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）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（CA209039 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	CA209039
治験実施医療機関	米国の 7 施設
公表文献	Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372:311-9.
治験期間	治験開始日：2012 年 12 月 21 日 本報告書作成のための最終被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ・臨床データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ・独立画像判定委員会（IRRC）データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 再発又は難治性の造血器腫瘍患者を対象として，ニボルマブを 2 週間ごとに最大 3 mg/kg の用量で投与したときの用量制限毒性，最大耐量及び第 II 相試験の推奨用量を決定する． 副次目的： · 再発又は難治性の造血器腫瘍患者におけるニボルマブの薬物動態の評価 · 再発又は難治性の造血器腫瘍患者に対するニボルマブの各用量の抗腫瘍効果の予備的評価 · 再発又は難治性の造血器腫瘍患者におけるニボルマブの免疫原性の評価 · 免疫組織化学的検査で測定した腫瘍細胞上の PD-L1 発現状況と有効性評価項目との関連性の評価 探索的目的： · 末梢血及び腫瘍検体中の特定の免疫調節マーカーに対するニボルマブの薬力学的作用の評価 · 特定のバイオマーカーと有効性評価項目との関連性の評価 · ニボルマブの単剤療法による最長 5 年間の全生存期間（OS）の評価
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増，反復投与
治験方法	本試験は，再発又は難治性の造血器腫瘍を対象としたニボルマブの第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増，反復投与試験である．本試験のニボルマブ単剤療法群は用量漸増フェーズ及び各種造血器腫瘍に対する検討を目的とした拡大フェーズで構成される（図 2.7.6.3-1）．拡大フェーズは 4 コホートからなり，各コホートではそれぞれ，多発性骨髄腫，ホジキンリンパ腫（HL），B 細胞リンパ腫，T 細胞リンパ腫を対象とした．本試験に組み入れられた HL 患者（23 名）はすべて古典的 HL（cHL）であった．本試験は，スクリーニング期（最長 28 日間），治療期（最長 2 年間）及び後観察期（最長 12 カ月間）で構成され，基準を満たす場合には後観察期でのニボルマブの再投与（最長 12 カ月間）を可能とし，追跡調査（100 日間）を行うこととした．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209039 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	ニボルマブの用法・用量は，3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与することとし，投与間隔は薬物動態及び薬力学の評価のために初回投与と 2 回目投与の間のみ 3 週間，その後は 2 週間間隔とした．本試験に組み入れられた cHL 患者（23 名）すべてにニボルマブ 3 mg/kg が投与された．治療期のニボルマブの投与は，完全寛解（CR）の確認，進行（PD）の確認若しくは許容できない毒性の発現まで継続することとし，最長 2 年間とした．主要評価項目は，再発又は難治性の造血器腫瘍患者を対象にニボルマブ単剤療法における用量制限毒性及び最大耐量を決定することとした．副次評価項目は，客観的奏効率（ORR）及び奏効期間を含むその他の有効性評価項目とした．抗腫瘍効果は Revised International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］を踏まえて作成した判定基準（治験実施計画書 Appendix 1）に準じて実施医療機関の医師によって判定された．また，遡及的に有効性評価に関わる画像を収集し，IWG criteria (2007)に基づく IRRC 判定も実施した．抗腫瘍効果のコンピュータ断層撮影（CT）／核磁気共鳴画像法（MRI）による画像判定は，ニボルマブの初回投与後 4，8，16，24 週目に実施し，その後は 16 週ごとに実施した．FDG-PET スキャンは，CR が示唆されたときに実施した．
被験者数	計画時：約 23 名（HL 患者／縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫患者） 解析時：23 名（cHL 患者）
対象	再発又は難治性の造血器腫瘍（本報告書では cHL 患者 23 名の結果を示した）
選択基準	下記のすべての基準を満たす 18 歳以上の男女を組み入れた． · Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 · 組織診で再発又は難治性の造血器腫瘍と確認されている患者 · リンパ腫効果判定基準で規定された 1.5 cm を超える測定可能病変を 1 個以上有し，生検を受ける場合には更に別の病変を有する患者．前治療で放射線照射された病変のみを有する患者は，その病変が明らかに進行しており，正確に測定可能であれば登録可 · 自家移植後の経過日数が 100 日を超えている患者 · 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者．治験薬初回投与前に，少なくとも 3 週間（皮下投与製剤は 3 週間，経口剤は 2 週間，局所投与製剤は 1 週間）の休薬期間があること · 治験薬初回投与の少なくとも 2 週間前に症状緩和目的の放射線療法を終了している患者 · ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有するか，未治療の患者．ブレンツキシマブ ベドチンに対する難治性の有無は問わない
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． · 骨髄形成異常，真性多血症，特発性血小板血症，骨髄線維症，急性白血病，慢性骨髄性白血病，T 細胞リンパ芽球性又はバーキットリンパ腫の患者 · 造血器腫瘍による中枢神経系障害の病歴又は中枢神経系障害が示唆される症状がある患者 · 治験薬投与開始前 24 週以内に胸部への放射線療法を受けた患者 · 自己免疫疾患の合併，既往又は疑いのある患者．全身性副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤を要する症候群の既往のある患者 · 重篤で管理不能な障害又は活動性感染症を有する患者 · 管理不能な深部静脈血栓症を有する患者 · 管理不能又は顕著な心血管疾患を有する患者 · 抗 PD-1，抗 PD-L1，抗 PD-L2，抗 CD137 又は抗 CTLA-4 抗体による前治療歴（T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体や薬剤による治療歴も含む）を有する患者 · モノクローナル抗体療法に対する Grade 4 のアナフィラキシー反応の既往がある患者

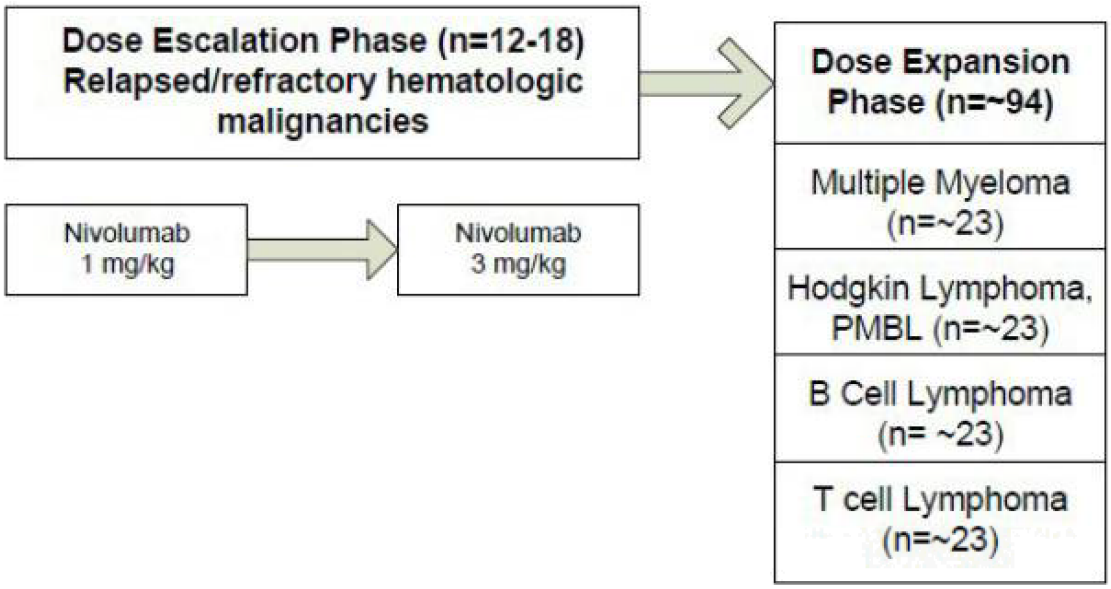
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209039 試験）（続き 2）

被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ニボルマブ 1 バイアル中（10 mL）にニボルマブとして 100 mg を含む水溶性の注射剤 cHL 患者に対してニボルマブ 3 mg/kg の初回投与後 3 週目に本薬の薬物動態及び薬力学を評価し，その後は本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した．ニボルマブは全量を 60 分間かけて静脈内投与し，用量の増減は不可とした． ロット番号：2A73820，2H62312，2M50921，3C83433，4C88648，4M56971
治療期間	ニボルマブの投与は 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 年間とした．
治療及び併用療法	治験中は以下の薬剤の使用を禁止又は制限した： ・化学療法，ホルモン療法又は免疫療法 ・全身性副腎皮質ステロイド 副腎皮質ステロイドの局所，眼部，鼻腔内，関節内及び吸入投与は許容した（体内への吸収は最小限に抑える）．免疫抑制作用のある用量（プレドニゾン換算で 10 mg/日以上）や生理的補充量（プレドニゾン換算で 10 mg/日）の副腎皮質ステロイドの全身投与は，有害事象の治療の際には許容した．造影剤アレルギーなどの予防又は自己免疫疾患以外（接触アレルゲンに起因する遅延型過敏症反応など）の治療のための副腎皮質ステロイドの一時的な投与は許容した． ・免疫抑制剤 ・RANKL 阻害剤 ・ワクチン 季節性インフルエンザの不活化ワクチンの使用は許容した．インフルエンザの生ワクチン又はその他の感染症のワクチン（肺炎球菌ワクチン，水痘ワクチンなど）は，治験依頼者のメディカルモニターと協議し，ワクチン接種前後に治験薬の休薬期間を設けた上で許容した． ・ビスホスホネート製剤は骨痛又は高カルシウム血症の治療のための使用は許容した．
評価基準	有効性： 主要な有効性評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定） 副次的有効性評価項目：ORR（IRRC 判定），CR 率，部分寛解（PR）率，奏効に至るまでの期間，CR に至るまでの期間，PR に至るまでの期間，奏効期間，CR 期間，PR 期間及び無増悪生存期間（PFS） 探索的有効性評価項目：OS 実施医療機関の医師判定による最良総合効果は，治験薬投与開始日から後治療開始前の有効性最終評価日までに記録された，治験全体における最良の総合効果と定義した． IRRC 判定による最良総合効果は，治験薬投与開始日から IWG criteria (2007) に基づく総合効果が初めて PD と判定された日又は後治療開始日のいずれか早い方の日までに記録された，最良の総合効果と定義した． 安全性： 安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，経皮的酸素飽和度（SpO2），体重，12 誘導心電図，胸部 X 線及び Performance Status（ECOG）とした． 薬物動態： 血清中ニボルマブ濃度 薬力学： 免疫組織化学的検査で測定した腫瘍細胞上の PD-L1 発現状況と有効性評価項目との関連性，Dana Farber Cancer Institute（DFCI）法で測定した PD-L1，PD-L2，9p24，pSTAT3 及び EBV の発現状況及び変異状況と有効性評価項目との関連性 免疫原性： 抗ニボルマブ抗体

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209039 試験）（続き 3）

統計的手法	有効性： ORR，CR 率，PR 率及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．PFS，奏効期間，CR 期間，PR 期間及び OS に対して，Kaplan-Meier 法を用いて各解析項目の中央値及びその 95%信頼区間を推定した．奏効に至るまでの期間，CR に至るまでの期間，PR に至るまでの期間に対して，要約統計量を算出した． 安全性： 安全性プロファイルは死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，全有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常の要約により評価した． 薬力学： 各バイオマーカーの発現状況を集計し，発現状況別に実施医療機関の医師判定に基づく最良総合効果及び ORR を要約した． 免疫原性： ニボルマブ投与前後に抗薬物抗体陽性であった被験者数及び割合を示した．

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（CA209039 試験）



2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.6.3-2 に示した．

本試験では，cHL 患者 23 名［自家造血幹細胞移植（ASCT）の施行後にブレンツキシマブベドチンの治療歴のある cHL 患者（ASCT-Bren Failed cHL 患者）15 名，その他の cHL 患者（Other cHL 患者）8 名］にニボルマブ 3 mg/kg が投与された．なお，単剤療法群の用量漸増フェーズ（本薬 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を投与）において，ニボルマブ 1 mg/kg コホートに cHL 患者は登録されなかった．ニボルマブを投与された 23 名中 3 名（13.0%）は治療期を継続中であり，20 名（87.0%）は治療期を終了した．治療期を終了した理由の内訳は「疾患進行」及び「最大の治療効果」が各 6 名（CR の達成又は 2 年間の投与完了），「治験薬の毒性」及び「被験者による治験薬投与中止の希望」が各 2 名並びに「その他」が 4 名であった．なお，「治験薬の毒性」の内訳は，膵炎 1 名及び骨髄異形成症候群 1 名であった．

表 2.7.6.3-2　治療期を終了した被験者の理由（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.3-3 に示した．

安全性の主な解析対象集団はニボルマブ 3 mg/kg の単剤療法を 1 回以上受けたすべての cHL 患者 23 名とし，有効性の主な解析対象集団は ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者 15 名とした（有効性の結果はすべての cHL 患者 23 名及びその他の cHL 患者 8 名も示した）．

表 2.7.6.3-3 解析対象集団

Population	Nivolumab Monotherapy N
All Treated cHL Subjects: All cHL subjects who received at least one dose of nivolumab 3 mg/kg monotherapy. This is the primary population for safety	23
cHL ASCT-Bren Failed Subjects: A subset of cHL subjects of whom with relapsed or refractory cHL after failure of ASCT and subsequent brentuximab vedotin. This is the primary population for efficacy.	15
cHL Other Subjects: A subset of cHL with alternate history of prior treatment, excluding the cHL ASCT-Bren failed subjects.	8
Immunogenicity Population: All nivolumab-treated subjects with baseline and at least one post-baseline assessment for ADA.	19
PD-L1 Evaluable Subjects: All treated cHL subjects with a quantifiable PD-L1 expression	10
PD-L1 Tested Subjects: Subjects tested for PD-L1	10
cHL subjects treated beyond progression: All treated cHL subjects who received at least one dose of nivolumab after the date of initial progression per protocol defined criteria based on investigator assessment.	4

Source: Table S.2.5 (all cHL treated, cHL ASCT-Bren Failed and cHL Other Subjects),Table S.7.10 (Immunogenicity), Table S.10.8 (PD-L1 evaluable), Figure S.5.1D (cHL treated beyond progression)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 5.2-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.3-4 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.3-5 に，治療歴の要約を表 2.7.6.3-6 に，ASCT の施行歴及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴の要約を表 2.7.6.3-7 に示した．

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

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

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

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

Source: Table S.3.1

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

表 2.7.6.3-5　疾患特性の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

表 2.7.6.3-6　治療歴の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

表 2.7.6.3-6　治療歴の要約（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

表 2.7.6.3-7　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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

Source: Appendix 3.6 and Appendix 3.8

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

4）　治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.3-8 に，治験薬が投与された被験者の治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．

ニボルマブを投与された cHL 患者 23 名の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 18（6～48）回であった．投与期間の中央値は 8.18 カ月（95%信頼区間［5.29，15.87］）であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 53.97（18.0～137.8）mg/kg であった．相対用量強度は cHL 患者の大部分（78.3%）で 90%以上であった．

表 2.7.6.3-8　治験薬の曝露及び投与状況（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

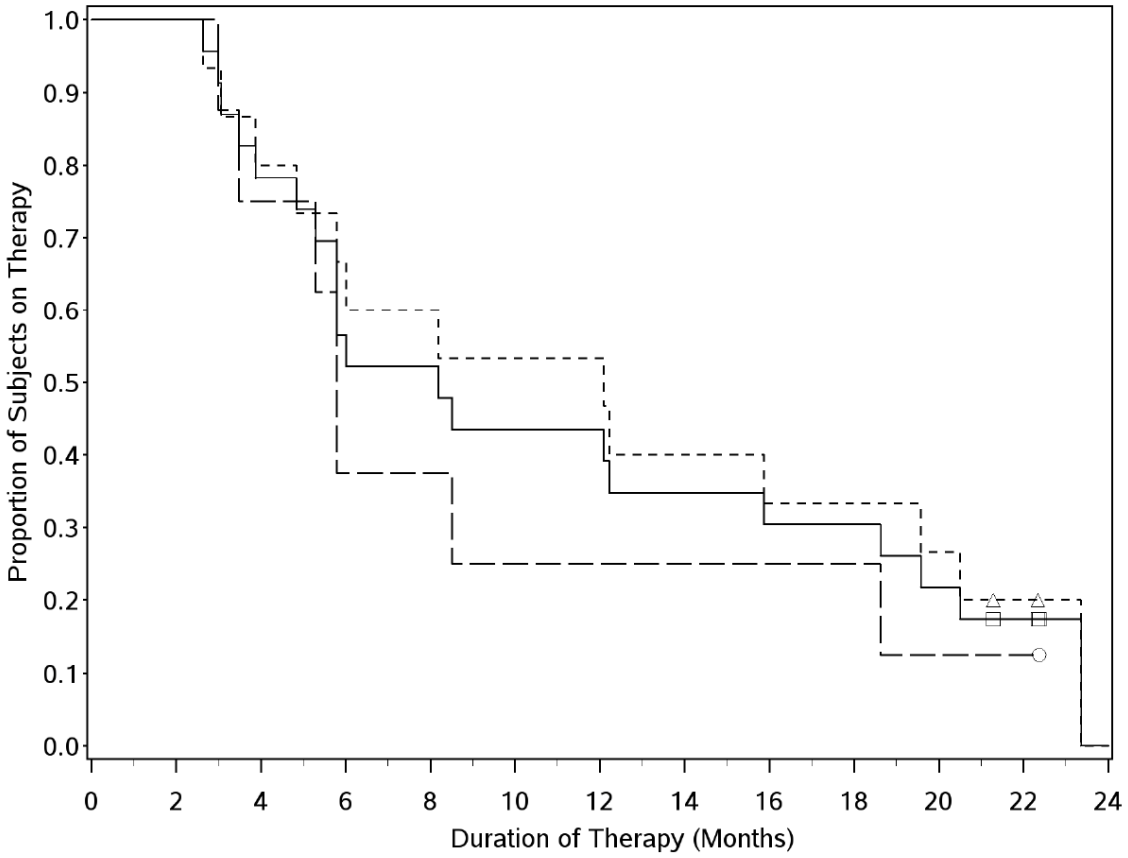
	cHL: ASCT Bren-Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	25.3 (15.64)	19.3 (14.27)	23.2 (15.13)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (6 - 48)	13.0 (7 - 47)	18.0 (6 - 48)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)			
MEAN (SD)	75.07 (46.130)	56.83 (41.230)	68.72 (44.428)
MEDIAN (MIN - MAX)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

Source: Table S.4.1

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

図 2.7.6.3-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Number of Subjects at Risk

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

- - △ - - cHL: ASCT-Bren Failed (events : 13/15), median and 95% CI : 12.09 (3.88, 19.58)

—○— cHL: Other (events : 7/8), median and 95% CI : 5.78 (2.99, 18.63)

—□— cHL: All (events : 20/23), median and 95% CI : 8.18 (5.29, 15.87)

Symbols represent censored observations.

