 群では血中アルブミン減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，赤血球数減少及び悪性新生物進行が各 1 名（20.0%），10 mg/kg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症が各 1 名（16.7%），20 mg/kg 群ではγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血中アルカリホスファターゼ増加及び低酸素症が各 1 名（33.3%）であり，いずれも Grade 3 の事象であった．

#### f） 副作用の Grade 別発現頻度

試験開始から治験終了時までに Grade 3 以上の副作用が発現した被験者は，3 mg/kg 群でリンパ球数減少が 1 名（20.0%），20 mg/kg 群でリンパ球数減少が 1 名（33.3%）の合計 2 名であり，いずれも Grade 3 の事象であった．3 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群の各 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は，いずれも単回投与期から認められた事象であった．3 mg/kg 群の 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は無処置により軽快し，20 mg/kg 群の 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は無処置により消失した．

### 2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

### （1） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

#### a） 死亡

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

#### b） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1-14 に示した．

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に発現した重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．1 mg/kg 群では四肢痛（治験薬の 3 回目の投与 18 日後に発現），3 mg/kg 群では悪性新生物進行（治験薬の 1 回目の投与 29 日後に発現），10 mg/kg 群では脱水（治験薬の 3 回目の投与 17 日後に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現）及び血中ビリルビン増加（治験薬の 7 回目の投与 17 日後に発現）が発現した．10 mg/kg 群の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

ビリルビン増加は同一被験者に発現した．重篤と判断された理由は，いずれも「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」であった．

悪性新生物進行は単回投与期に，四肢痛及び脱水は反復投与期に，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ビリルビン増加は継続投与期に認められた．

10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．その他はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられたため，治験薬との因果関係は否定された．

## 表 2.7.6.1-14　重篤な有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 被験者識別コード | 器官別大分類 | 基本語 | 発現時期 | 発現日 | 発現までに投与された回数 | 初回投与からの経過日数 | 発現前最終投与からの経過日数 | 発現期間（日） | グレード | 重篤度 | 治験薬の投与継続の判断 | 処置 | 因果関係 | 経過 | 経過日 | 用量制限毒性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 mg/kg | 0100004 | 筋骨格系および結合組織障害 | 四肢痛 | 反復投与期 | 20[redacted]/05/25 | 3 | 56 | 19 | 16 | グレード３ | 重篤 | 終了後発現 | 有 | 関連なし | 軽快 | 20[redacted]/06/09 | 非該当 |
| 3 mg/kg | 0100007 | 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） | 悪性新生物進行 | 単回投与期 | 20[redacted]/09/01 | 1 | 30 | 30 | 14 | グレード３ | 重篤 | 終了後発現 | 有 | 関連なし | 軽快 | 20[redacted]/09/14 | 非該当 |
| 10 mg/kg | 0100012 | 代謝および栄養障害 | 脱水 | 反復投与期 | 20[redacted]/03/06 | 3 | 54 | 18 | 11 | グレード２ | 重篤 | 終了後発現 | 有 | 関連ないともいえない | 軽快 | 20[redacted]/03/16 | 非該当 |
| | 0100020 | 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 35 | グレード３ | 重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/12/20 | 非該当 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 28 | グレード３ | 重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/12/13 | 非該当 |
| | | | 血中ビリルビン増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/19 | 7 | 109 | 18 | 32 | グレード３ | 重篤 | 終了後発現 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/12/20 | 非該当 |

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.3.1.2-1］

### c） 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象一覧を表 2.7.6.1-15 に示した.

投与中止の原因となった有害事象は 10 mg/kg 群の 1 名に認められた．投与中止の原因となった有害事象は継続投与期に同一被験者に発現した，胆管狭窄，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，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．このうち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は重篤な有害事象と同一の事象であった.

## 表 2.7.6.1-15　投与中止の原因となった有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 被験者識別コード | 器官別大分類 | 基本語 | 発現時期 | 発現日 | 発現までに投与された回数 | 初回投与からの経過日数 | 発現前最終投与からの経過日数 | 発現期間（日） | グレード | 重篤度 | 治験薬の投与継続の判断 | 処置 | 因果関係 | 経過 | 経過日 | 用量制限毒性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg/kg | 0100020 | 肝胆道系障害 | 胆管狭窄 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 53 | グレード2 | 非重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 軽快 | 20[redacted]/01/07 | 非該当 |
| | | 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 35 | グレード3 | 重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/12/20 | 非該当 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 28 | グレード3 | 重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/12/13 | 非該当 |
| | | | 抱合ビリルビン増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 67 | グレード3 | 非重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/01/21 | 非該当 |
| | | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 9 | グレード2 | 非重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 消失 | 20[redacted]/11/24 | 非該当 |
| | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 継続投与期(1回目) | 20[redacted]/11/16 | 7 | 106 | 15 | 67 | グレード2 | 非重篤 | 中止 | 有 | 関連なし | 軽快 | 20[redacted]/01/21 | 非該当 |

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.3.1.3-1］

### （2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．

重篤な有害事象を発現した被験者について以下に叙述した．なお，事象名は症例報告書記載用語（MedDRA 基本語）を記載した．

#### a） 被験者識別コード 0100004（ONO-4538　1 mg/kg 群）

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 61 歳 |
| 臨床診断名 | 悪性黒色腫 |
| 重篤な有害事象名 | 下肢痛（四肢痛），Grade 3 |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与量：ONO-4538（1 mg/kg，62.5 mg/body）<br>治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/3/31），Day 22（20[redacted]/4/21），Day 38（20[redacted]/5/7） |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | Day 1（20[redacted]/3/31）に単回投与期の治験薬投与を開始した．単回投与期の Day 8（20[redacted]/4/7）に好酸球の増多を認め始めた（819/μL）．Day 21（20[redacted]/4/20）の血液検査にて好酸球 7330/μL と著明な増加を認めたが，その他臓器障害の所見や他の身体症状がないため，単回投与期の Day 22（20[redacted]/4/21）に反復投与を開始した．単回投与期 Day 28（反復投与期 Day 7，20[redacted]/4/27）に好酸球が 17600/μL まで増加したが特に症状や有害事象はなかった．左鼠径部の腫瘤増加傾向を示し始めた．反復投与期 Day 17（20[redacted]/5/7）に好酸球が 12400/μL まで減少した．特に症状がなかったため反復投与の 2 回目を実施した．反復投与期 Day 28（20[redacted]/5/18）の効果判定のための CT にて増大が認められ PD となった．Day 56（20[redacted]/5/25），左鼠径部の腫瘤は増大した．左鼠径部の腫瘤の増大に伴い疼痛が出現した．Day 65（20[redacted]/6/3），左鼠径部の腫瘤増大による疼痛コントロールのため予定入院となった．Day 66（20[redacted]/6/4）オキシコンチン投与にて疼痛緩和．Day 71（20[redacted]/6/9）に左鼠径部腫瘤に対し放射線療法を開始した．好中球も 1800/μL へ減少した．Day 88（20[redacted]/6/26），放射線療法により左鼠径部腫瘤は縮小した．病巣壊死により出血を認めたため，放射線療法を中止した．Day 142（20[redacted]/8/19）に退院した． |
| 治験薬との関連性 | 関連なし |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 左鼠径部の腫瘤（悪性黒色腫の転移）が著明に増大し，下肢痛を認めたため，疼痛コントロール目的で入院した．原疾患の増悪によると考えられ，治験薬との因果関係は否定できると判断した． |