Source: Figure S.4.1

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

2.7.6.3.3 有効性の結果

被験者の観察期間（治験薬投与開始日から最終生存確認日又は死亡日までの期間）の中央値（最小値～最大値）は 23.3（7.3～27.8）カ月であった.

1） 全体的な有効性の要約

有効性の結果の要約を表 2.7.6.3-9 に示した.

cHL 患者に対するニボルマブ単剤療法の抗腫瘍効果は，IWG criteria (2007)を踏まえて作成した判定基準（治験実施計画書 Appendix 1）に基づく実施医療機関の医師判定及び IWG criteria (2007)に基づく IRRC 判定により評価した．抗腫瘍効果は実施医療機関の医師判定を主要な評価とし，IRRC 判定を副次的な評価とした.

以下に示すとおり，ニボルマブ単剤療法は cHL 患者全体に対して臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した.

- ORR は実施医療機関の医師判定で 87.0%，IRRC 判定で 60.9%であり，高い数値を示した.
- 奏効はニボルマブの投与開始から早期に認められ，奏効に至るまでの期間の中央値は，実施医療機関の医師判定で 1.69 カ月，IRRC 判定で 1.20 カ月であった.
- 奏効期間について，12 カ月以上奏効が持続していた被験者は，実施医療機関の医師判定で 18 名中 9 名（50.0%），IRRC 判定で 14 名中 6 名（42.9%）であり，長期に奏効が持続した．実施医療機関の医師判定及び IRRC 判定ともに Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値～最大値は，実施医療機関の医師判定で 1.5～23.8+カ月，IRRC 判定で 1.8～23.8+カ月であった．データベースロック時点で，奏効が持続していた被験者は，実施医療機関の医師判定で 18 名中 7 名（38.9%），IRRC 判定で 14 名中 5 名（35.7%）であった.

表 2.7.6.3-9　有効性の結果の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	Number of Subjects (%)					
Efficacy Parameters	**IRRC Total Subjects (n=23)**	**Investigator Total Subjects (n=23)**	**IRRC ASCT-Bren Failed (n=15)**	**Investigator ASCT-Bren Failed (n=15)**	**IRRC cHL Other (n=8)**	**Investigator cHL Other (n=8)**
ORR	14 (61)	20 (87)	9 (60)	13 (87)	5 (63)	7 (88)
CR	3 (13)	5 (22)	0	2 (13)	3 (38)	3 (38)
PR	11 (48)	15 (65)	9 (60)	11 (73)	2 (25)	4 (50)
SD	7 (30)	3 (13)	5 (33)	2 (13)	2 (25)	1 (13)
Objective Response Achieved						
Within 9 weeks	13 (57)	11 (48)	8 (53)	8 (53)	5 (63)	3 (38)
Within 4 months	13 (57)	16 (70)	8 (53)	11(73)	5 (63)	5 (63)
Within 6 months	14 (61)	18 (78)	9 (60)	13 (87)	5 (63)	5 (63)
Within 12 months	14 (61)	20 (87)	9 (60)	13 (87)	5 (63)	7 (88)
No. of Subj. Evaluated for TTR and DOR (F)	14	18	9	12	5	6
Time to Response (months) Median (Min, Max)	1.2 (0.7, 4.1)	1.7 (0.7, 9.2)	0.8 (0.7, 4.1)	1.7 (0.7, 5.7)	1.6 (0.7, 1.6)	2.6 (1.6, 9.2)
Time to CR (months) Median (Min, Max) (C)	12.5 (5.4, 21.8)	5.3 (1.6, 19.9)	NC	10.8 (1.6, 19.9)	12.4 (5.4, 21.8)	5.3 (4.4, 9.2)
Time to PR (months) Median (Min, Max) (D)	0.8 (0.7, 4.1)	1.7 (0.7, 8.9)	0.82 (0.7, 4.1)	1.7 (0.7, 5.7)	1.17 (0.7, 1.6)	3.5 (1.6, 8.9)
DOR Median (95% CI) (B)	N.A. (7.43, N.A.)	N.A. (15.5, N.A.)	12.0 (1.8, N.A.)	N.A. (8.3, N.A.)	N.A. (1.9, N.A.)	N.A. (17.0, N.A.)
No. of Subj. with DOR						

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.1-1］

表 2.7.6.3-9　有効性の結果の要約（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	Number of Subjects (%)					
Efficacy Parameters	**IRRC Total Subjects (n=23)**	**Investigator Total Subjects (n=23)**	**IRRC ASCT-Bren Failed (n=15)**	**Investigator ASCT-Bren Failed (n=15)**	**IRRC cHL Other (n=8)**	**Investigator cHL Other (n=8)**
of at Least						
12 months	6 (43)	9 (50)	3 (33)	7 (58)	3 (60)	2 (33)
18 months	4 (29)	4 (22)	2 (22)	3 (25)	2 (40)	1 (17)
Ongoing Response (E) (F)	5 (36)	7 (39)	3 (33)	5 (42)	2 (40)	2 (33)

(B) Median computed using Kaplan-Meier Method (C) Subjects with BOR of CR. (D) Subjects with BOR of PR. (E) Subjects with Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis, and excludes responders censored prior to 26 weeks of the clinical cutoff date. (F) Subjects CA209039-1-41 and CA209039-9-29 who had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving response are excluded from calculation.

N.A.: Not available; NC: Not calculated

Source: Table S.5.1A (Investigator-assessed BOR), Table S.5.2A (IRRC-assessed BOR), Table S.5.1B (Investigator-assessed TTR and DOR), Table S.5.2B (IRRC-assessed TTR and DOR)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 7.1-1］

2） 客観的奏効率（ORR）

（1） ORR（実施医療機関の医師判定）

最良総合効果（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.6.3-10 に，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）を図 2.7.6.3-3 に，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）を図 2.7.6.3-4（奏効被験者）及び図 2.7.6.3-5（非奏効被験者）に示した．

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

- ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者では，15 名中 13 名が奏効と判定され，ORR は 86.7%（95%信頼区間［59.5，98.3］）であった．
- その他の cHL 患者では，8 名中 7 名が奏効と判定され，ORR は 87.5%（95%信頼区間［47.3，99.7］）であった．

最良総合効果について，cHL 患者全体で CR は 23 名中 5 名（21.7%），PR は 23 名中 15 名（65.2%）に認められた．

- ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者で CR は 15 名中 2 名（13.3%），PR は 15 名中 11 名（73.3%）に認められた．
- その他の cHL 患者で CR は 8 名中 3 名（37.5%），PR は 8 名中 4 名（50.0%）に認められた．

大部分の被験者は早期に奏効が認められ，cHL 患者全体の 47.8%（11/23 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．

- ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者では 53.3%（8/15 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．
- その他の cHL 患者では 37.5%（3/8 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

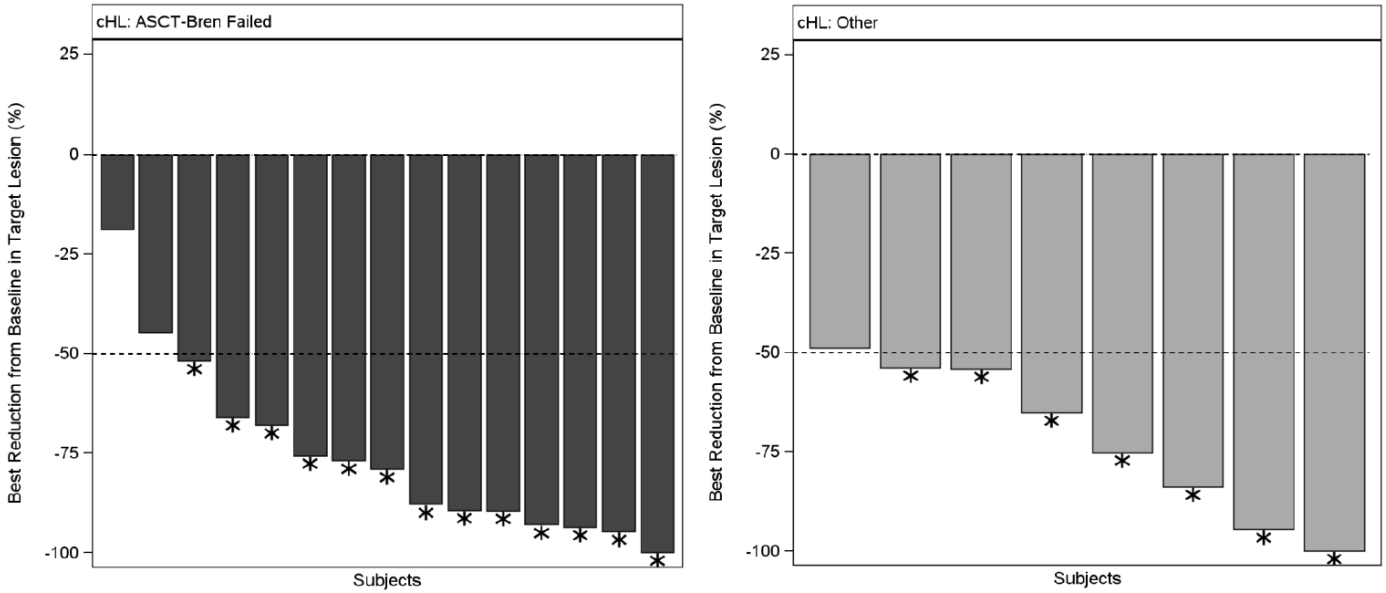
	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (A):			
COMPLETE REMISSION (CR)	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (21.7)
(95% CI)	(1.7, 40.5)	(8.5, 75.5)	(7.5, 43.7)
PARTIAL REMISSION (PR)	11 (73.3)	4 (50.0)	15 (65.2)
(95% CI)	(44.9, 92.2)	(15.7, 84.3)	(42.7, 83.6)
STABLE DISEASE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

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

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

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

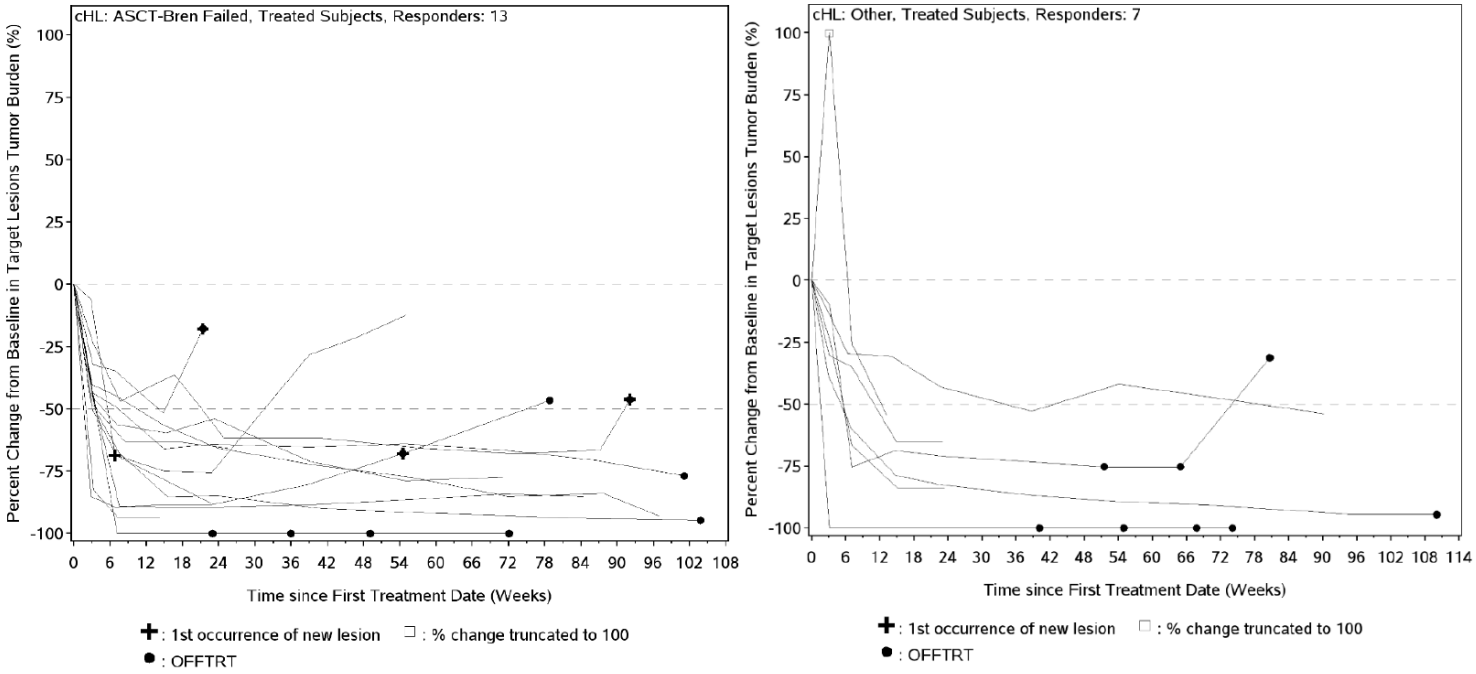


Subjects with target lesion at Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment.
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per protocol defined criteria.
Asterisk indicates responders.
Subject CA209039-1-41 and Subject CA209039-9-29 had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving objective response.
Source: Figure S.5.1C

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

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）

解析対象集団：Responders All Treated cHL Subjects



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

Assessments are per investigator assessment using protocol defined criteria.

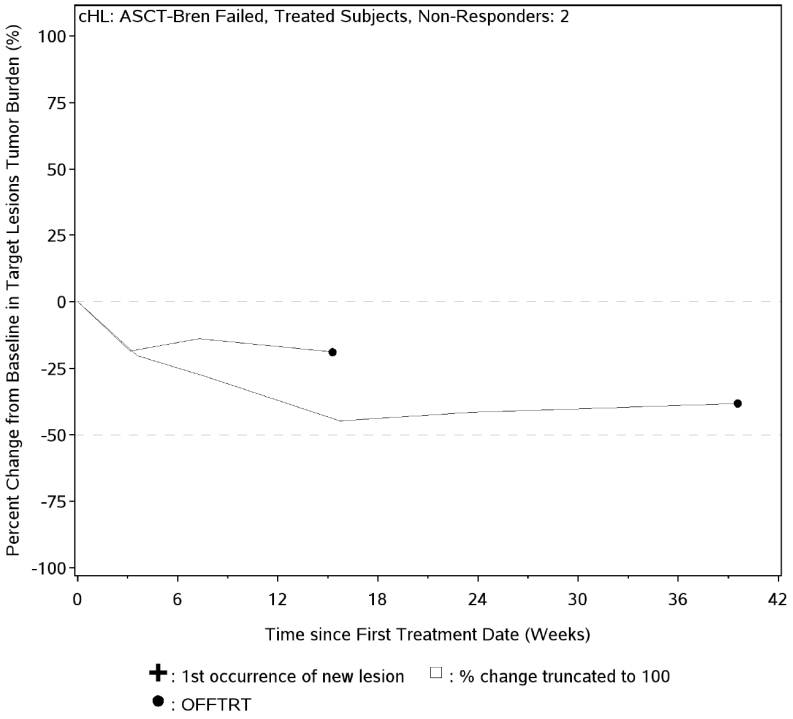
Subject CA209039-1-41 and Subject CA209039-9-29 had investigator-assessed disease progression per the protocol criteria before achieving objective response.