#### b） 被験者識別コード 0100007（ONO-4538　3 mg/kg 群）

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 55 歳 |
| 臨床診断名 | 直腸がん |
| 重篤な有害事象名 | 原疾患の増悪（悪性新生物進行），Grade 3 |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与量：ONO-4538（3 mg/kg，158.1 mg/body）<br>治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/8/3） |

| | |
|---|---|
| 重篤な有害事象発現の経緯 | Day 1（20[redacted]/8/3）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．がん性疼痛（心窩部）は内服薬でコントロールされていた．単回投与期 Day 11（20[redacted]/8/13）に右肩の痛みがあり，骨シンチを実施したが転移を発見できなかった．内服薬及び塗り薬にて疼痛をコントロールした．単回投与期 Day 16（20[redacted]/8/18）に右肩の痛みが軽減しなかったため MRI を実施した．Th1 骨転移にて試験を中止した．骨転移の疼痛緩和目的にて放射線治療を予定した．<br>Day 18（20[redacted]/8/20）に放射線療法を実施した．Day 30（20[redacted]/9/1）に放射線療法にて疼痛緩和されていた．吻合部の狭窄症状があったため注腸造影検査を実施したところ，再発腫瘤による高度狭窄が認められ，人工肛門造設の検討となった．Day 31（20[redacted]/9/2）に放射線療法を終了した．原疾患の増悪にて人工肛門適応となった． |
| 治験薬との関連性 | 関連なし |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 症状の進行と治験薬投与に明らかな因果関係はないと判断した． |

c） 被験者識別コード 0100012（ONO-4538　10 mg/kg 群）

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 55 歳 |
| 臨床診断名 | 悪性黒色腫 |
| 重篤な有害事象名 | 脱水（脱水），Grade 2 |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与量：ONO-4538（10 mg/kg，75.65 mg/body）<br>治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/1/12），Day 22（20[redacted]/2/2），Day 37（20[redacted]/2/17） |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | Day 1（20[redacted]/1/12）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．単回投与期の Day 22（20[redacted]/2/2）に反復投与を開始した．反復投与期 Day 16（20[redacted]/2/17）に反復投与の 2 回目を実施した．反復投与期 Day 28（20[redacted]/3/1）に画像評価にて縦隔病変・皮下転移の増大，多発脳転移出現で PD と判定．治験中止となった．緩和医療の方針となった．<br>反復投与期からの Day 30（20[redacted]/3/3）にデカドロン 3 mg/日内服を開始した．同日退院した．反復投与期からの Day 33（20[redacted]/3/6），退院後，徐々に食欲不振が増強し，尿量の減少を自覚，頭痛も強くなったとの電話連絡があった．検査の結果，脱水の疑いにて同日入院となった．<br>反復投与期からの Day 35（20[redacted]/3/8），補液・グリセオール・リンデロンを静脈内投与し，尿量が増加した．倦怠感，頭痛，食欲不振は改善傾向となった． |
| 治験薬との関連性 | 関連ないともいえない |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 食欲不振が強く，尿量減少などもあり脱水はあったものと考えられた．頭痛，食欲不振の原因として原病である悪性黒色腫の多発脳転移によるものの可能性が高く，治験薬との関連性は完全に否定できないが可能性は低いと考えられた． |

d） 被験者識別コード 0100020（ONO-4538　10 mg/kg 群）

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 35 歳 |
| 臨床診断名 | 肺腺がん |
| 重篤な有害事象名 | ①ALT 増加（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加），Grade 3<br>②AST 増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），Grade 3<br>③総ビリルビン増加（血中ビリルビン増加），Grade 3 |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与量：ONO-4538（10 mg/kg，844.0 mg/body）<br>治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/8/3），Day 22（20[redacted]/8/24），Day 36（20[redacted]/9/7），Day 50（20[redacted]/9/21），Day 64（20[redacted]/10/5），Day 78（20[redacted]/10/19），Day 92（20[redacted]/11/2） |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | Day 1（20[redacted]/8/3）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．単回投与期の Day 22（20[redacted]/8/24）に反復投与を開始した．反復投与期 Day 15（20[redacted]/9/7）に 3 回目の投与を実施した．反復投与期 Day 29（20[redacted]/9/21）に画像評価で SD と判定され，継続投与を開始した．継続投与期 Day 15（20[redacted]/10/5）に 5 回目の投与を実施した．継続投与期 Day 29（20[redacted]/10/19）に 6 回目，継続投与期 Day 43（20[redacted]/11/2）に 7 回目の投与を実施した．継続投与期 Day 57（20[redacted]/11/16）に画像評価で腫瘍縮小が確認されたが，AST: 574 IU/L，ALT: 428 IU/L，ALP: 995 U/L の異常が認められたため入院となる．総ビリルビン: 0.5 mg/dL，倦怠感，腹痛，悪心なし．継続投与期 Day 60（20[redacted]/11/19）に総ビリルビン増加（Grade 2）が発現した．継続投与期 Day 63（20[redacted]/11/22）腹部超音波エコーを実施した結果，腹腔リンパ節増大による胆管狭窄が疑われる所見が認められた．継続投与期 Day 67（20[redacted]/11/26）PTCD を実施した．継続投与期 Day 73（20[redacted]/12/2）画像検査にて肝門部リンパ節が増大傾向にあり，PD と判定された． |
| 治験薬との関連性 | 関連なし |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 精査の結果，本事象はいずれも肝門部リンパ節の増大（原疾患の増悪）により胆管が圧排されたため生じたもので，したがって治験薬との因果関係はなしと判断した． |