Source: Figure S.5.1D

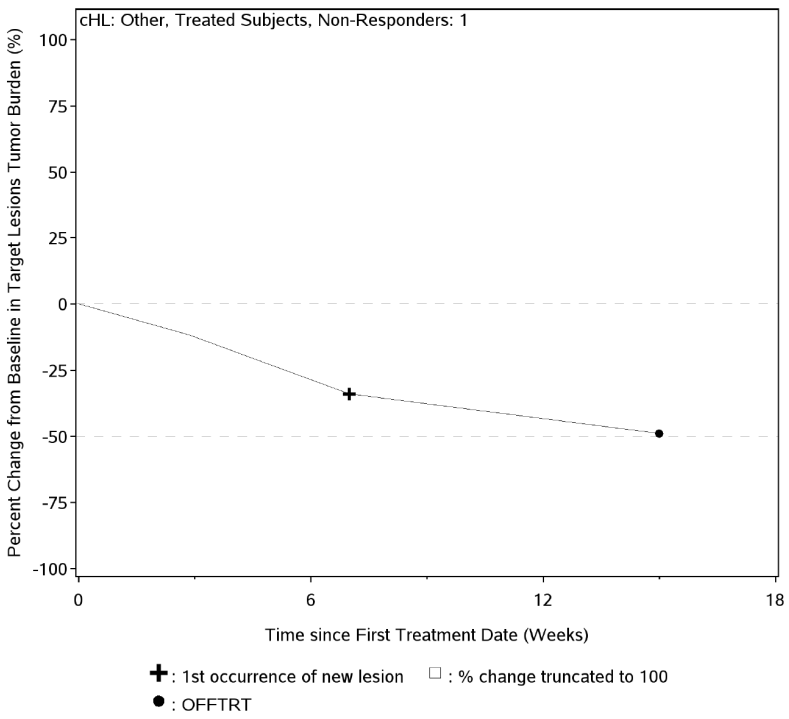
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.2.1-3］

図 2.7.6.3-5　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）

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



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



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

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

（2） ORR（IRRC 判定）

最良総合効果（IRRC 判定）を表 2.7.6.3-11 に，標的病変の二方向積和の最大縮小率の Waterfall Plot（IRRC 判定）を図 2.7.6.3-6 に，標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定）を図 2.7.6.3-7（奏効被験者）及び図 2.7.6.3-8（非奏効被験者）に示した．

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

- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者では，15 名中 9 名が奏効と判定され，ORR は 60.0%（95%信頼区間［32.3，83.7］）であった．
- その他の cHL 患者では，8 名中 5 名が奏効と判定され，ORR は 62.5%（95%信頼区間［24.5，91.5］）であった．

最良総合効果について，cHL 患者全体で CR は 23 名中 3 名（13.0%），PR は 23 名中 11 名（47.8%）に認められた．

- ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者で CR は 15 名中 0 名（0%），PR は 15 名中 9 名（60.0%）に認められた．
- その他の cHL 患者で CR は 8 名中 3 名（37.5%），PR は 8 名中 2 名（25.0%）に認められた．

大部分の被験者は早期に奏効が認められ，cHL 患者全体の 56.5%（13/23 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．

- ASCT の施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者では 53.3%（8/15 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．
- その他の cHL 患者では 62.5%（5/8 名）の被験者でニボルマブの投与開始後 9 週間以内に奏効が認められた．

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

表 2.7.6.3-11　最良総合効果（IRRC 判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

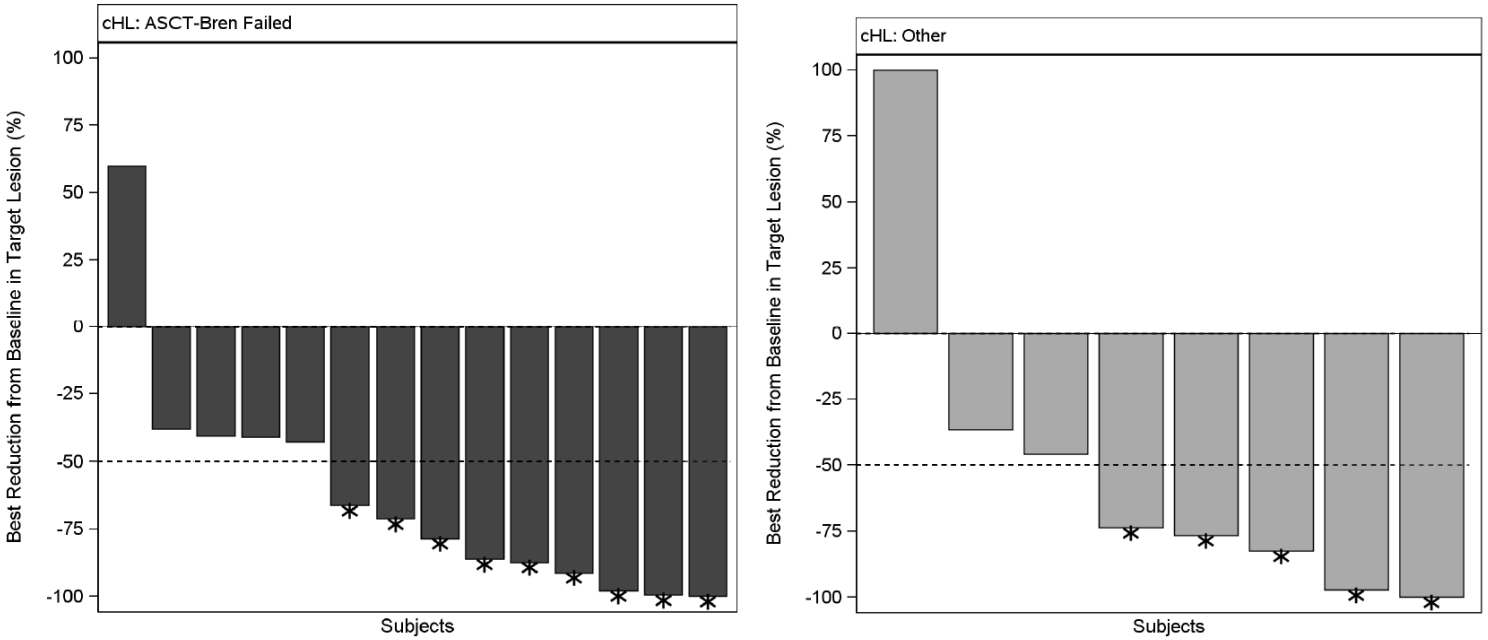
	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
BEST OVERALL RESPONSE (1):			
COMPLETE REMISSION (CR)	0	3 (37.5)	3 (13.0)
(95% CI)	(0.0, 21.8)	(8.5, 75.5)	(2.8, 33.6)
PARTIAL REMISSION (PR)	9 (60.0)	2 (25.0)	11 (47.8)
(95% CI)	(32.3, 83.7)	(3.2, 65.1)	(26.8, 69.4)
STABLE DISEASE (SD)	5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

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

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

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

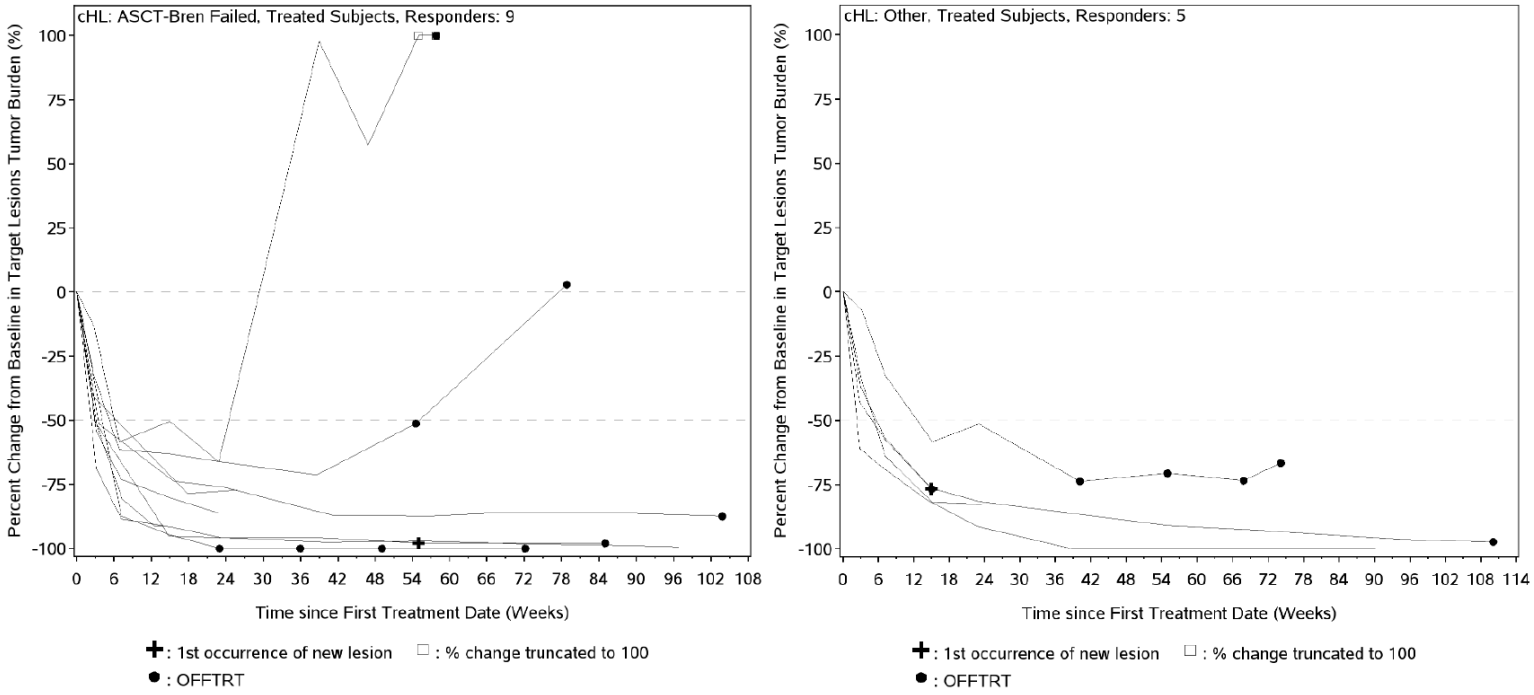


Subjects with target lesion at Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment.
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised IWG criteria.
Subject CA209039-1-69 had no target lesion at baseline and was not presented.
Source: Figure S.5.2C

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

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）

解析対象集団：Responders All Treated cHL Subjects

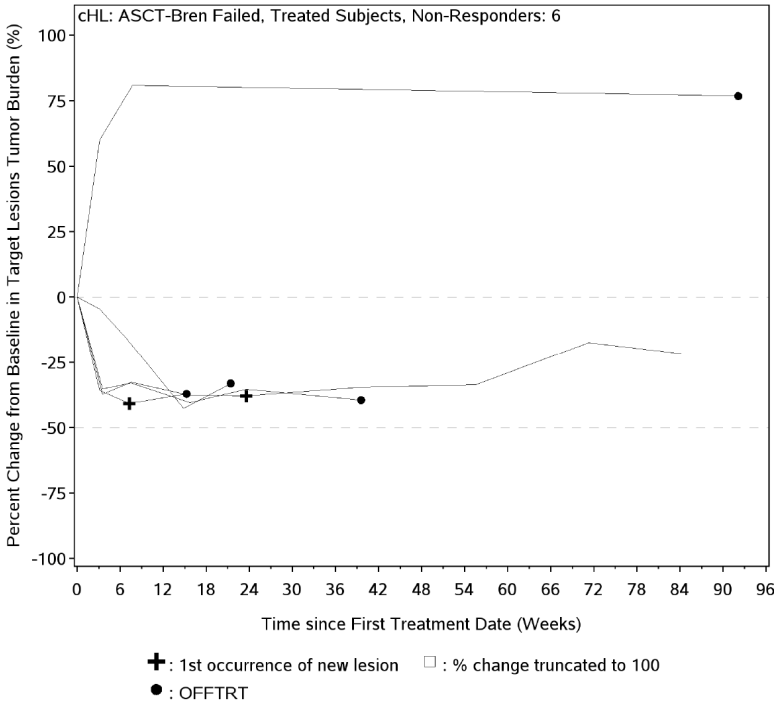


Subject CA209039-1-69 had no target lesion at baseline per IRRC and was not presented.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with IWG 2007 criteria response.
Assessments are per IRRC using IWG 2007 criteria.
Source: Figure S.5.2D

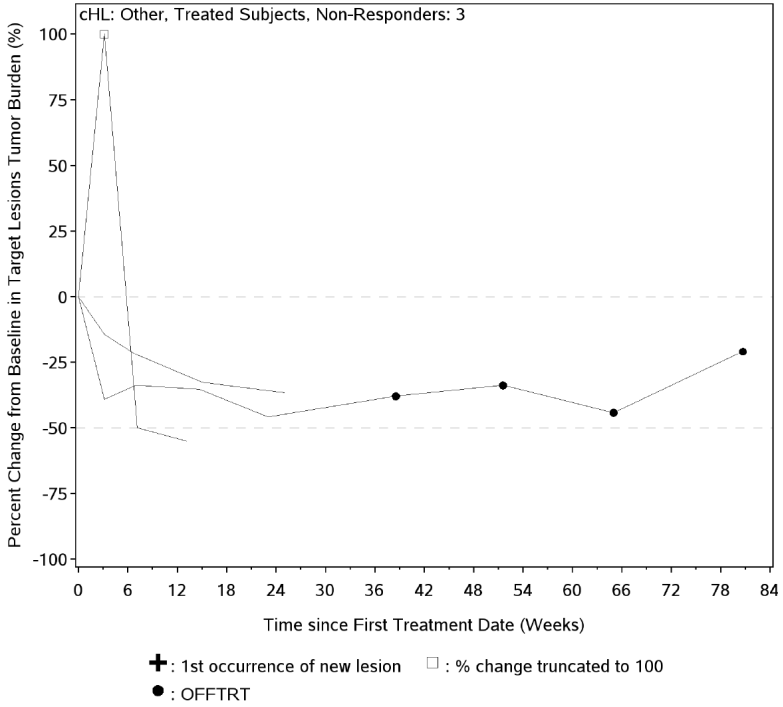
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.2.2-2］

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）

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



Subject 1-69 had no target lesion at baseline and wasn't presented.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a IWG 2007 criteria response.
Assessments are per IRRC using IWG 2007 criteria.



Subject 1-69 had no target lesion at baseline and wasn't presented.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a IWG 2007 criteria response.
Assessments are per IRRC using IWG 2007 criteria.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure S.5.2D］

3） 無増悪生存期間（PFS）

（1） PFS（実施医療機関の医師判定）

PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-9 に示した.