## （3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 18 日後に発現），3 mg/kg 群では悪性新生物進行が 1 名（治験薬の 1 回目の投与 29 日後に発現），10 mg/kg 群では脱水が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 17 日後に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現）及び血中ビリルビン増加（治験薬の 7 回目の投与 17 日後に発現）が各 1 名（同一被験者）に認められた．10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．脱水については，これまでにも海外臨床試験（CA209003）で治験薬投与（10 mg/kg）後に重篤な副作用が 1 件認められている．脱水を発現した被験者の頭痛と食欲不振は，原疾患である悪性黒色腫の多発脳転移による可能性が高いと考えられたが，治験薬との因果関係は否定されなかった．

投与中止の原因となった有害事象は継続投与期に同一被験者に発現した，胆管狭窄，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，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．このうち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は重篤な有害事象と同一の事象であった．

脱水を除くその他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

### 3） 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果は有害事象の項目別発現頻度の項に記述した．

### 4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温），体重及び BMI については，いずれの被験者でも大きな変動はみられなかった．

心電図異常発生率を表 2.7.6.1-16 に，胸部 X 線異常発生率を表 2.7.6.1-17 に示した．心電図については，試験開始から治験終了時までに，6 名に臨床上問題となる異常所見が認められた．また，胸部 X 線については，異常所見が散見されたが，臨床上問題となる異常所見は認められなかった．

Performance Status は 17 名中 14 名が 0 又は 1 の範囲で推移した．1 mg/kg 群の 1 名は反復投与期後の追跡調査時に 2 へ悪化した．3 mg/kg 群の反復投与期に移行できなかった 1 名は単回投与期に 2 へ悪化し，その後の追跡調査時には 3 へ悪化した．3 mg/kg 群の 1 名は継続投与期の 10 サイクル目に 2 へ悪化したが，次回検査日には 0 へ回復した．

## 表 2.7.6.1-16　心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 時期 | | 対象者数 | 異常所見なし | | 異常所見あり | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 臨床上問題なし | | 臨床上問題あり | | 合計 | |
| 1 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 8 日目 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 22 日目 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| | | 15 日目治験薬投与前 | 2 | 2 | (100.0) | | | | | | |
| | | 29 日目 | 3 | 1 | ( 33.3) | 2 | ( 66.7) | | | 2 | ( 66.7) |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 1 | ( 33.3) | 2 | ( 66.7) | | | 2 | ( 66.7) |
| 3 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 5 | 3 | ( 60.0) | 2 | ( 40.0) | | | 2 | ( 40.0) |
| | | 投与終了 8 日目 | 5 | 3 | ( 60.0) | 2 | ( 40.0) | | | 2 | ( 40.0) |
| | | 投与終了 22 日目 | 4 | 2 | ( 50.0) | 1 | ( 25.0) | 1 | ( 25.0) | 2 | ( 50.0) |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 5 | 3 | ( 60.0) | 1 | ( 20.0) | 1 | ( 20.0) | 2 | ( 40.0) |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 15 日目治験薬投与前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 29 日目 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| 10 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 6 | 3 | ( 50.0) | 2 | ( 33.3) | 1 | ( 16.7) | 3 | ( 50.0) |
| | | 投与終了 8 日目 | 6 | 3 | ( 50.0) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) | 3 | ( 50.0) |
| | | 投与終了 22 日目 | 6 | 4 | ( 66.7) | 1 | ( 16.7) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 6 | 4 | ( 66.7) | 1 | ( 16.7) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 6 | 4 | ( 66.7) | 1 | ( 16.7) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) |
| | | 15 日目治験薬投与前 | 6 | 3 | ( 50.0) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) | 3 | ( 50.0) |
| | | 29 日目 | 6 | 4 | ( 66.7) | 1 | ( 16.7) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) |
| | | 29 日目又は中止時 | 6 | 4 | ( 66.7) | 1 | ( 16.7) | 1 | ( 16.7) | 2 | ( 33.3) |
| 20 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 8 日目 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 22 日目 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 15 日目治験薬投与前 | 3 | 2 | ( 66.7) | 1 | ( 33.3) | | | 1 | ( 33.3) |
| | | 29 日目 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 3 | (100.0) | | | | | | |

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 14.3.7-1］

**表 2.7.6.1-17　胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）**
**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| 用量 | 時期 | | 対象者数 | 異常所見なし | 異常所見あり | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 臨床上問題なし | 臨床上問題あり | 合計 |
| 1 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目 | 2 | 2 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 2 | 2 (100.0) | | | |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 29 日目 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| 3 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 5 | 5 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目 | 4 | 3 ( 75.0) | 1 ( 25.0) | | 1 ( 25.0) |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 5 | 4 ( 80.0) | 1 ( 20.0) | | 1 ( 20.0) |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 29 日目 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| 10 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| | | 29 日目 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| | | 29 日目又は中止時 | 6 | 6 (100.0) | | | |
| 20 mg/kg | 単回投与期 | 治験開始前 | 3 | 3 (100.0) | | | |
| | | 投与終了 22 日目 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | | 1 ( 33.3) |
| | | 投与終了 22 日目又は中止時 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | | 1 ( 33.3) |
| | 反復投与期 | 1 日目治験薬投与前 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | | 1 ( 33.3) |
| | | 29 日目 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | | 1 ( 33.3) |
| | | 29 日目又は中止時 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | | 1 ( 33.3) |

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 14.3.8-1］

### 5）　安全性の結論

治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用の発現頻度及び重症度に投与群間に大きな差異はなかった．また，本薬の 1，3，10 及び 20 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった.