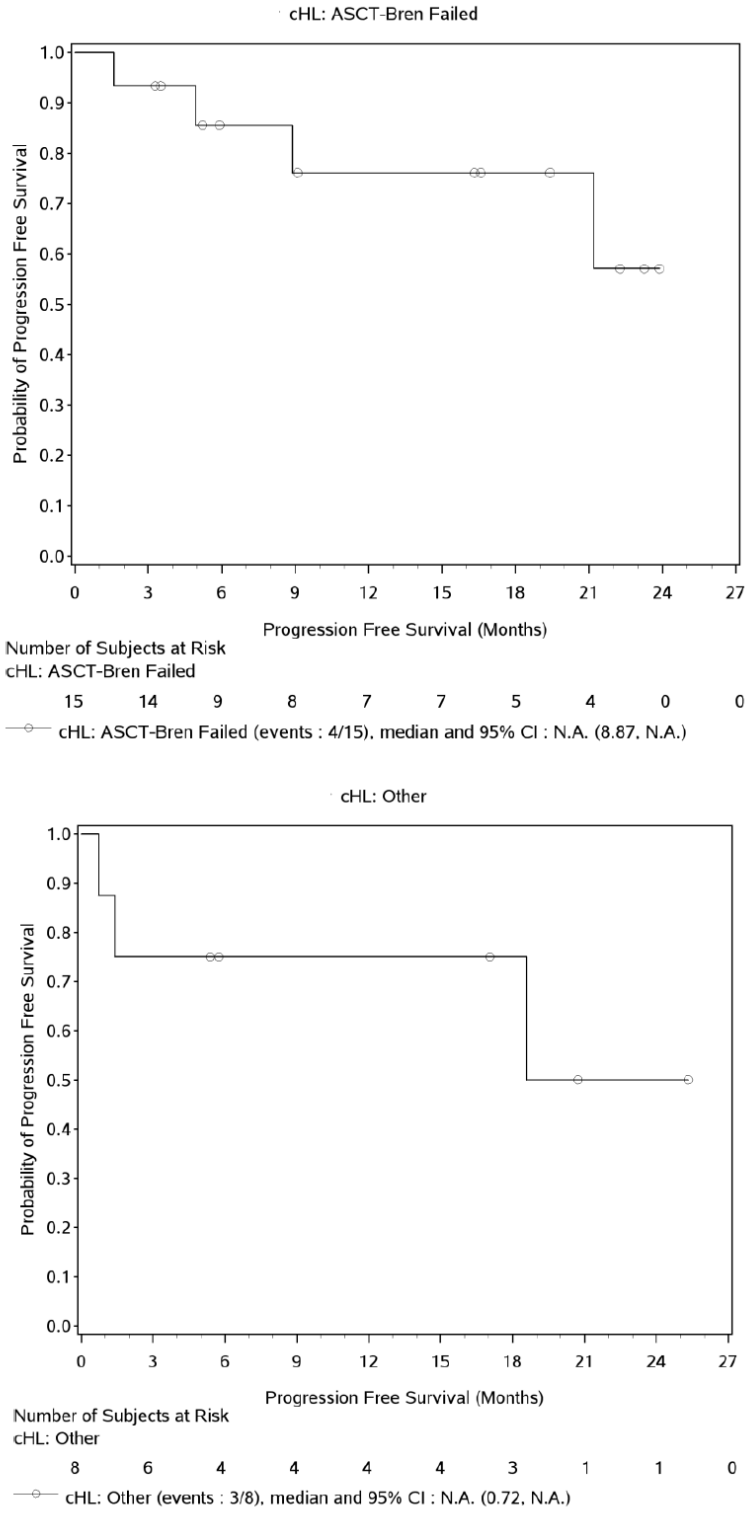
cHL 患者全体（23 名）で，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

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

- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では，Kaplan-Meier 法による 6 カ月時点の無増悪生存率は推定できなかった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 75.0%（95%信頼区間［31.5，93.1］）であった.

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）
解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Symbols represent censored observations.
Source: Figure S.5.1F1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Figure 7.3.1-1］

（2） PFS（IRRC 判定）

PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-10 に示した.

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

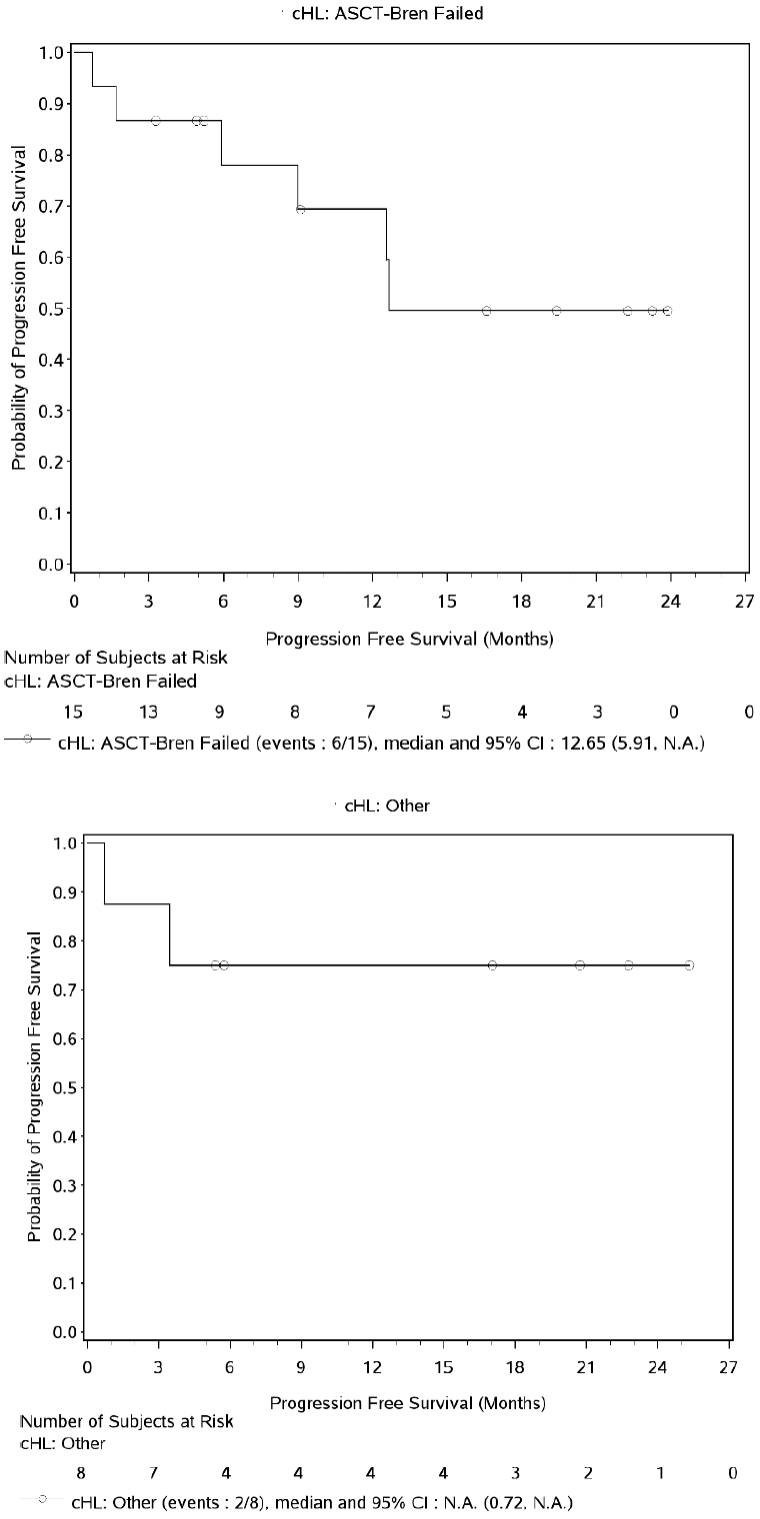
- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 12.65 カ月（95%信頼区間［5.91, N.A.］）であった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった.

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

- ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 78.0%（95%信頼区間［45.5，92.5］）であった.
- その他の cHL 患者（8 名）では，Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 カ月時点の無増悪生存率は 75.0%（95%信頼区間［31.5，93.1］）であった.

図 2.7.6.3-10　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Symbols represent censored observations.

Source: Figure S.5.2F1

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

4） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間

（1） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）

奏効に至るまでの期間及び奏効期間（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.6.3-12 に示した．

大部分の cHL 患者において，奏効はニボルマブの投与開始から早期に認められ，長期間持続した．

- cHL 患者全体（評価対象 18 名）で，奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.69（0.7～9.2）カ月であった．
  - ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（評価対象 12 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.69（0.7～5.7）カ月であった．
  - その他の cHL 患者（評価対象 6 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.55（1.6～9.2）カ月であった．
- cHL 患者全体（評価対象 18 名）で，Kaplan-Meier 法による奏効期間（実施医療機関の医師判定）の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.5 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 38.9%（7/18 名）であった．
  - ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（評価対象 12 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.5 カ月，最大値は 23.1+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 41.7%（5/12 名）であった．
  - その他の cHL 患者（評価対象 6 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 2.3+カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 33.3%（2/6 名）であった．

表 2.7.6.3-12　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）

解析対象集団：All cHL Responders

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

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

表 2.7.6.3-12　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）（続き）

解析対象集団：All cHL Responders

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

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

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

（2） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）

奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）を表 2.7.6.3-13 に示した．

大部分の cHL 患者において，奏効はニボルマブの投与開始から早期に認められ，長期間持続した．

- cHL 患者全体（評価対象 14 名）で，奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.20（0.7～4.1）カ月であった．
  - ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（評価対象 9 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 0.82（0.7～4.1）カ月であった．
  - その他の cHL 患者（評価対象 5 名）では，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.61（0.7～1.6）カ月であった．
- cHL 患者全体（評価対象 14 名）で，Kaplan-Meier 法による奏効期間（IRRC 判定）の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.8 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 35.7%（5/14 名）であった．
  - ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（評価対象 9 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は 11.96 カ月（95%信頼区間［1.84，N.A.］）であった．奏効が持続していた被験者の割合は 33.3%（3/9 名）であった．
  - その他の cHL 患者（評価対象 5 名）では，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できず，奏効期間の最小値は 1.9 カ月，最大値は 23.8+カ月であった．奏効が持続していた被験者の割合は 40.0%（2/5 名）であった．

表 2.7.6.3-13　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）

解析対象集団：All cHL Responders

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

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

表 2.7.6.3-13　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（IRRC 判定）（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All cHL Responders

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

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

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

5） 全生存期間（OS）

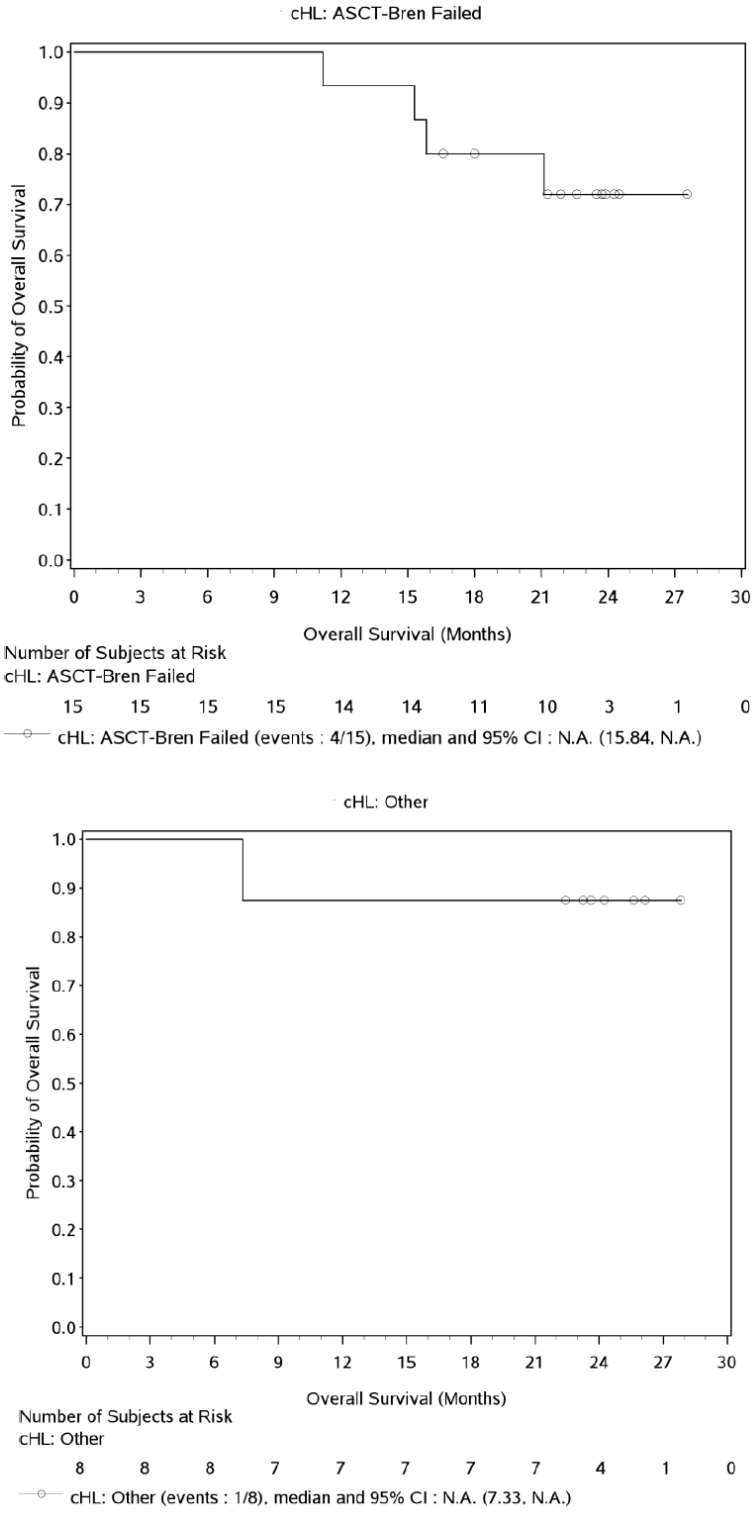
OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-11 に示した.

cHL 患者全体（23 名），ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）及びその他の cHL 患者（8 名）で，データベースロック時点の Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった.

- Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1 年生存率は，cHL 患者全体（23 名）で 91.3%（95%信頼区間［69.5，97.8］）であり，ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では 93.3%（95%信頼区間［61.3，99.0］），その他の cHL 患者（8 名）では 87.5%（95%信頼区間［38.7，98.1］）であった.
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した 1.5 年生存率は，cHL 患者全体（23 名）で 82.6%（95%信頼区間［60.1，93.1］）であり，ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（15 名）では 80.0%（95%信頼区間［50.0，93.1］），その他の cHL 患者（8 名）では 87.5%（95%信頼区間［38.7，98.1］）であった.

図 2.7.6.3-11　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects



Symbols represent censored observations

Source: Figure S.5.1G

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

2.7.6.3.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の集計において，有害事象名は MedDRA ver.18.0 を用いて読み替えた．有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.3-14 に示した．

ニボルマブを投与された被験者 23 名において，有害事象の発現頻度は 100.0%（23/23 名）であり，副作用の発現頻度は 82.6%（19/23 名）であった．Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は 56.5%（13/23 名）であり，Grade 3 以上の副作用の発現頻度は 21.7%（5/23 名）であった．

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

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

休薬に至った有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも認められなかった．

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

表 2.7.6.3-14　有害事象及び副作用の要約（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	Number (%) Subjects		
	cHL All N = 23		
Deaths	5 (21.7%)		
Within 30 Days of Last Dose	0		
Within 100 Days of Last Dose	0		
Due to Study Drug Toxicity	0		
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Grade 5**
SAEs			
All SAEs	8 (34.8)	7 (30.4)	0
Drug-related SAEs	3 (13.0)	2 (8.7)	0
All AEs Leading to Discontinuation	2 (8.7)	2 (8.7)	0
Drug-related AEs Leading to Discontinuation	2 (8.7)	2 (8.7)	0
All AEs (Regardless of Causality)	23 (100)	13 (56.5)	0
Most Frequent AEs (≥20% of Any Grade)			
咳嗽	14 (60.9)	0	0
疲労	12 (52.2)	1 (4.3)	0
下痢	11 (47.8)	1 (4.3)	0
発熱	11 (47.8)	0	0
発疹	10 (43.5)	0	0
そう痒症	9 (39.1)	0	0
血小板減少症	9 (39.1)	4 (17.4)	0
高血糖	9 (39.1)	0	0
悪心	7 (30.4)	0	0
嘔吐	7 (30.4)	0	0
上気道感染	6 (26.1)	0	0
鼻閉	6 (26.1)	0	0
低カリウム血症	5 (21.7)	2 (8.7)	0
リンパ球減少症	5 (21.7)	3 (13.0)	0
背部痛	5 (21.7)	1 (4.3)	0
頭痛	5 (21.7)	0	0
末梢性ニューロパチー	5 (21.7)	0	0
Drug-related AEs	19 (82.6)	5 (21.7)	0
Most Frequent AEs (≥10% of Any Grade)			
血小板減少症	5 (21.7)	1 (4.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (21.7)	0	0
発疹	4 (17.4)	0	0
疲労	3 (13.0)	0	0
下痢	3 (13.0)	0	0
発熱	3 (13.0)	0	0
そう痒症	3 (13.0)	0	0
悪心	3 (13.0)	0	0
リンパ球減少症	3 (13.0)	1 (4.3)	0
リパーゼ増加	3 (13.0)	1 (4.3)	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験） Table 8.1-1］

（2）　有害事象の分析

a）　有害事象の項目別発現頻度

有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-15 に示した.

cHL 患者全体で，比較的発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，咳嗽 60.9%（14/23 名），疲労 52.2%（12/23 名），下痢及び発熱が各 47.8%（11/23 名），発疹 43.5%

（10/23 名），そう痒症，血小板減少症及び高血糖が各 39.1%（9/23 名），悪心及び嘔吐が各 30.4%（7/23 名），鼻閉及び上気道感染が各 26.1%（6/23 名）並びにリンパ球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，背部痛，頭痛及び末梢性ニューロパチーが各 21.7%（5/23 名）であった.

cHL 患者全体で，発現頻度が 5%以上の Grade 3-4 の有害事象は，血小板減少症 17.4%（4/23 名），リンパ球減少症 13.0%（3/23 名）並びに白血球減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び低カリウム血症が各 8.7%（2/23 名）であった.

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-15　有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

b） 副作用の項目別発現頻度

副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-16 に示した.

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

cHL 患者全体で，Grade 3-4 の副作用は，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，口内炎，大腸炎，胃腸の炎症，膵炎，リパーゼ増加，肺臓炎及び骨髄異形成症候群が各 4.3%（1/23 名）であった.

表 2.7.6.3-16　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.6.3-16　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

表 2.7.6.3-16　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.5.2-1］

表 2.7.6.3-16　副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

死亡した被験者の内訳を表 2.7.6.3-17 に示した．

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

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

表 2.7.6.3-17　死亡（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	4 (26.7)	1 (12.5)	5 (21.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)			
DISEASE PROGRESSION	2 (13.3)	0	2 (8.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0
OTHER	2 (13.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	0	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	0	0	0

Source: Table S.6.21A

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

（2） その他の重篤な有害事象

a） 重篤な有害事象の Grade 別発現頻度

重篤な有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-18 に示した．

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

表 2.7.6.3-18　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-18　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

b） 重篤な副作用の Grade 別発現頻度

重篤な副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-19 に示した.

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

表 2.7.6.3-19　重篤な副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象及び副作用

投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-20 に，投与中止に至った副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-21 に示した．

cHL 患者全体で，投与中止に至った有害事象は，23 名中 2 名（8.7%）に認められた．認められた投与中止に至った有害事象は，膵炎（Grade 3）及び骨髄異形成症候群（Grade 3）が各 1 名（4.3%）であり，いずれも副作用と判断された．

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

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

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

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

表 2.7.6.3-21　投与中止に至った副作用の Grade 別発現頻度（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table S.6.36］

b） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.3-22 に示した.

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

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

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

cHL 患者全体で，発現頻度が高かった留意すべき有害事象のカテゴリー（45%以上）は，皮膚毒性（60.9%）及び胃腸毒性（47.8%）であった．留意すべき有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった．発現頻度が高かった留意すべき副作用のカテゴリー（10%以上）は，皮膚毒性（21.7%，主に発疹），胃腸毒性（17.4%）及び内分泌障害（13.0%）であった．Grade 3-4 の留意すべき副作用のカテゴリーは胃腸毒性（下痢及び大腸炎）及び肺毒性（肺臓炎）が各 1 名（4.3%）であった.

留意すべき有害事象の大部分は管理可能であり，回復が確認された．少数の被験者では免疫抑制剤（主に副腎皮質ステロイド）による治療が行われた．内分泌障害の留意すべき有害事象は管理可能であったが，持続的なホルモン補充療法が必要なために転帰が未回復と判断された事象が 1 件認められた.

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

Sub Category (%) / Preferred Term (%)	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15			cHL: Other N = 8			cHL: All N = 23		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ENDOCRINE									
ALL CASUALITY	3 (20.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	5 (21.7)	0	0
DRUG RELATED	2 (13.3)	0	0	1 (12.5)	0	0	3 (13.0)	0	0
GASTROINTESTINAL									
ALL CASUALITY	7 (46.7)	1 (6.7)	0	4 (50.0)	1 (12.5)	0	11 (47.8)	2 (8.7)	0
DRUG RELATED	2 (13.3)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	4 (17.4)	1 (4.3)	0
HEPATIC									
ALL CASUALITY	4 (26.7)	0	0	5 (62.5)	1 (12.5)	0	9 (39.1)	1 (4.3)	0
DRUG RELATED	1 (6.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (8.7)	0	0
PULMONARY									
ALL CASUALITY	2 (13.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	3 (13.0)	1 (4.3)	0
DRUG RELATED	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
RENAL									
ALL CASUALITY	1 (6.7)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0
DRUG RELATED	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN									
ALL CASUALITY	9 (60.0)	0	0	5 (62.5)	0	0	14 (60.9)	0	0
DRUG RELATED	4 (26.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	5 (21.7)	0	0
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION									
ALL CASUALITY	3 (20.0)	0	0	1 (12.5)	0	0	4 (17.4)	0	0
DRUG RELATED	2 (13.3)	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	0

All events are within 100 day of the last dose of study drug.
Source: Table S.6.5 (select AEs), Table S.6.6 (drug-related select AEs), Table S.6.7 (select endocrine AEs), and Table S.6.8 (drug-related select endocrine AEs).

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.6-1］

c） 免疫介在性の有害事象

免疫介在性の有害事象の分析には治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現した事象を含めた．対象とする被験者は免疫抑制剤が投与された被験者のみとしたが，内分泌障害（副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症及び糖尿病）は通常免疫抑制剤が投与されないため，治療内容にかかわらず分析に含めた．

cHL 患者全体で，最も発現頻度が高かった免疫介在性の有害事象は甲状腺機能低下症（17.4%）であった．Grade 3 の肺臓炎 1 名を除き，免疫介在性の有害事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった．免疫介在性の有害事象の発現までの期間の中央値は，ニボルマブの初回投与後 20 週未満であった．

免疫介在性の有害事象の大部分は管理可能であり，回復が確認された．少数の被験者では免疫抑制剤（主に副腎皮質ステロイド）による治療が行われた．内分泌障害の免疫介在性の有害事象の大部分は管理可能であったが，一部の被験者では持続的なホルモン補充療法が必要なために転帰が未回復と判断された．

（4） 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叙述

a） 死亡の叙述

疾患進行以外の理由（治験薬の毒性，不明及びその他）で死亡した 3 名（いずれも「その他」）の詳細を 2.7.6.6.11） 死亡の叙述（CA209039 試験）に記載した．

b） その他の重篤な有害事象の叙述

重篤な副作用を発現した 3 名の詳細を 2.7.6.6.12） その他の重篤な有害事象の叙述（CA209039 試験）に記載した．なお，事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

3） 臨床検査値の評価

（1） 血液学的検査

血液学的検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.6.3-23 に示した．

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

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

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

cHL: All N = 23

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	N.A.	0	5
	GRADE 1	0	5 (71.4)	0	2 (28.6)	N.A.	0	7
	GRADE 2	0	1 (10.0)	9 (90.0)	0	N.A.	0	10
	GRADE 3	0	1 (100.0)	0	0	N.A.	0	1
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	8 (50.0)	4 (25.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	16
	GRADE 1	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0	0	5
	GRADE 2	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	11 (55.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	0	1 (5.0)	0	20
	GRADE 1	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2
	GRADE 2	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	0	7
	GRADE 1	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	4 (100.0)	0	0	4
	GRADE 3	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	6
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT DRV.	GRADE 0	12 (54.5)	6 (27.3)	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	22
	GRADE 1	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 100 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.
(B) N.A.: not applicable
Source: Table S.7.2-SI

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.9.1-1］

（2） 血液生化学検査

a） 肝機能検査

肝機能検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.6.3-24 に示した.

cHL 患者全体で，肝機能検査の異常値（いずれも増加）は主に Grade 1 又は 2 であった. 最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の肝機能検査の異常値は，アルカリホスファターゼ増加 2 名（8.7%）であり，いずれも Grade 3 であった.

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名）及び総ビリルビン増加（Grade 0→3：1 名）であった.

肝機能検査異常の発現頻度を表 2.7.6.3-25 に示した.

ALT 又は AST が＞3 x ULN の増加かつ治験薬投与後 1 日以内での総ビリルビンが＞2 x ULN の被験者は 1 名（4.3%），ALT 又は AST が＞3 x ULN の増加かつ最終投与後 30 日以内での総ビリルビンが＞2 x ULN の被験者は 1 名（4.3%）認められた.

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

cHL: All N = 23

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	7 (53.8)	6 (46.2)	0	0	0	0	13
	GRADE 1	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	0	5
	GRADE 2	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	2 (100.0)	0	0	2
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	16 (76.2)	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	21
	GRADE 1	0	2 (100.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	14 (66.7)	4 (19.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	21
	GRADE 1	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	21 (91.3)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	23
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 100 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.2-SI

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.9.2.1-1］

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）

解析対象集団：All Treated cHL Subjects

	cHL: ASCT-Bren Failed N = 15	cHL: Other N = 8	cHL: All N = 23
	N = 15	N = 8	N = 23
ALT OR AST > 3XULN	1 (6.7)	2 (25.0)	3 (13.0)
ALT OR AST > 5XULN	0	2 (25.0)	2 (8.7)
ALT OR AST > 10XULN	0	2 (25.0)	2 (8.7)
ALT OR AST > 20XULN	0	1 (12.5)	1 (4.3)
	N = 15	N = 8	N = 23
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	0	1 (12.5)	1 (4.3)
	N = 15	N = 8	N = 23
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	0	1 (12.5)	1 (4.3)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	0	1 (12.5)	1 (4.3)

Denominator corresponds to subjects with at least one on-treatment measurement of the corresponding laboratory parameter.
Includes laboratory results reported after the first dose and within 100 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（CA209039 試験）Table 8.9.2.1-2］

b） 腎機能検査

cHL 患者全体で，腎機能検査のクレアチニンの異常値は認められなかった．

c） 甲状腺機能検査

甲状腺機能検査異常の発現頻度を表 2.7.6.3-26 に示した．

cHL 患者全体で，大部分の被験者が甲状腺刺激ホルモン（TSH）は基準範囲内であった．TSH が ULN を上回った被験者は 7 名（30.4%）であり，このうち 5 名（21.7%）はベースライン時の TSH が ULN 以下であった．TSH が基準範囲下限（LLN）未満であった被験者は 4 名（17.4%）であり，これらの被験者はいずれもベースライン時の TSH が LLN 以上であった．

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）

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

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

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

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

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

ニボルマブの静脈内投与ごとにバイタルサインをモニターし記録した．これらの測定は主治医による安全性モニタリングを目的として行われた．

2.7.6.3.5 薬力学

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

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

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

DFCI で PD-L1 及び PD-L2 の発現状況が測定可能であった 14 名のうち，PD-L1 及び PD-L2 陽性（陽性細胞の割合が 1%以上）の被験者は 13 名，陰性（陽性細胞の割合が 1%未満）は 1 名であった．PD-L1 及び PD-L2 陽性の被験者 13 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 84.6%（11/13 名，95%信頼区間［54.6，98.1］）であり，CR が 3 名，PR が 8 名であった．PD-L1 及び PD-L2 陰性の被験者 1 名は PR であった．

DFCI で pSTAT3 が測定可能であった 14 名すべてで pSTAT3 が陽性であり，ORR（実施医療機関の医師判定）は 85.7%（12/14 名，95%信頼区間［57.2，98.2］）であり，CR が 3 名，PR が 9 名であった．

DFCI で EBV 陽性の被験者 1 名では PR が認められた．EBV 陰性の被験者 12 名の ORR（実施医療機関の医師判定）は 83.3%（10/12 名，95%信頼区間［51.6，97.9］）であり，CR が 3 名，PR が 7 名であった．

2.7.6.3.6 免疫原性

ニボルマブの投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者の割合は低く（1/19 名），persistent positive であった被験者は認められなかった．また，中和抗体が陽性の被験者は認められなかった．抗薬物抗体が陽性であった 1 名では，過敏症／注入反応は認められなかった．過敏症／注入反応が認められた 4 名では，いずれも抗薬物抗体は陰性であった．

2.7.6.3.7 結論

1） 安全性

- 多くの前治療歴を有する cHL 患者全体で，ニボルマブの安全性プロファイルは許容可能であった．
- Grade 5 の有害事象及び治験薬と因果関係のある死亡は認められなかった．
  - 新たな安全性の問題は特定されなかった．
  - 留意すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，免疫抑制剤で管理可能であった．

2） 有効性

cHL 患者全体で，ニボルマブの単剤療法は臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した．

- ORR は実施医療機関の医師判定で 87.0%，IRRC 判定で 60.9%であり，高い数値を示した．
- 被験者の観察期間の中央値（最小値～最大値）は 23.3（7.3～27.8）カ月であった．
- 奏効はニボルマブの投与開始から早期に認められ，奏効に至るまでの期間の中央値は，実施医療機関の医師判定で 1.69 カ月，IRRC 判定で 1.20 カ月であった．

3） 免疫原性

- 他の試験での所見と同様に，ニボルマブの免疫原性は低く，臨床的に問題となるものではなかった．

4） バイオマーカー

- 9p24.1 の変異を有する被験者の割合が高かったため，ORR と 9p24.1 の変異との関連性に関する結論は得られなかった．評価対象被験者数が少なく，また PD-L1，PD-L2 及び pSTAT3 が陽性であった被験者の割合が高かったため，ORR とこれらのバイオマーカーとの関連性に関する結論は得られなかった．

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）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-4538 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
治験実施計画書番号	ONO-4538-15
治験実施医療機関	[redacted] [redacted] 他　計 13 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2015 年 3 月 18 日 （データカットオフ時点）：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	再発又は難治性のホジキンリンパ腫（HL）に対する ONO-4538 の有効性，安全性及び薬物動態について検討した．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本試験はスクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された（図 2.7.6.4-1）．被験者の選択基準を満たし，かつ被験者の除外基準に抵触せず，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適当と判断した患者を組み入れた．治療期では，14 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1 日目に治験薬を投与した．治験薬の投与基準のすべてに合致し，治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しない被験者は治験薬の投与を繰り返すことを可能とした．治験薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は治療期終了時（中止時）の評価を行い，後観察期に移行した．
被験者数	計画時：15 名 解析時：17 名
対象	再発又は難治性の HL
選択基準	本試験への登録時に，下記のすべての基準を満たす患者を選択した． 1. 性別：不問 2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 3. 病理組織学的に HL と診断された患者 4. 自家造血幹細胞移植（ASCT）の治療歴のある患者，ASCT 非適応と判断された患者又は ASCT による治療を拒否した患者 5. ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者．ただし，ブレンツキシマブ ベドチンによる治療が臨床的に不適と判断された場合は，ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療を受けていなくても組み入れ可能とした． 6. 直近の治療に対して以下のいずれかに該当する患者 ・ 進行（PD）であった患者 ・ 完全寛解（CR）若しくは部分寛解（PR）が得られなかった患者 ・ CR 若しくは PR が得られたが，治療終了後に再発若しくは増悪した患者 7. ポジトロン断層法（FDG-PET）陽性でコンピュータ断層撮影（CT）画像又は核磁気共鳴画像法（MRI）画像において長径 15 mm を超える測定可能病変を 1 個以上有し，直交する 2 方向で測定可能な病変を有する患者 8. Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 9. 3 カ月以上の生存が期待される患者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）（続き 1）