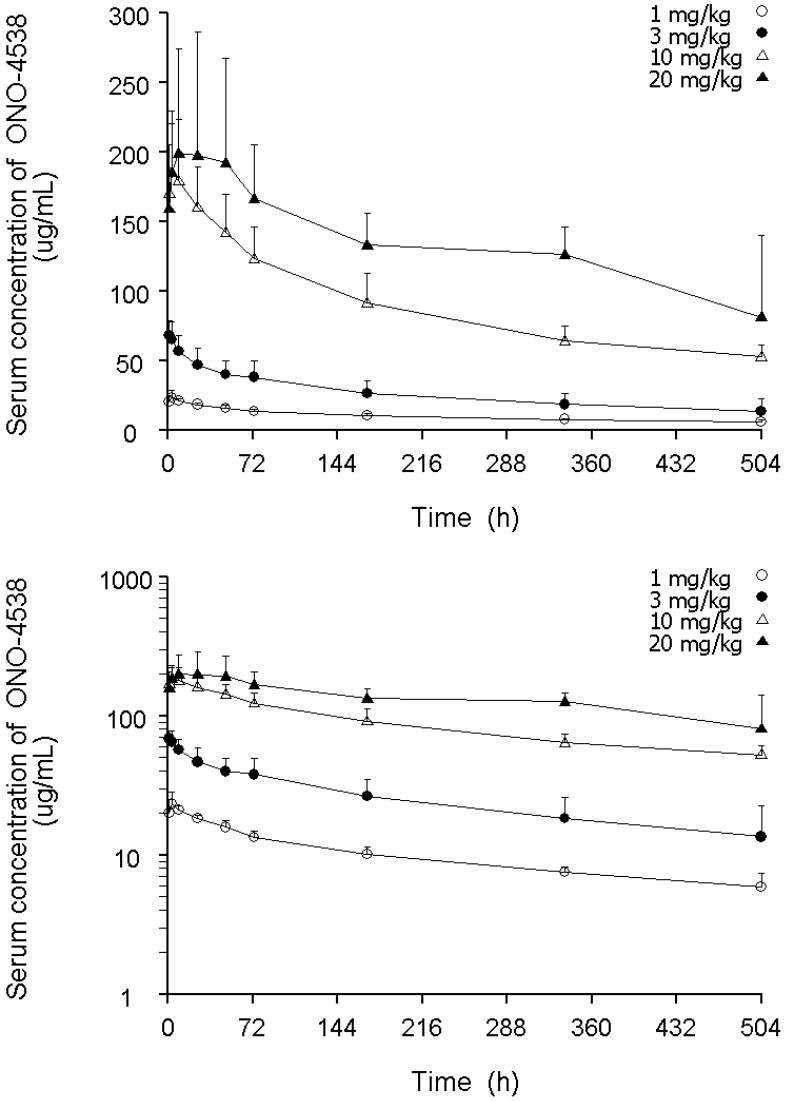
## 2.7.6.1.5　　薬物動態の結果

### 1）　薬物動態解析の結果

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，単回及び反復静脈内持続投与後の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-18 及び表 2.7.6.1-19 に示した．血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった.

単回投与後の投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係を図 2.7.6.1-3 に示した．ONO-4538 の Cmax は，1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加し，20 mg/kg 群の Cmax は被験者間差が大きく，Cmax の平均値は 10～20 mg/kg にかけて用量比未満の増加であった．ONO-4538 の AUClast は，1～20 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

**図 2.7.6.1-2　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）**




データは各投与群平均値＋標準偏差を示す．
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：線形プロット，下図：片対数プロット
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

**表 2.7.6.1-18　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）**

**解析対象集団：薬物動態解析対象集団**

| 投与量 (mg/kg) | 対象者数 | Cmax (μg/mL) 平均値 (標準偏差) | Tmax (h) 中央値 (最小値-最大値) | AUClast (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差) | AUCinf (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差) | T1/2 | | CL (mL/h/kg) 平均値 (標準偏差) | Vss (mL/kg) 平均値 (標準偏差) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | (h) 平均値 (標準偏差) | (day) 平均値 (標準偏差) | | |
| 1 | 3 | 24.4 (4.5) | 3.0 (1.0-9.0) | 4950 (580) | 8000 (1390) | 360 (10) | 15 (0) | 0.127 (0.020) | 64.6 (6.7) |
| 3 | 5 | 68.8 (10.9) | 1.0 (1.0-3.0) | 12300 (4500) | 20000 (11300) | 320 (170) | 13 (7) | 0.210 (0.152) | 69.7 (10.2) |
| 10 | 6 | 192 (36) | 3.0 (1.0-9.0) | 43900 (7200) | 82700 (18700) | 520 (270) | 21 (11) | 0.126 (0.027) | 83.6 (27.4) |
| 20 | 3 | 214 (68) | 9.0 (3.0-25) | 67400 (15500) | 126000 (62000) | 410 (230) | 17 (9) | 0.206 (0.143) | 96.8 (12.1) |



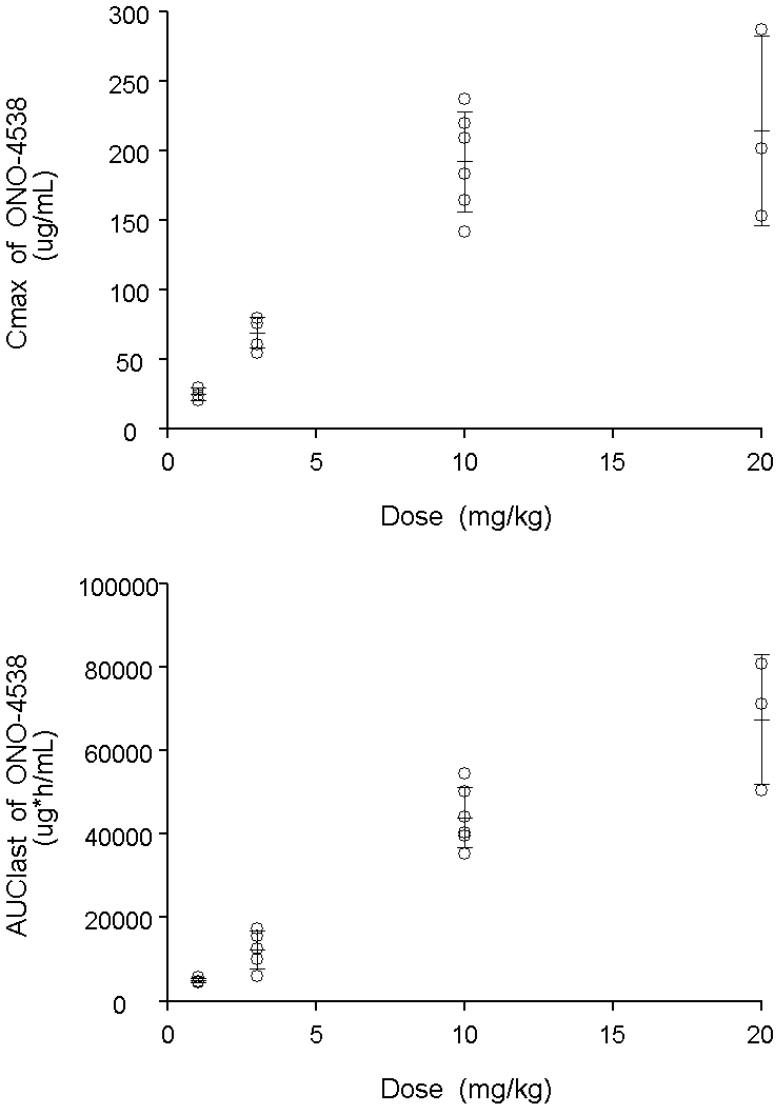
**表 2.7.6.1-19　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて反復静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）**

**解析対象集団：薬物動態解析対象集団**

| 投与量 (mg/kg) | 対象者数 | Ceoi（μg/mL） 平均値(標準偏差) |
|---|---|---|
| 1 | 3 | 29.3 (6.0) |
| 3 | 5 | 101 (12) |
| 10 | 6 | 270 (42) |
| 20 | 3 | 286 (112) |

Ceoi：持続投与終了直後の血清中濃度

**図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）**




実線は平均値±標準偏差を表す.
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：Cmax，下図：AUClast
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

### 2） 薬物動態の結論

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したとき，血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった．ONO-4538 の AUClast は 1～20 mg/kg の用量範囲において，Cmax は 1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

### 2.7.6.1.6 結論

・試験開始から治験終了時までに，有害事象及び副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）は治験薬を投与された 17 名すべてに発現した．
・試験開始から治験終了時までに Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は，1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名，3 mg/kg 群では血中アルブミン減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，赤血球数減少及び悪性新生物進行が各 1 名，10 mg/kg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症が各 1 名，20 mg/kg 群ではγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血中アルカリホスファターゼ増加及び低酸素症が各 1 名であり，いずれも Grade 3 の事象であった．
・治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．
・重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．1 mg/kg 群では四肢痛，3 mg/kg 群では悪性新生物進行，10 mg/kg 群では脱水，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ビリルビン増加が発現した．10 mg/kg 群の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ビリルビン増加は同一被験者に発現した．10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．その他はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられたため，治験薬との因果関係は否定された．
・投与中止の原因となった有害事象は 10 mg/kg 群の 1 名に認められた．投与中止の原因となった有害事象は継続投与期に同一被験者に発現した，胆管狭窄，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，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．このうち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は重篤な有害事象と同一の事象であった．
・バイタルサインの異常変動が認められた被験者はいなかった．心電図については，試験開始から治験終了時（追跡調査を含む）までに，6 名に臨床上問題となる異常所見が認めら

れた．胸部 X 線については，異常所見が散見されたが，臨床上問題となる異常所見は認められなかった．

・治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）の発現頻度及び重症度に投与群間に大きな差異はなかった．また，ONO-4538 の 1，3，10 及び 20 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった．

・RECIST ガイドライン 1.0 版に基づく腫瘍縮小効果（最良総合効果）は，CR が 3 mg/kg 群の 1 名（メラノーマ）に，PR が 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名（直腸がん，甲状腺髄様がん）に認められた．最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投与開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間は 1088 日であった．完全奏効期間は 460 日，PR と判定されてからの奏効期間は 1499 日であった．PR と判定された被験者 2 名（1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kg の被験者では 49 日，10 mg/kg の被験者では 47 日であった．奏効期間（PR と判定されてから PD 又は死亡するまでの期間）は 1 mg/kg の被験者では 198 日，10 mg/kg の被験者では 398 日であった．

・有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1547 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

・抗 ONO-4538 抗体が，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100009，0100018），[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100005，0100009）に陽性が認められた．陽性が認められた 3 名のうち，アレルギー反応を疑う有害事象として，1 名（被験者識別コード：0100005）において，反復投与期の治験薬投与同日に潮紅が発現し，また 1 名（被験者識別番号：0100018）において，単回投与期の治験薬投与同日に発熱が発現したが，いずれも Grade 1 であり無処置により軽快した．なお，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者に認められた発熱などの有害事象は，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても発現が認められた．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者と陽性の被験者に認められた有害事象に顕著な違いはないと推察された．

## 2.7.6.2 A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies（CA209001）（参考資料）

### 2.7.6.2.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（CA209001 試験）**

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

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

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

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

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 9）Performance Status が 0 又は 1 の患者<br>10）妊娠する可能性がある女性又はパートナーが妊娠可能な女性であり，性交渉を継続する男性の場合は，治験薬投与後少なくとも 70 日間の避妊を行うことができる患者<br>11）スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者<br>－白血球数が 2000/μL 以上<br>－好中球数が 1500/μL 以上<br>－血小板数が $100\times10^3$/μL 超<br>－ヘモグロビンが 9 g/dL 以上<br>－クレアチニンが 2 mg/dL 以下<br>－AST が基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移がある患者は基準値上限の 5 倍以下）<br>－ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満） |
| 除外基準 | 治験薬投与前 28 日以内に実施されるスクリーニングで下記の基準を満たす患者は除外する．<br>1）他のモノクローナル抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者<br>2）他の悪性腫瘍の既往がある患者（適切に治療された基底細胞又は扁平上皮がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く）<br>3）自己免疫疾患の合併又は既往が確認されている患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患の既往がある患者（尋常性白斑の患者を除く）<br>4）抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体を用いた治療を受けたことがある患者<br>5）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性であり，治療を要する患者<br>6）健康状態により治験薬の投与が危険である，又は毒性測定や有害事象の解釈を不明瞭にすると治験責任医師が判断する患者<br>7）免疫抑制剤若しくは全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用を必要とする患者．全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用は組み入れの 4 週間前までに中止していなければならない．吸入又は鼻腔内副腎皮質ステロイドは患者が一定用量の投与を受けている場合は体内吸収量が極めて少なければ継続してもよい．非吸収性関節内ステロイド注射は使用可能<br>8）治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）を使用した患者 |
| 被験薬<br>用量，投与方法及びロット番号 | ONO-4538（MDX-1106）<br>ONO-4538 は 0.3，1，3 又は 10 mg/kg の用量で 60 分間かけて静脈内投与することとした．<br>ロット番号：M48A-06-01FC |
| 治療期間 | 単回投与期：ONO-4538 の単回投与後 12 週間の観察を行った．<br>反復投与期：単回投与期を終了し，反復投与期に移行できない基準に該当しない被験者は，反復投与期に移行し，単回投与期に投与された用量の ONO-4538 を 4 週間の間隔で 2 回投与した．被験者は，次サイクルの投与時に反復投与期への移行基準を満たす場合，反復投与期を継続することとした． |
| 治療及び併用療法 | ONO-4538 の個々の被験者への投与経験から判断し，必要であればジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンの予防的前投与は行ってもよいこととした．急性の重症の症状や遅発性の過敏反応に対して，気管支拡張剤，経口抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ステロイドを添付文書の用法・用量に従い投与してもよいこととした． |
| 評価基準 | 有効性：本治験では有効性を副次的に評価した．有効性の主要評価項目は奏効率，前立腺がん患者では初回投与から 85 日目までの PSA 奏効率とした．奏効率は RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき判断した．フォローアップ評価は 2 カ月ごとに実施した．最良総合評価は CR，PR，SD 又は PD で判定した． |

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

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

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

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

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

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

*continued*

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

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

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

## Footnotes

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

2 Visit to occur within +/- 1 day.

3 Visit to occur within +/- 2 days.

4 Visit 6 will consist of 2 daily visits.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[5] For women of child-bearing potential.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.7.6.2.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

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

**表 2.7.6.2-7 被験者の内訳（CA209001 試験）**

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

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

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

Abbreviation: PSA = prostate-specific antigen

### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

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

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

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

Source: Supplemental Table 1.2.1
Abbreviation: SD = standard deviation

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

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

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

### 3）　治療の遵守状況

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

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

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

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

Source: Supplemental Table 3.1

[a] Includes all cycles.