選択基準（続き）	10. 本試験への登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査結果が下記の基準を満たす患者．ただし，登録時の臨床検査の検査日が治験薬の初回投与前 7 日以内に含まれない場合は，治験薬の初回投与前 7 日以内に再検査を実施し，治験薬の初回投与前の最新の臨床検査結果が下記の基準を満たすことを再確認することとした． ・ 好中球数が 750/mm^3 以上［検査日前 14 日（検査日を含む）以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の投与を受けていない臨床検査値］ ・ 血小板数が 50000/mm^3 以上［検査日前 14 日（検査日を含む）以内に血小板輸血を受けていない臨床検査値］ ・ ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上［検査日前 7 日（検査日を含む）以内に赤血球輸血を受けていない臨床検査値］ ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）［AST（GOT）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）［ALT（GPT）］が施設正常値上限の 3.0 倍以下 ・ 総ビリルビンが施設正常値上限の 2.0 倍以下 ・ クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 40 mL/min 以上 11. 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の二重避妊に同意した患者．また，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間授乳しないことに同意した患者 12. 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 320 日間の二重避妊に同意した患者
除外基準	本試験への登録時に，下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 結節性リンパ球優位型 HL の患者 2. 中枢神経系リンパ腫の患者 3. 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 4. 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者．ただし，放射線性肺臓炎については，線維化による安定化が確認され，再発の懸念がない患者は登録可能とした． 5. 憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 6. 治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を実施した患者 7. 治験薬投与開始前 42 日以内にニトロソ尿素化合物の投与を受けた患者 8. 治験薬投与開始前 28 日以内に化学療法や免疫療法などの抗腫瘍療法を受けた患者 9. 治験薬投与開始前 28 日以内にブレンツキシマブ ベドチンの投与を受けた患者 10. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者．ただし胸部を対象とした放射線療法は 168 日以内とした． 11. 治験薬投与開始前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用及びプレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超えない使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者 12. 治験薬投与開始前 28 日以内（抗体製剤の場合は 90 日以内）に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の投与を受けた患者 13. 治験薬投与開始前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者 14. 治験薬投与開始前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者 15. 脳内又は髄膜浸潤を有する患者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	16. 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん，Stage I の有棘細胞がん，上皮内がん，粘膜内がん又は表在性膀胱がん，あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可とした） 17. 本試験への登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 18. 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，治験責任医師又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した患者 19. 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・ 本試験への登録前 180 日以内の心筋梗塞 ・ 本試験への登録前 180 日以内の管理不能な狭心症 ・ New York Heart Association（NYHA）心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全 ・ 適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上が 24 時間以上持続するなど） ・ 治療を必要とする不整脈 20. 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 21. HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 22. 重篤なアレルギーの既往がある患者 23. 臓器同種移植又は同種造血幹細胞移植の既往を有する患者 24. 管理不能な糖尿病を合併している患者 25. 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者 26. 抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体，抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者 27. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 28. 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 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 1 バイアル中（10 mL）に ONO-4538 として 100 mg を含む水溶性の注射剤 14 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1 日目に ONO-4538 を 3 mg/kg の用量で静脈内投与した．本試験では ONO-4538 の増量及び減量は実施しなかった．ただし，各々の投与時において，登録時より 10%以上の体重変動が認められた場合には投与量を変更することとした．以降，変更時体重より更に 10%以上の体重変動を認めた場合，同様の対応を行うこととした．ONO-4538 は生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて総液量約 60 mL を目安に用時希釈し（溶液の薬物濃度は 0.35 mg/mL 以上とした），0.2～1.2 μm のインラインフィルターを通して全量を約 60 分かけて静脈内投与した．静脈内投与終了後は十分量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液によりフラッシュした．なお，投与時間の下限は 30 分，上限は 90 分を目安とした．なお，ONO-4538 の静脈内持続投与は，投与液の調製後 24 時間以内に完了しなければならないこととした．調製後すぐに使用しない場合は，投与液を冷蔵（2～8℃）で最長 24 時間保存することが可能であり，そのうち最長 4 時間まで室温（20～25℃）及び室内光下で保存することを可能とした．なお，室温，室内光下で保存する場合，製剤の投与時間も含んで 4 時間以内に使用することとした． ロット番号：X4Z1P
治療期間	14 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1 日目に ONO-4538 を 3 mg/kg の用量で静脈内投与した．毎回の治験薬投与開始時において，治験薬の投与基準のすべてに合致し，治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しなかった被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能とした．

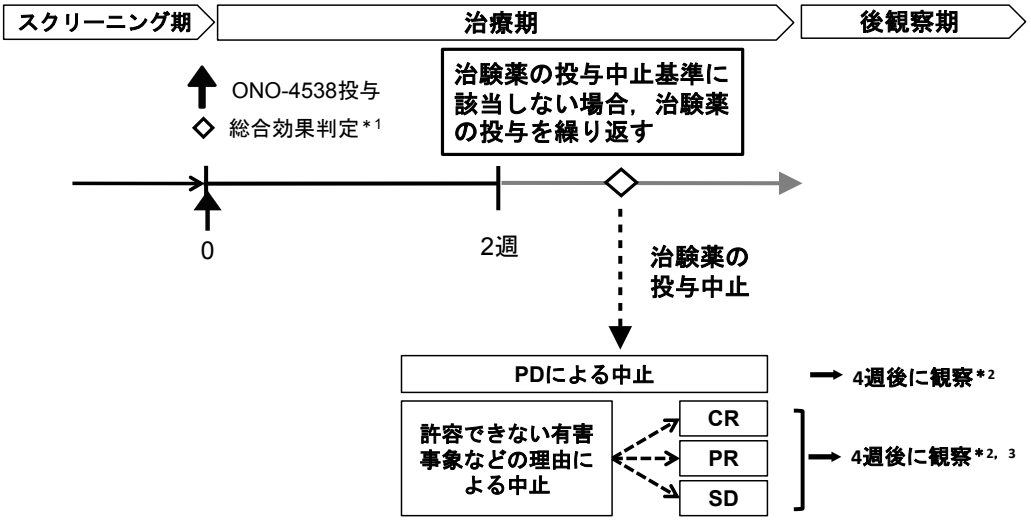
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）（続き 3）

治療及び併用療法	1）治験期間中に禁止される治療法 本試験期間中（サイクル 1 の 1 日目から治療期終了の 28 日後まで）は，以下の治療法を禁止とした．ただし，治療期終了時（中止時）の検査を終了し，医療上やむを得ない場合は除くこととした． 1.　免疫抑制剤 2.　プレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超える副腎皮質ホルモンの全身投与 3.　悪性腫瘍に対する治療（化学療法，緩和的な照射を除く放射線療法，免疫療法など） 4.　他の未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む） 2）薬剤の予防的使用 ONO-4538 の投与により注入に伴う反応（infusion related reaction）が懸念される被験者に対しては，ONO-4538 投与前にアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを予防的に投与することを推奨した．
評価基準	有効性： 主要評価項目：　客観的奏効率（ORR）（中央判定） 副次評価項目：　ORR（実施医療機関の医師判定），CR 率，PR 率，病勢制御率，奏効期間，奏効に至るまでの期間，無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），B 症状，標的病変の二方向積和の変化率，標的病変の二方向積和の最大変化率 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG） 薬物動態： 血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体： 抗 ONO-4538 抗体 バイオマーカー探索： リンパ球サブセット解析，血中サイトカイン，可溶性因子，HLA 検査，血清中マイクロ RNA 発現解析，遺伝子検査（血液）（任意），遺伝子及びタンパク質発現解析，腫瘍組織（任意）
治験スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計的手法	1.　解析対象集団 有効性評価項目における解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした． 安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした． 抗薬物抗体評価における解析対象集団は，抗薬物抗体評価対象集団とした． 2.　有効性の解析 主要評価項目：ORR（中央判定） ORR（中央判定）及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した． 副次評価項目： ORR（実施医療機関の医師判定），CR 率，PR 率及び病勢制御率に対して，割合及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．奏効期間，PFS 及び OS に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて各解析項目の中央値及びその 95%信頼区間を推定した．奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した．B 症状の有無について頻度分布を算出した．標的病変の二方向積和の変化率の被験者ごとの推移図を作成した．標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot を作成した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-4538-15 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	3.　安全性の解析 有害事象及び副作用の発現者数について，集計を行った．有害事象及び副作用は，System Organ Class（SOC）別，Preferred Term（PT）別，　Grade 別などの集計を行った．臨床検査について，評価時期別に連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，臨床検査の異常値の割合を算出した．バイタルサインについて，評価時期別に要約統計量を算出した．12 誘導心電図について，評価時期別に異常所見の割合を算出した．また，12 誘導心電図パラメータ（RR 間隔，QT 時間など）は，評価時期別に要約統計量の算出及び頻度分布を作成した．Performance Status（ECOG）について，評価時期別に頻度分布を作成した． 4.　抗薬物抗体の解析 ベースライン陽性被験者，抗 ONO-4538 抗体陽性被験者及び抗 ONO-4538 抗体陰性被験者の割合を算出した．抗 ONO-4538 抗体陽性被験者については，persistent positive（pp），not pp - last sample positive 及び other positive の被験者の割合も併せて算出した．

図 2.7.6.4-1　試験デザイン（ONO-4538-15 試験）



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

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（ONO-4538-15 試験）

項目		スクリーニング期 [1]	治療期							後観察期	
			サイクル 1				サイクル 2 以降のサイクル		治療期終了時 [2]（中止時）	治療期終了の 28 日後 [2, 3]	追跡調査
試験日			1 日目		8 日目	15 日目	1 日目	15 日目			
			投与前	投与後							
採用幅（日）		-28～-1	1		5～11	12～22	1	-7～+7	±3	±7	－
文書同意取得		○[4]									
患者背景／選択・除外基準		○									
治験薬投与			○				○[5]				
ウイルス検査		○									
妊娠検査 [7]		○	○				○[8, 28]		○	○	
Performance Status		○			○	○	○[6, 8]	○	○	○	
バイタルサイン／体重		○	○	○[9]	○[9]	○	○[6, 8]	○	○	○	
胸部 X 線 [10]		○						○[28]	○	○	
12 誘導心電図#		○	○	○[11, 14]	○[11]	○[11]		○[12]	○	○	
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査		○			○	○	○[6, 8, 25]	○[26]	○	○	
免疫学的検査#／ホルモン検査#		○[13]						○[28]	○	○	
血清中薬物濃度の測定#			○	○[14]	○	○	○[16]	○[15]		○[17]	
抗薬物抗体の測定#			○					○[15]		○[17]	
バイオマーカー探索	リンパ球サブセット解析 [29, #]	○					○[19]				
	血中サイトカイン [29, #]	○						○[27]	○[18]		
	可溶性因子 [29, #]	○					○[19]				
	HLA 検査#	○									
	血清中マイクロ RNA 発現解析 [29, #]	○						○[27]	○[18]		
	遺伝子検査（血液）#	●									
	遺伝子及びタンパク質発現解析 [29, #]	○						○[27]	○[18]		
	腫瘍組織#	●									
画像診断（CT／MRI 及び FDG-PET）#		○[20]						○[21]		○	○[30]
B 症状		○					○[24]				
骨髄検査 [29]		○									
病理診断#		●									
併用治療／有害事象 [22]		←→									○[30]
転帰調査											○[23]

○：必須項目，●：任意項目，#：中央測定（ただし，12 誘導心電図に関して，サイクル 14 以降は各施設の心電計を用いる）

1. CT，MRI，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，免疫学的検査及びホルモン検査は本試験への登録前 14 日以内の最新の結果を用いることとした．骨髄検査は本試験への登録前 90 日以内に結果がある場合，スクリーニング期に別途実施する必要はないこととした．
2. 前回の検査日が治療期終了時（中止時）又は治療期終了の 28 日後の採用幅に含まれる場合，前回の結果を用いることができることとした．ただし，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上，画像診断は 15 日以上，その他の検査は 8 日以上経過している場合は実施した．なお，医学的に必要と判断される場合は随時実施した．
3. 治療期終了の 28 日後までに臨床上の必要性からホジキンリンパ腫に対する後治療を開始する場合，後治療を開始する前に治療期終了の 28 日後の評価を行った．
4. 同意取得後 30 日以内に治験薬の投与を開始した．
5. 治験薬投与は前回の投与日を 1 日目として，12 日目以降に実施した．また，前サイクルの 15 日目の採用幅内に次サイクルの 1 日目の治験薬投与を実施した．
6. 前サイクルの 15 日目の採用幅内に治験薬投与を実施する場合，Performance Status，バイタルサイン，体重，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果は，医学的に必要と判断される場合を除き，前サイクルの 15 日目の結果を利用できることとした．ただし，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上，その他の検査は 8 日以上経過している場合は検査を実施した．なお，医学的に必要と判断される場合は随時実施した．
7. 妊娠する可能性のある女性は，血液妊娠検査又は尿妊娠検査を実施した．ただし，治験期間を通じて可能な限り同一の検査方法で実施することとした．サイクル 3 以降は，治験薬の投与前 7 日以内に実施した．
8. 治験薬の投与前に実施した．
9. 体重測定は不要とした．
10. 治験期間中（サイクル 1 の 1 日目から治療期終了の 28 日後まで）は自他覚所見又は臨床検査などにより呼吸器疾患の発現が疑われる場合は，規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施した．
11. 血清中薬物濃度検体採取の直前に実施した．
12. サイクル 2，4，6，8，10，12 は中央判定，サイクル 14 以降の偶数サイクルは各施設にて評価を行った．
13. SP-D 及び KL-6 については，スクリーニング期に測定し，治療期では必要に応じて測定した．
14. 治験薬の投与終了直前及び投与終了後 24～72 時間に実施した．
15. サイクル 2，6，12，24 に実施した．
16. サイクル 13 のみ投与終了直前に実施した．
17. サイクル 24 までに投与を中止した場合のみ実施した．
18. サイクル 2 までに投与を中止した場合のみ実施した．
19. サイクル 2，3，4，7 に実施した．
20. 可能な限り頭部の撮像も実施した．
21. CT／MRI はサイクル 4，8，12，18，24，32，40，48，61，サイクル 61 以降は 13 サイクルごとに実施した．FDG-PET スキャンはサイクル 8，12，24 に実施した．また，FDG-PET スキャンは CR が示唆された CT／MRI 検査後 4 週以内に実施した．
22. サイクル 1 の 1 日目から治療期終了の 28 日後までは，すべての有害事象と治療について調査を行った．追跡調査開始時において治験薬との因果関係が否定できない有害事象又は中止の原因となった有害事象がある場合，その有害事象及びそれらに対する併用治療について，回復又は軽快するまで，あるいは症状安定又は永続的な事象により追跡調査の必要がないと判断されるまで，適切な間隔で調査を継続した．
23. 転帰調査（死亡している場合は死亡日及び死因について確認）は，電話又は手紙などによる追跡調査を可能とし，本試験における最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より，6 カ月ごとを目安に行った．なお，ホジキンリンパ腫に対する後治療の有無，治療開始日及び治療内容についても可能な限り調査を行った．
24. サイクル 5，9，13，17 及びサイクル 17 以降は 6 サイクルごとに，各サイクルの治験薬投与前に実施した．
25. サイクル 2～11 の各サイクルで実施した．
26. サイクル 2～11 までは各サイクル実施した．サイクル 12 以降は 2 サイクルごと（サイクル 12，14，16…）に実施した．
27. サイクル 2，4 に実施した．
28. 3 サイクルごと（サイクル 3，6，9，12…）に実施した．
29. CR 評価時に実施した．骨髄検査については，治験開始前に骨髄浸潤が認められた被験者のみ実施した．

30. CR，PR 又は SD と判定されたにもかかわらず，安全性などの理由により治療期を終了した被験者については，ホジキンリンパ腫に対する後治療を開始するまで又は PD 若しくは再発と判定されるまで，ホジキンリンパ腫に対する後治療の有無及び治療内容について追跡調査を実施するとともに，可能な限り 8～12 週間間隔を目安に画像診断を継続することとした.

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ時点（[redacted]）として，サイクルが完了しているデータを基に解析を行った．

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した．登録された被験者集団（ENR）のうち，人口統計学的データ及び他の基準値の解析対象集団並びに安全性の解析対象集団は SAF とした．有効性の解析対象集団は FAS とした．抗薬物抗体の解析は抗薬物抗体評価対象集団にて実施した．

登録された 17 名の被験者すべてが SAF に採用された．SAF から中央判定による病理診断で対象疾患外（非 HL）と診断された 1 名（被験者識別コード：4162-003）を除外した 16 名が FAS に採用された．SAF から抗薬物抗体データが不完備であった 1 名（被験者識別コード：1513-001）を除外した 16 名が抗薬物抗体評価対象集団に採用された．

表 2.7.6.4-3 解析対象集団の内訳（ONO-4538-15 試験）

	ONO-4538
ENR	17
SAF	17
未投与例	0
FAS	16
不適格例	0
GCP 不遵守例	0
対象疾患外例	1
抗薬物抗体評価対象集団	16
抗薬物抗体データ不完備例	1
GCP 不遵守例	0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.1-1］

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.6.4-4 に，治験の中止・脱落理由を表 2.7.6.4-5 に示した．

本試験に登録された 17 名（非 HL 患者 1 名を含む）の被験者すべてに ONO-4538 が投与された．そのうち 14 名（82.4%）はデータカットオフ時点で治療期を継続，2 名（11.8%）は治療期を終了し後観察期へ移行，1 名（5.9%）は治療期を終了し後観察期へ移行しなかった．

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

データカットオフ時点ですべての被験者が治験を継続中（治療期継続中又は転帰調査継続中）であった．なお，本試験の観察期間の中央値は，SAF 17 名で 5.1 カ月，FAS 16 名で 4.9 カ月であった.

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）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-4　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-15 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-5　治験の中止・脱落理由（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.6.4-6 に示した.