Abbreviations: SD = standard deviation

#### 2.7.6.2.3 有効性の評価

##### 1） 有効性の主要評価項目

###### （1） 奏効率

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

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

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

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

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

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

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

### （2）　PSA 奏効率

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

2.7.6.2-11 に示した．PSA 値が基準値の 50%未満となった PSA 奏効を呈した被験者は PSA 評価集団には認められず，PSA 進行率は 100%であった．

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

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

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

### 2）　有効性の副次的評価項目

#### （1）　最良総合効果

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

#### （2）　病勢制御率

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

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

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

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

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

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

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

Source: Supplemental Table 4.6.1
[a] Time to Tumor Response and Duration of Tumor Response is calculated for tumor responders only.
Abbreviation: CI = confidence interval

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

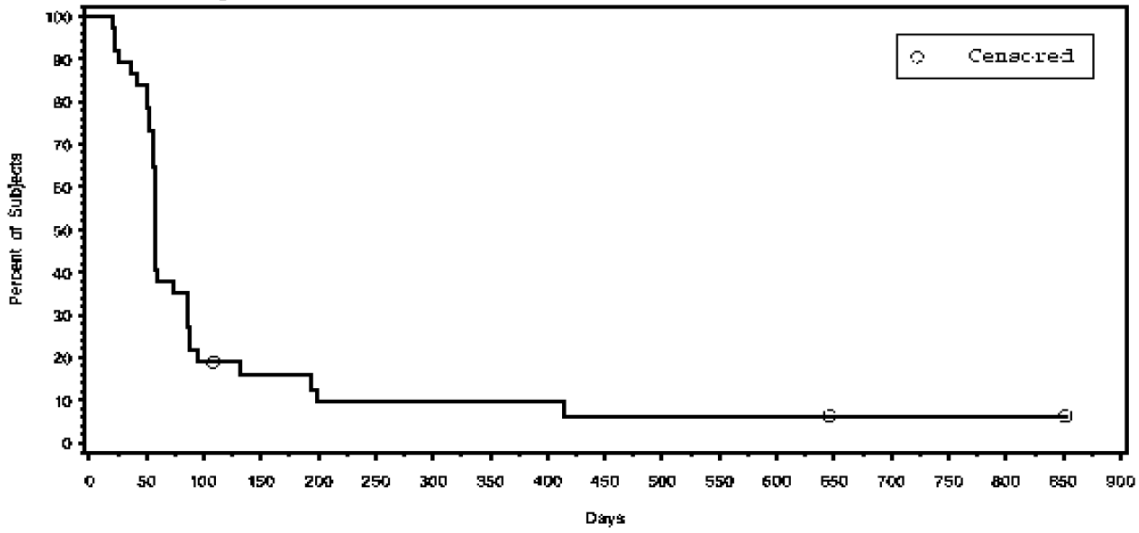
無増悪期間を Kaplan-Meier 法を用いて図 2.7.6.2-1 に示した．無増悪期間（治験薬の初回投与から PD 又は PD に起因する死亡までの期間）の中央値は 57 日であり，95%信頼区間は

56～85 日であった．安全性解析対象集団及び腫瘍評価集団における無増悪生存期間及び無増悪期間の中央値は同値であった．

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

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

Tumor Evaluable Population（N＝37）




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

3）　有効性の結論

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

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

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

### 2.7.6.2.4 安全性の評価

#### 1） 有害事象

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

#### （1） 有害事象の要約

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

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

Safety Population

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

Source: Supplemental Table 7.1

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

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

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

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

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

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

### a） 有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

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

### b） 有害事象の項目別発現頻度

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

90%（35/39 名）の被験者に，治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が認められた．約 30%の被験者に最高値が Grade 3（11 名）又は Grade 4（1 名）の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象が発現した．治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 の有害事象として，大腸炎が被験者 M01-003-1008（1 mg/kg 群）に認められ，重篤な有害事象と判定された．

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c） 用量制限毒性となる有害事象

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

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

d） 投与反応

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

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

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

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

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

（2） その他の重篤な有害事象

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

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

a） 被験者識別コード M01-003-1008（ONO-4538　1 mg/kg 群）

| | |
|---|---|
| 人種 | 白人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 68 歳 |
| 重篤な有害事象名 | 貧血（Grade 2）<br>大腸炎（Grade 3）<br>大腸炎（Grade 3） |
| 投与群 | ONO-4538（1 mg/kg） |
| 経緯 | 治験期間中に本被験者に複数回の軽度から中等度の下痢又は直腸出血の発作が認められた．治験開始 276 日目に大腸内視鏡検査を実施した結果，Grade 2 の大腸全体にわたる大腸炎を認めた．本事象では，大腸のほとんどの領域に紅斑及び滲出性の変異を伴っていたが，S 状結腸及び直腸部位のほとんどの領域では特に顕著であった．クロストリジウムディフィシル毒素検査及び便培養検査は陰性であった．治験の 5 サイクル目の投与 59 日後である治験 298 日目に本被験者に Grade 2 の貧血が発現したが，本事象は回復した．本被験者で発現した大腸炎は，治験薬投与に関連ありそうな免疫関連有害事象であると考えられ，最も重症であった際には Grade 3 であった．本事象は，併用薬の投与及び入院期間の延長により回復した． |
| 治験薬との関連性 | 貧血（関連ないとも言えない）<br>大腸炎（多分関連あり）<br>大腸炎（多分関連あり） |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### （3） 他の重要な有害事象

10 mg/kg 群の被験者 2 名（被験者識別コード：M01-001-3021 及び M01-004-3023）が有害事象により治験を中止した．治験の中止の原因となった有害事象の 1 つは，Grade 2 のリウマチ性多発筋痛であり，治験薬投与との因果関係が疑われている．本被験者は後遺症なく回復した．治験の中止の原因となった有害事象を発現した被験者の詳細は［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．