SAF に採用された被験者 17 名（非 HL 患者 1 名を含む）において，年齢の中央値（最小値～最大値）は 63（29～83）歳であり，65 歳未満の被験者は 9 名（52.9%），65 歳以上の

被験者は 8 名（47.1%）であった．性別は男性 13 名（76.5%），女性 4 名（23.5%）であった．

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 8 名（47.1%），1 が 9 名（52.9%）であった．本試験の対象集団は古典的 HL（cHL）であり，実施医療機関での診断時の HL の準疾患単位は，結節硬化型が 8 名（47.1%），混合細胞型が 6 名（35.3%），リンパ球減少型が 2 名（11.8%）及び Unclassified が 1 名（5.9%）であった．治験開始時の病期はⅣ期の被験者が 8 名（47.1%）と最も多かった．ベースライン時に B 症状を有していた被験者は 5 名（29.4%）であった．HL の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 732（272～2710）日であった．

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（ONO-4538-15 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

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

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

3）　治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.4-7 に示した.

投与回数の中央値（最小値～最大値）は 9（4～14）回であった.

サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 10（4～14）サイクルであった. サイクル数が 8 未満の被験者は 5 名（29.4%），8 以上 12 未満の被験者は 7 名（41.2%），12 以上の被験者は 5 名（29.4%）であった.

投与期間の中央値（最小値～最大値）は 121（43～183）日であった.

総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26.78（11.9～42.6）mg/kg であった.

相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 98.59（78.7～103.5）%であった.

表 2.7.6.4-7　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.4-7　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4538-15 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

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

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

2.7.6.4.3　有効性の結果

有効性の解析対象集団は FAS とし，以下に有効性に関する解析結果を示した．総合効果及び最良総合効果は画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)に準じて判定された．なお，本試験の観察期間の中央値は，FAS 16 名で 4.9 カ月であった．

1）　主要評価項目

ORR（中央判定）を表 2.7.6.4-8 に示した．

中央判定では 16 名中 12 名が奏効と判定され，ORR は 75.0%（95%信頼区間［47.6, 92.7］）であった．ORR の 95%信頼区間の下限は，事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った．

表 2.7.6.4-8　ORR（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

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

2）　副次評価項目

（1）　ORR（実施医療機関の医師判定）

抗腫瘍効果の要約（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.6.4-9 に示した.

実施医療機関の医師判定では，16 名中 9 名が奏効と判定され，ORR は 56.3%（95%信頼区間［29.9，80.2］）であった．中央判定において奏効と判定された 12 名の被験者のうち，実施医療機関の医師判定において奏効と判定されなかった被験者は 3 名であった（被験者識別コード：1503-003，4162-004 及び 4162-005）.

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）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
最良総合効果		
CR		3 (18.8)
［95%信頼区間］[a)]		[4.0, 45.6]
PR		6 (37.5)
［95%信頼区間］[a)]		[15.2, 64.6]
SD		4 (25.0)
［95%信頼区間］[a)]		[7.3, 52.4]
PD		2 (12.5)
NE		1 (6.3)
ORR（CR+PR）		9 (56.3)
［95%信頼区間］[a)]		[29.9, 80.2]
病勢制御率（CR+PR+SD）		13 (81.3)
［95%信頼区間］[a)]		[54.4, 96.0]

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

（2）　CR 率，PR 率，病勢制御率

最良総合効果（中央判定）を表 2.7.6.4-10 に，病勢制御率（中央判定）を表 2.7.6.4-11 に示した.

中央判定による最良総合効果は，16 名の被験者のうち CR が 4 名（25.0%），PR が 8 名（50.0%），SD が 2 名（12.5%），PD が 1 名（6.3%）及び NE が 1 名（6.3%）であった. 病勢制御率は 87.5%（95%信頼区間［61.7，98.4］）であった.

表 2.7.6.4-10　最良総合効果（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
最良総合効果		
CR		4 (25.0)
［95%信頼区間］[a)]		[7.3, 52.4]
PR		8 (50.0)
［95%信頼区間］[a)]		[24.7, 75.3]
SD		2 (12.5)
［95%信頼区間］[a)]		[1.6, 38.3]
PD		1 (6.3)
NE		1 (6.3)

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-2］

表 2.7.6.4-11　病勢制御率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
病勢制御率（CR+PR+SD）		14 (87.5)
［95%信頼区間］[a)]		[61.7, 98.4]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された.
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-3］

（3）　奏効期間

奏効期間（中央判定）を表 2.7.6.4-12 に示した.

データカットオフ時点で，奏効が持続していた被験者は 12 名中 11 名（91.7%）であり，Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった.

表 2.7.6.4-12　奏効期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

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

（4）　奏効に至るまでの期間

奏効に至るまでの期間（中央判定）を表 2.7.6.4-13 に示した．

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

表 2.7.6.4-13　奏効に至るまでの期間（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした．
奏効に至るまでの期間の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-5］

（5） 無増悪生存期間（PFS）

PFS（中央判定）を表 2.7.6.4-14 に，各時点の無増悪生存率（中央判定）を表 2.7.6.4-15 に，PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-2 に示した．

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

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

表 2.7.6.4-14 PFS（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

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

表 2.7.6.4-15　各時点の無増悪生存率（中央判定）（ONO-4538-15 試験）

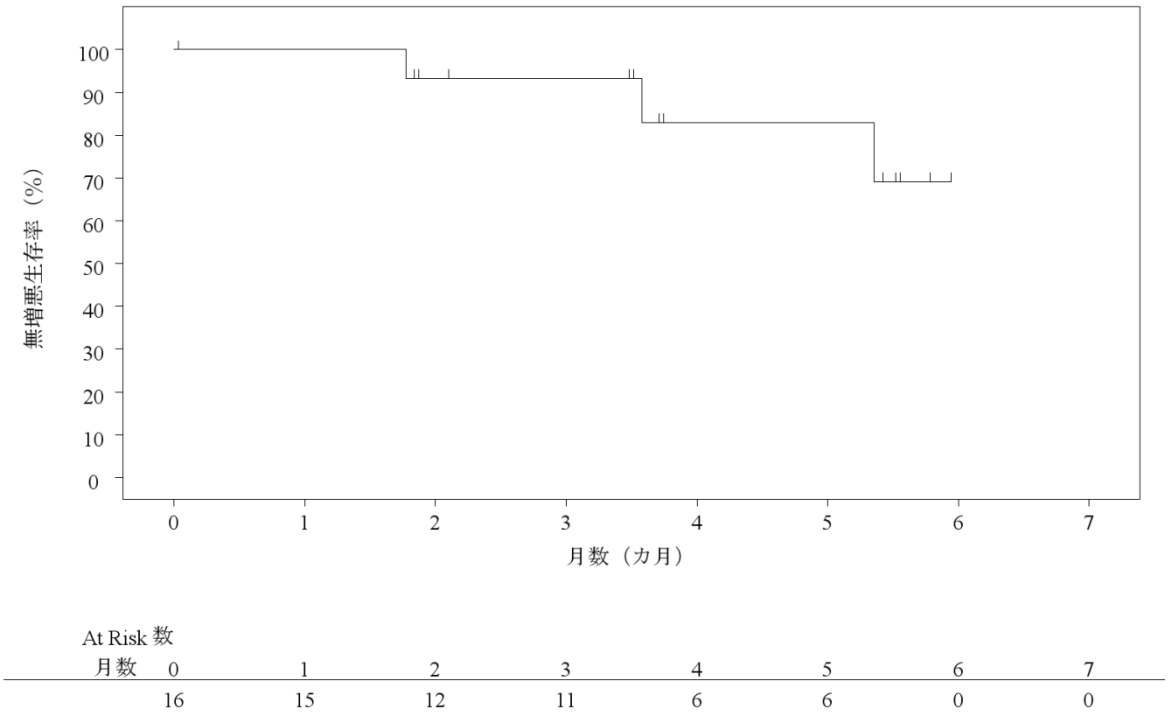
解析対象集団：FAS

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

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

図 2.7.6.4-2　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS



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

（6） 全生存期間（OS）

OS を表 2.7.6.4-16 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-3 に示した．

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった．

表 2.7.6.4-16 OS（ONO-4538-15 試験）

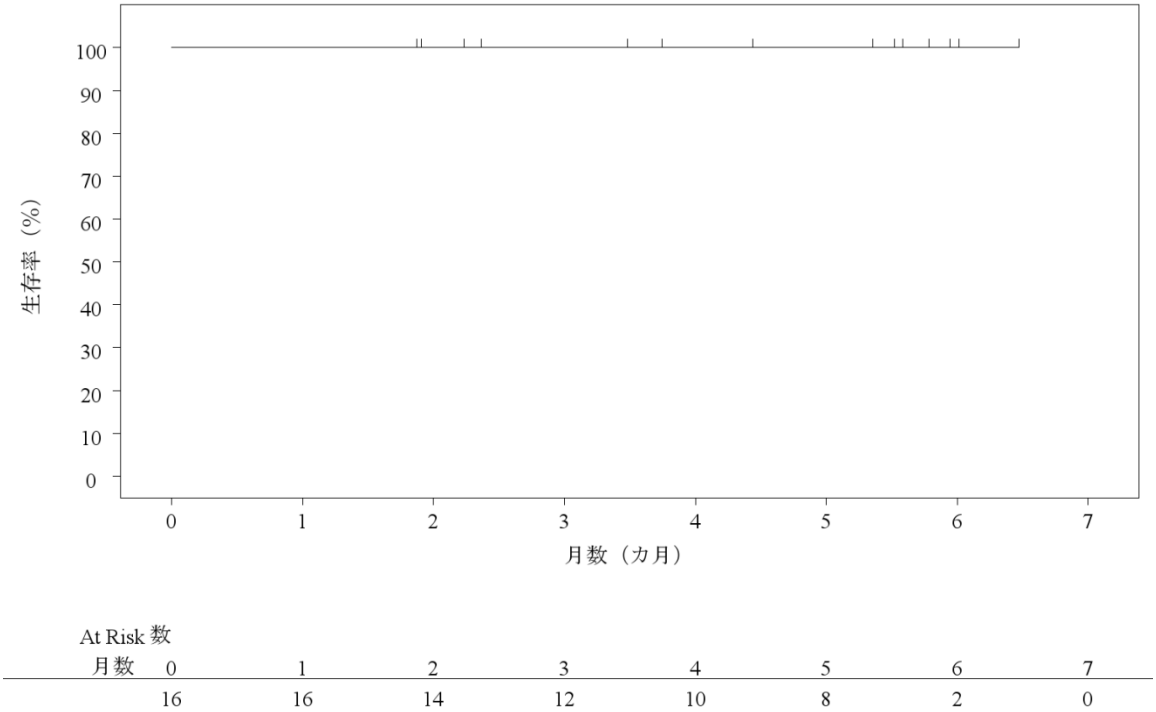
解析対象集団：FAS

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

OS の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-8］

図 2.7.6.4-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS



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

（7）　B 症状

B 症状の消失率を表 2.7.6.4-17 に，B 症状の消失までの期間を表 2.7.6.4-18 に，B 症状の発現率を表 2.7.6.4-19 に，B 症状の消失までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-4 に示した．

ベースライン時にいずれかの B 症状（発熱，体重減少及び盗汗）が認められた被験者 5 名のうち，中央判定による病理診断で対象疾患外（非 HL）と診断された 1 名（被験者識別コード：4162-003）は FAS から除外され，B 症状の解析に含まれていない．その他の 4 名のうち，治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した被験者は 3 名（75.0%，95%信頼区間［19.4，99.4］）であった．これら 3 名の被験者における B 症状の消失までの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.87（0.0+～1.9）カ月であった．なお，B 症状の消失が認められていない 1 名（被験者識別コード：4162-005）は，データカットオフ時点で治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった．

ベースライン時にいずれの B 症状も認められていない被験者 12 名のうち，治験薬投与後にいずれかの B 症状が発現した被験者は認められなかった．

表 2.7.6.4-17　B 症状の消失率（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

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

表 2.7.6.4-18　B 症状の消失までの期間（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：FAS

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

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象とした．
B 症状の消失までの期間の単位は月数とした．なお，1 カ月は 30.4375 日とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-10］

表 2.7.6.4-19　B 症状の発現率（ONO-4538-15 試験）

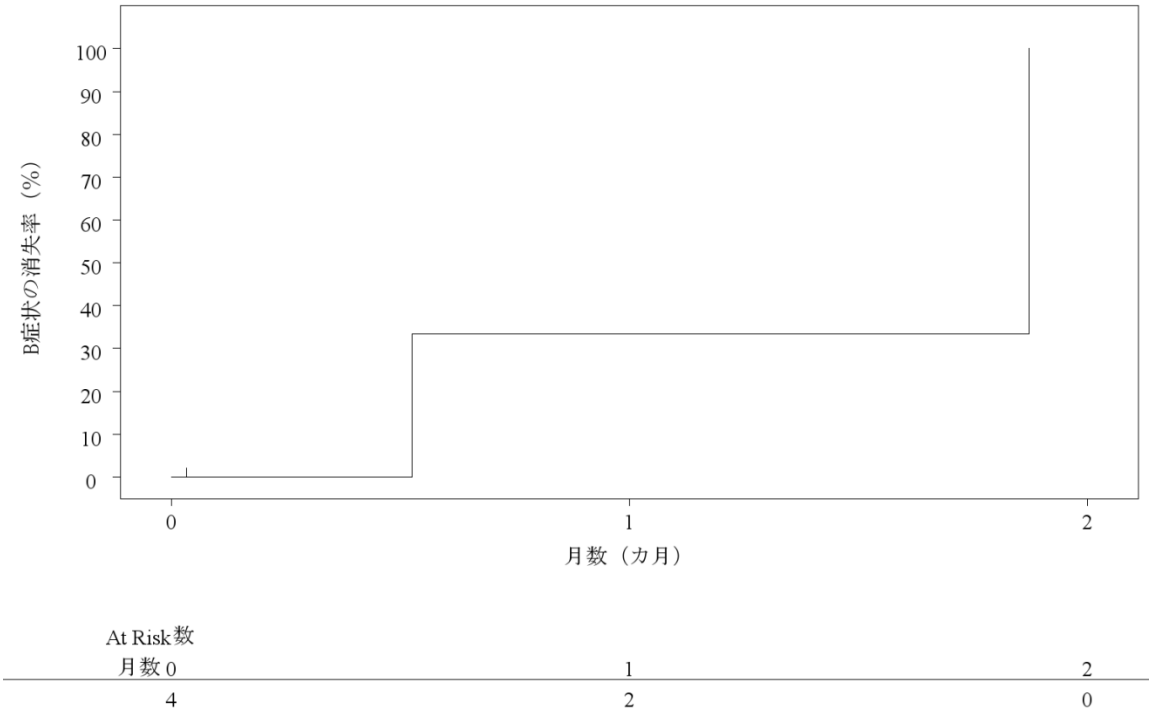
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	12
B 症状の発現率		0 (　0.0)
［95%信頼区間］[a)]		[0.0, 26.5]

ベースラインにおいて B 症状が認められていなかった被験者を対象とした．なお，1 名の被験者において，治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった．
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.1.2-11］

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）

解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 11.4.1.2-3］

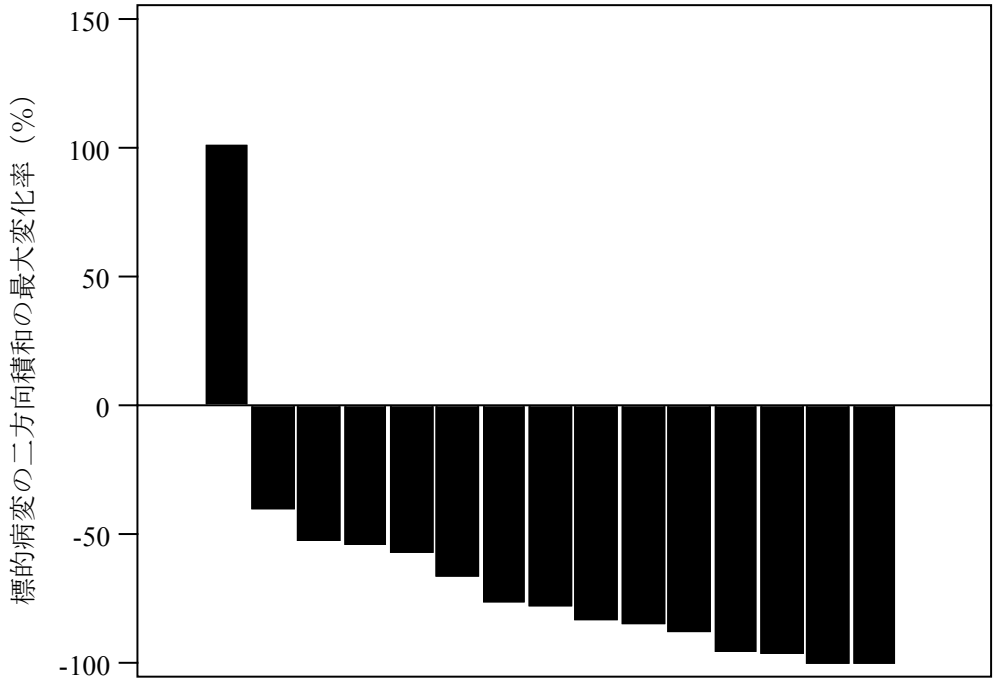
（8）　標的病変の二方向積和の変化率及び最大変化率

標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot（中央判定）を図 2.7.6.4-5 に，標的病変の二方向積和の変化率の推移図（中央判定）を図 2.7.6.4-6 に示した．