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

用量コホート：10 mg/kg

| 患者 ID | 器官別大分類／<br>基本語 | 有害事象／<br>講じた措置 | 開始日／<br>中止日 | 試験日[1]／<br>期間 | グレード／<br>因果関係 | 重篤／<br>転帰 | irAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M01-001-3021 | 筋骨格系および結合組織障害／<br>リウマチ性多発筋痛 | リウマチ性多発筋痛（関節炎）の再発／<br>治験薬の投与中止 | 20[redacted]年 12 月 19 日／<br>20[redacted]年 1 月 7 日 | 66／<br>20 | グレード 2／<br>恐らく関連あり | ／<br>回復、後遺症なし | |
| M01-004-3023 | 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）／<br>中枢神経系転移 | 脳転移の悪化／<br>治験薬の投与中止、併用薬、（長期）入院 | 20[redacted]年 11 月／ | ／ | グレード 3／<br>関連なし | 重篤／<br>持続中 | |
| | 神経系障害／<br>脳浮腫 | 脳の左前頭葉の血管原性浮腫／<br>治験薬の投与中止、併用薬、（長期）入院 | 20[redacted]年 11 月／<br>20[redacted]年 11 月 28 日 | ／ | グレード 3／<br>関連なし | 重篤／<br>回復、後遺症あり | |
| | 神経系障害／<br>失語症 | 失語症／<br>措置なし、治験薬の投与中止、（長期）入院 | 20[redacted]年 11 月 19 日／<br>20[redacted]年 12 月 5 日 | 21／<br>17 | グレード 3／<br>関連なし | 重篤／<br>回復、後遺症なし | |
| | 神経系障害／<br>ミオクローヌス | 脳転移に続発する不随意運動（ミオクローヌス）／<br>治験薬の投与中止、（長期）入院 | 20[redacted]年 11 月 26 日／<br>20[redacted]年 12 月 5 日 | 28/<br>10 | グレード 2／<br>関連なし | 重篤／<br>回復、後遺症なし | |
| | 精神障害／<br>錯乱状態 | 錯乱／<br>措置なし、治験薬の投与中止、（長期）入院 | 20[redacted]年 11 月 27 日／<br>20[redacted]年 12 月 5 日 | 29／<br>9 | グレード 2／<br>関連なし | 重篤／<br>回復、後遺症なし | |

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

**（4） 他の重要な有害事象（免疫関連有害事象）**

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

用量群ごとの免疫関連有害事象の要約を表 2.7.6.2-20 示した．合計 15 名（38.5%）の被験者に免疫関連有害事象の可能性がある事象が認められ，そのうち 9 名が 10 mg/kg 群であった．免疫関連有害事象で発現頻度が高かった事象は，発疹（12.8%），紅斑（10.3%）及びそう痒症（7.7%）であった．1 mg/kg 群の被験者 M01-003-1008 に発現した重篤な有害事象（Grade 3 の大腸炎）を除くすべての免疫関連有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．本被験者には Grade 2 の直腸出血も認められた．ONO-4538 の投与量と有害事象との関係同様，ONO-4538 の投与量と免疫関連有害事象の発現した事象及び重篤度に一貫性は認められなかった．免疫関連有害事象が原因で治験の中止，治験薬の投与中止又は死亡に至った被験者は認められなかった．

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

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

甲状腺機能低下症：無症状の甲状腺機能低下症の既往歴を持つ被験者（M01-001-4033）に ONO-4538 を 10 mg/kg で 2 回投与した．ONO-4538 の初回投与の約 70 日後に甲状腺機能低下症の症状が認められた．本被験者はレボチロキシンを併用していた．本事象と治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された．

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

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

の因果関係は関連ないともいえないと判定された．甲状腺刺激ホルモンの低下が 8 名に認められたが，重篤な事象は認められなかった．そのうち 2 名の被験者（それぞれ Grade 1 及び Grade 2）に発現した事象について，治験薬との因果関係は関連ないともいえないと治験担当医師に判定された．

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

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

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

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

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

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

### 3） 臨床検査値の評価

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目**

バイタルサインについて，関連のある臨床所見は認められなかった．

治験期間を通して，ECG について関連のある臨床所見は認められなかった．

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

身体検査異常について，関連のある臨床所見は認められなかった．

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

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

### 表 2.7.6.2-22　ECOG Performance Status（CA209001 試験）

Safety Population

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

Source: Supplemental Table 5.3

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

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

### 5） 免疫原性

治験薬投与前に 4 名の被験者［被験者識別コード：M01-002-0005（0.3 mg/kg 群），M01-002-2017（3 mg/kg 群），M01-001-4033（10 mg/kg 群），M01-003-4035（10 mg/kg 群）］が潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与後に 4 名中 3 名の被験者が免疫原性陰性と判定された．残り 1 名の被験者（被験者識別コード：M01-002-2017）については，1 サイクル目の治験 57 日目及び治験 85 日目，2 サイクル目のスクリーニング時の来院検査で引き続き潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与前に免疫原性陰性と判定された被験者で治験薬投与後に免疫原性陽性と判定された被験者は認められなかった．

### 6） 腫瘍マーカー

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

### 7） 安全性の結論

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

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

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

#### 2.7.6.2.5 薬物動態の結果

##### 1） 薬物動態解析の結果

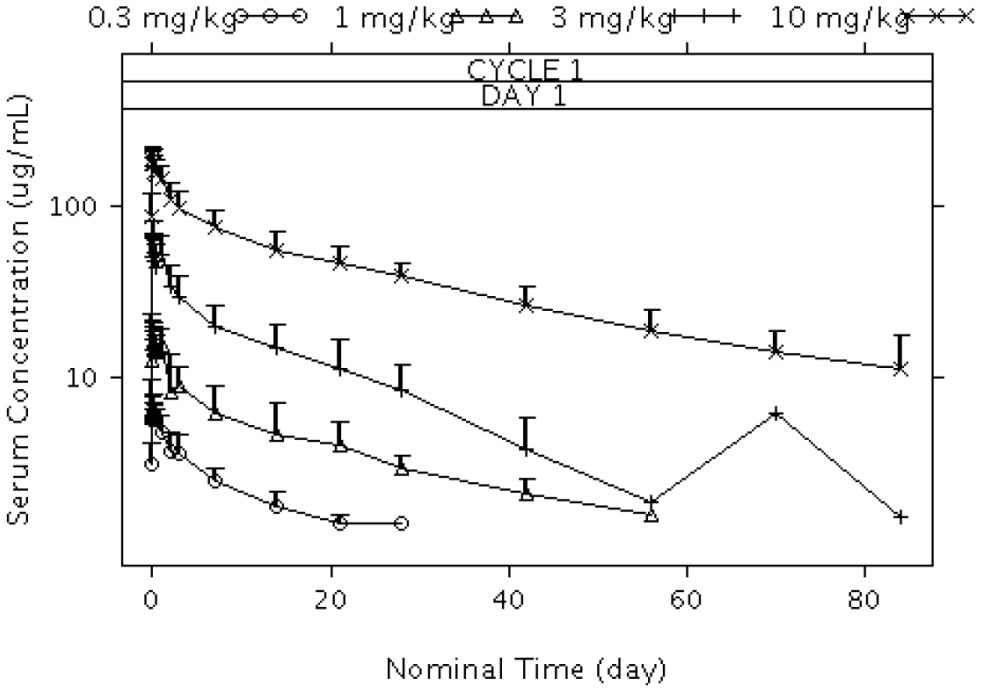
ONO-4538 を単回投与したときの Tmax（中央値）は 1.6～3 時間であり，範囲は 0.9～7 時間であった．ONO-4538 の消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった．ONO-4538 の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，消失半減期，全身クリアランス及び消失相における分布容積の要約統計量は，用量ごとに表 2.7.6.2-23 に示した．単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移を図 2.7.6.2-2 に示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

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

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

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

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




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

### 2） 用量比例性

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

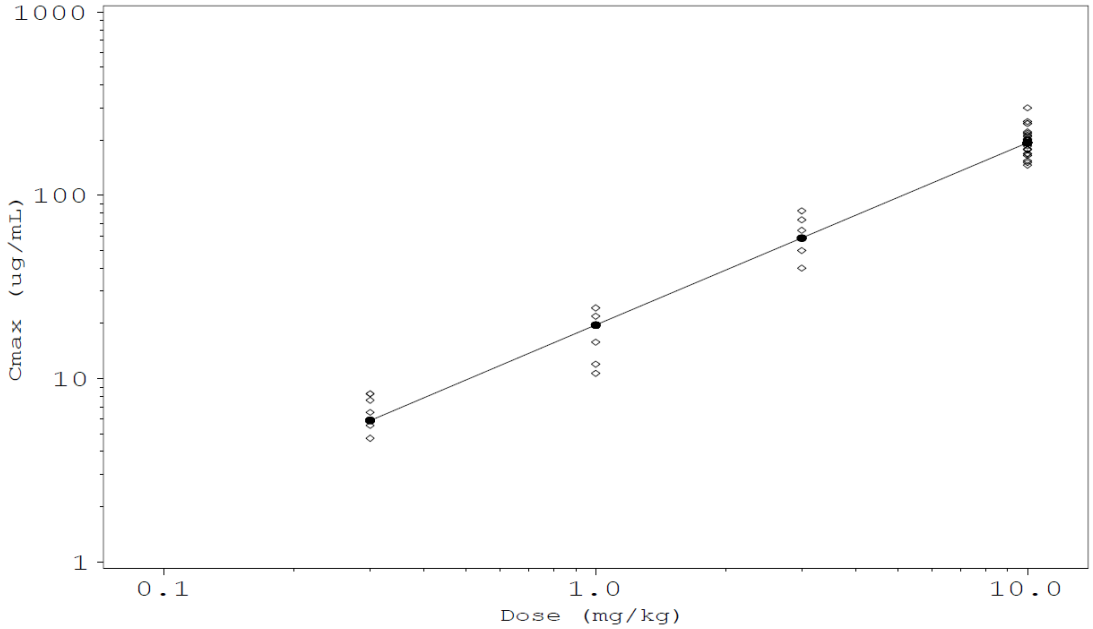
**表 2.7.6.2-24 Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価の要約（CA209001 試験）**

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

Source: Appendices 8.2.4 and 8.2.5.

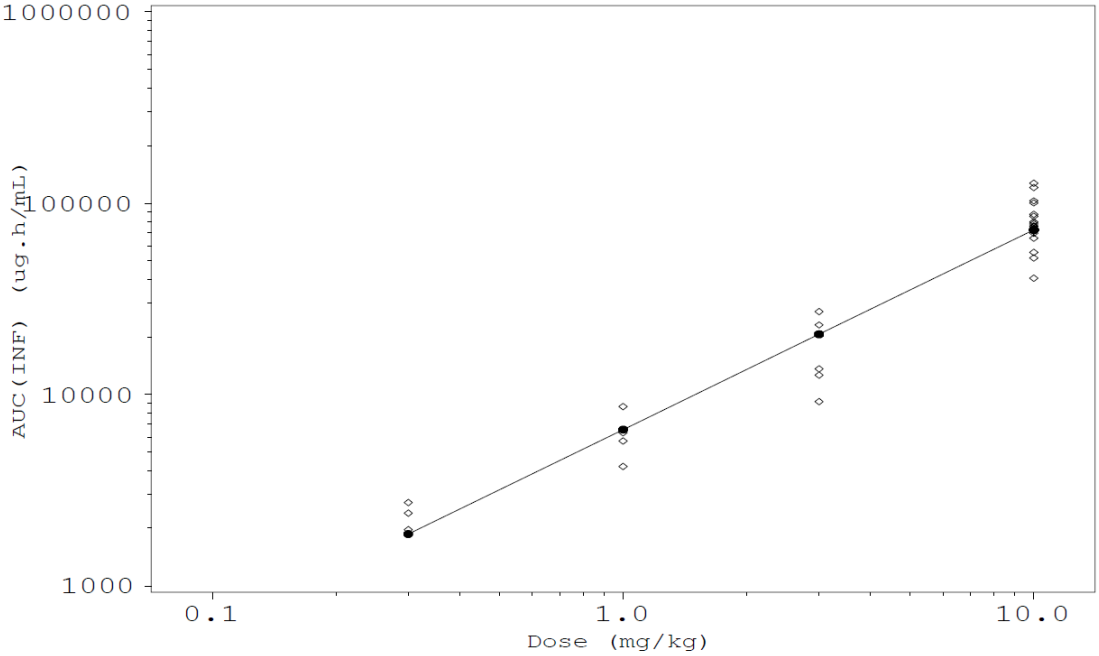
[a] β is the exponent in the power model PK Parameter = A·Dose$^{\beta}$, estimated by simple linear regression of the log-transformed PK parameter on log(Dose).

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




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

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




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

3）　薬物動態の結論

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

2.7.6.2.6　　薬力学の結果

1）　血清サイトカイン

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

2）　Lymphocyte Phenotype　リンパ球の表現型

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

### 3） 薬力学の結論

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

## 2.7.6.2.7 結論

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