大部分の被験者に腫瘍の縮小が認められた．また，腫瘍の縮小が認められた被験者において，抗腫瘍効果は持続的であることが示唆された．

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）

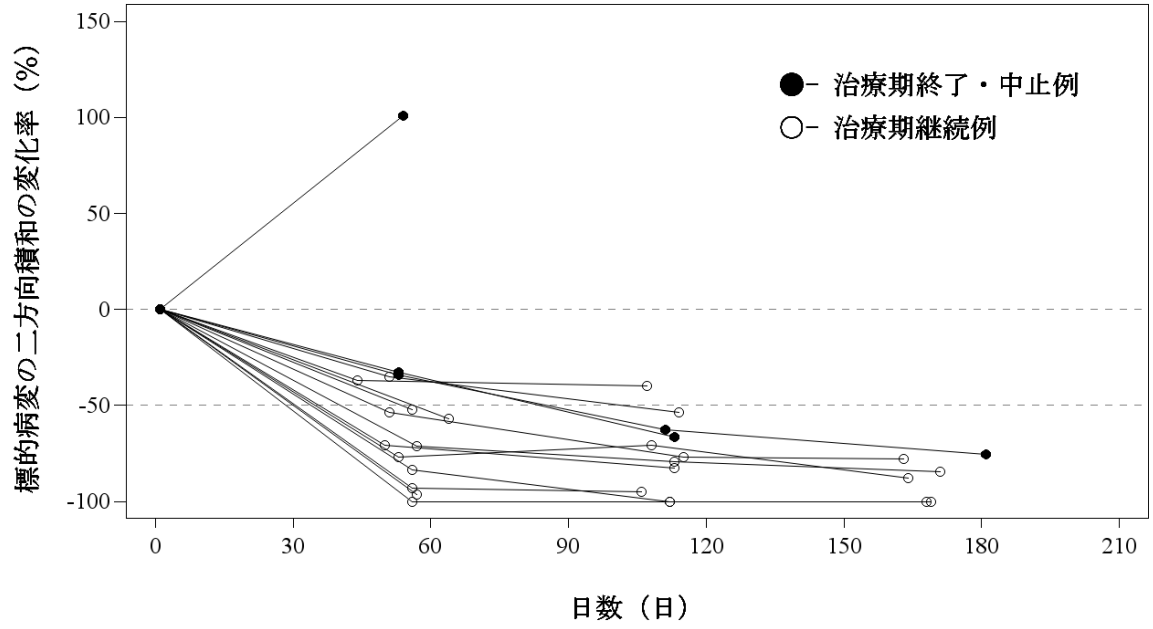
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）図 11.4.1.2-4］

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）

解析対象集団：FAS



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

（9） 抗 ONO-4538 抗体陽性被験者の有効性

抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.6.4-20 に示した．抗薬物抗体評価対象集団 16 名では，抗 ONO-4538 抗体陽性被験者は認められなかった．

表 2.7.6.4-20 抗 ONO-4538 抗体の発現状況（ONO-4538-15 試験）

解析対象集団：抗薬物抗体評価対象集団

	ONO-4538
	n （%）
N	16
ベースライン陽性被験者 [a)]	1 (6.3)
抗 ONO-4538 抗体陽性被験者 [b)]	0 (0.0)
persistent positive（pp） [c)]	0 (0.0)
not pp - last sample positive [d)]	0 (0.0)
other positive [e)]	0 (0.0)
抗 ONO-4538 抗体陰性被験者 [f)]	16 (100.0)

a）ベースライン陽性サンプルを有する被験者とした．
b）治験薬投与後に少なくとも 1 つの抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者とした．
c）治験薬投与後，2 つ以上の連続した測定時点において抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者とした．
陽性を示したサンプルの最初と最後の測定時点間隔は 16 週以上とした．
d）pp ではなく，最終測定時点で抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者とした．
e）pp ではなく，治験薬投与後に抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有し，かつ最終測定時点で抗 ONO-4538 抗体陰性サンプルを有する被験者とした．
f）治験薬投与後に抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有さない被験者とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 11.4.5-1］

2.7.6.4.4 安全性の結果

1） 有害事象

eCRF に入力された有害事象名は，MedDRA ver 18.1J に従い PT に読み替え，また，SOC による分類を行った．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 日本語訳を用いて判定した．

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度及び死亡状況を表 2.7.6.4-21 に示した．ONO-4538 を投与された 17 名の被験者すべてに有害事象及び副作用が認められた．

治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに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 名（5.9%）に認められ，当該事象と治験薬との因果関係は否定されなかった．

投与中止に至った有害事象は 1 名（5.9%）に認められ，当該事象と治験薬との因果関係は否定されなかった．

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）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
有害事象発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数		2 (11.8)
重篤な有害事象発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った有害事象発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった有害事象発現者数		0 (0.0)
副作用発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の副作用発現者数		2 (11.8)
重篤な副作用発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った副作用発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった副作用発現者数		0 (0.0)
死亡者数		0 (0.0)

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

（2） 有害事象の分析

a） SOC 別発現頻度の分析

有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.6.4-22 に示した．

発現頻度が高かった SOC 別の有害事象は，「一般・全身障害および投与部位の状態」58.8%（10 名），「皮膚および皮下組織障害」47.1%（8 名）並びに「胃腸障害」及び「神経系障害」が各 35.3%（6 名）であった.

発現頻度が高かった SOC 別の副作用は，「一般・全身障害および投与部位の状態」52.9%（9 名），「皮膚および皮下組織障害」41.2%（7 名）及び「胃腸障害」29.4%（5 名）であった.

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）

解析対象集団：SAF

		ONO-4538	
		有害事象	副作用
SOC		n （%）	n （%）
	N	17	17
全体		17 (100.0)	17 (100.0)
血液およびリンパ系障害		2 (11.8)	2 (11.8)
耳および迷路障害		2 (11.8)	1 (5.9)
内分泌障害		3 (17.6)	3 (17.6)
胃腸障害		6 (35.3)	5 (29.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		10 (58.8)	9 (52.9)
感染症および寄生虫症		4 (23.5)	2 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症		2 (11.8)	1 (5.9)
臨床検査		4 (23.5)	4 (23.5)
代謝および栄養障害		4 (23.5)	3 (17.6)
筋骨格系および結合組織障害		5 (29.4)	3 (17.6)
神経系障害		6 (35.3)	3 (17.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (17.6)	2 (11.8)
皮膚および皮下組織障害		8 (47.1)	7 (41.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.2.3.2-1］

b） SOC・PT 別発現頻度の分析

有害事象及び副作用の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.4-23 に示した.

発現率が 10%以上の有害事象は発熱 41.2%（7 名），そう痒症 29.4%（5 名），頭痛及び発疹が各 23.5%（4 名），甲状腺機能低下症 17.6%（3 名）並びに疲労，倦怠感，浮腫，背部痛，筋肉痛，上気道の炎症及びざ瘡様皮膚炎が各 11.8%（2 名）であった.

発現率が 10%以上の副作用は発熱 41.2%（7 名），そう痒症 29.4%（5 名），発疹 23.5%（4 名），甲状腺機能低下症 17.6%（3 名）並びに疲労，倦怠感及び筋肉痛が各 11.8%（2 名）であった.

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）

解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
全体		17 (100.0)	17 (100.0)
血液およびリンパ系障害		2 (11.8)	2 (11.8)
貧血		1 (5.9)	1 (5.9)
リンパ球減少症		1 (5.9)	1 (5.9)
耳および迷路障害		2 (11.8)	1 (5.9)
難聴		1 (5.9)	1 (5.9)
頭位性回転性めまい		1 (5.9)	
内分泌障害		3 (17.6)	3 (17.6)
甲状腺機能低下症		3 (17.6)	3 (17.6)
胃腸障害		6 (35.3)	5 (29.4)
腹痛		1 (5.9)	1 (5.9)
便秘		1 (5.9)	1 (5.9)
下痢		1 (5.9)	1 (5.9)
腸炎		1 (5.9)	1 (5.9)
胃炎		1 (5.9)	
悪心		1 (5.9)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-3］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC	ONO-4538	
	有害事象	副作用
PT	n （%）	n （%）
N	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (58.8)	9 (52.9)
疲労	2 (11.8)	2 (11.8)
注射部位反応	1 (5.9)	1 (5.9)
倦怠感	2 (11.8)	2 (11.8)
浮腫	2 (11.8)	
発熱	7 (41.2)	7 (41.2)
硬結	1 (5.9)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	2 (11.8)
気管支炎	1 (5.9)	
中耳炎	1 (5.9)	1 (5.9)
肺炎	1 (5.9)	1 (5.9)
鼻炎	1 (5.9)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.8)	1 (5.9)
挫傷	1 (5.9)	
注入に伴う反応	1 (5.9)	1 (5.9)
臨床検査	4 (23.5)	4 (23.5)
肝機能検査異常	1 (5.9)	1 (5.9)
血小板数減少	1 (5.9)	1 (5.9)
体重増加	1 (5.9)	1 (5.9)
白血球数減少	1 (5.9)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-3］

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
代謝および栄養障害		4 (23.5)	3 (17.6)
高カリウム血症		1 (5.9)	
低カリウム血症		1 (5.9)	1 (5.9)
低ナトリウム血症		1 (5.9)	1 (5.9)
食欲減退		1 (5.9)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害		5 (29.4)	3 (17.6)
関節痛		1 (5.9)	1 (5.9)
背部痛		2 (11.8)	
筋痙縮		1 (5.9)	1 (5.9)
筋肉痛		2 (11.8)	2 (11.8)
神経系障害		6 (35.3)	3 (17.6)
浮動性めまい		1 (5.9)	1 (5.9)
頭痛		4 (23.5)	1 (5.9)
末梢性ニューロパチー		1 (5.9)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (17.6)	2 (11.8)
間質性肺疾患		1 (5.9)	1 (5.9)
上気道の炎症		2 (11.8)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた.
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-3］

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
皮膚および皮下組織障害		8 (47.1)	7 (41.2)
脱毛症		1 (5.9)	1 (5.9)
皮膚嚢腫		1 (5.9)	1 (5.9)
ざ瘡様皮膚炎		2 (11.8)	1 (5.9)
そう痒症		5 (29.4)	5 (29.4)
発疹		4 (23.5)	4 (23.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた．
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 14.3.1.1-3］

c） 時期別発現頻度の分析

有害事象の時期別 PT 別発現頻度を［総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-5］に，副作用の時期別 PT 別発現頻度を［総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-6］に示した．

時期別で 2 名以上に発現した有害事象は，治験薬投与後 1～15 日に発熱が 17 名中 6 名（35.3%），そう痒症が 3 名（17.6%），頭痛，発疹，ざ瘡様皮膚炎及び疲労が各 2 名（11.8%），治験薬投与後 16～45 日にそう痒症が 17 名中 2 名（11.8%），治験薬投与後 91 日以降に甲状腺機能低下症が 13 名中 2 名（15.4%）であった．

時期別で 2 名以上に発現した副作用は，治験薬投与後 1～15 日に発熱が 17 名中 6 名（35.3%），そう痒症が 3 名（17.6%），発疹及び疲労が各 2 名（11.8%），治験薬投与後 16～45 日にそう痒症が 17 名中 2 名（11.8%），治験薬投与後 91 日以降に甲状腺機能低下症が 13 名中 2 名（15.4%）であった．

d） Grade 別発現頻度の分析

Grade 別の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-7（詳細）］及び［総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-8］に示した．

Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 2 名（11.8%）に認められ，その内訳は 1 名（5.9%）に Grade 3 のリンパ球減少症が，他の 1 名（5.9%）に Grade 3

の貧血，Grade 3 の間質性肺疾患及び Grade 4 の低ナトリウム血症が認められた．これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．

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

治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-24 に示した．

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

表 2.7.6.4-24　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）

解析対象集団：SAF

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

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

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止又は休薬に至った有害事象

投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-25 に，休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-26 に示した．

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

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

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）

解析対象集団：SAF

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

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

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）

解析対象集団：SAF

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

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

b） 特定の有害事象

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

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

これらの基準及びこれまでに ONO-4538 の単剤投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果，内分泌障害，下痢・大腸炎，肝炎，肺臓炎，間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた．これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象カテゴリーとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた．更に，過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーとして検討した．

i. 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象は 3 名（17.6%）に認められた．認められた事象は甲状腺障害が 3 名［甲状腺機能低下症 3 名（17.6%）］であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった．

ii. 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象は 2 名（11.8%）に認められた．認められた事象は下痢及び腸炎が各 1 名（5.9%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は認められなかった．

iii. 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象は 1 名（5.9%）に認められた．認められた事象は肝機能検査異常であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．Grade 3-4 の肝毒性の副作用は認められなかった．

iv. 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象は 1 名（5.9%）に認められた．認められた事象は間質性肺疾患（Grade 3）であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．

v. 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．

vi. 皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象は 6 名（35.3%）に認められた．認められた事象はそう痒症 5 名（29.4%）及び発疹 4 名（23.5%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は認められなかった．

vii. 過敏症／注入反応の留意すべき有害事象

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は 1 名（5.9%）に認められた．認められた事象は注入に伴う反応であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．Grade 3-4 の過敏症／注入反応の副作用は認められなかった．

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）

解析対象集団：SAF

カテゴリー	ONO-4538
項目	n （%）
N	17
内分泌障害	
特定の有害事象発現者数	3 (17.6)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
特定の副作用発現者数	3 (17.6)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数	0 (0.0)
胃腸毒性	
特定の有害事象発現者数	2 (11.8)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
特定の副作用発現者数	2 (11.8)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数	0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.2-1］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

カテゴリー	ONO-4538
項目	n （%）
N	17
肝毒性	
特定の有害事象発現者数	1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
特定の副作用発現者数	1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数	0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数	0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数	0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数	0 (0.0)
肺毒性	
特定の有害事象発現者数	1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数	1 (5.9)
重篤な特定の有害事象発現者数	1 (5.9)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数	1 (5.9)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数	0 (0.0)
特定の副作用発現者数	1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数	1 (5.9)
重篤な特定の副作用発現者数	1 (5.9)
投与中止に至った特定の副作用発現者数	1 (5.9)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数	0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.2-1］

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

カテゴリー		ONO-4538
項目		n （%）
	N	17
腎毒性		
特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
特定の副作用発現者数		0 (0.0)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数		0 (0.0)
皮膚毒性		
特定の有害事象発現者数		6 (35.3)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
特定の副作用発現者数		6 (35.3)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数		0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.2-1］

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

カテゴリー		ONO-4538
項目		n （%）
	N	17
過敏症／注入反応		
特定の有害事象発現者数		1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の有害事象発現者数		0 (0.0)
特定の副作用発現者数		1 (5.9)
Grade 3 以上の特定の副作用発現者数		0 (0.0)
重篤な特定の副作用発現者数		0 (0.0)
投与中止に至った特定の副作用発現者数		0 (0.0)
死亡の原因となった特定の副作用発現者数		0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-15 試験）表 12.3.1.3.2-1］

（4） 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叙述

a） 死亡の叙述

治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった.

b） その他の重篤な有害事象の叙述

ONO-4538 を投与された 17 名中 1 名（5.9%）に重篤な有害事象が認められた.

重篤な有害事象を発現した被験者について，以下に叙述する.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（cHL）

被験者識別コード 4162-001

人種	日本人
性別	男性
年齢	76 歳
臨床診断名	cHL
重篤な有害事象名	低ナトリウム血症（MedDRA PT：低ナトリウム血症），Grade 4 間質性肺炎（MedDRA PT：間質性肺疾患），Grade 3
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×8 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 1 日 治験薬の最終投与日：同年* 8 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	同年* 5 月 1 日 サイクル 1，1 日目に治験薬の投与を開始した． 7 月 29 日にサイクル 7，1 日目の投与予定で来院したが，ナトリウムの採血結果で 121 mEq/L と低値を認めたため，治験薬投与はスキップし，塩化ナトリウムの内服投与を開始した． 8 月 3 日 サイクル 6，27 日目に規定来院外にて来院．ナトリウムの採血結果が 138 mEq/L に改善したため，有害事象「低ナトリウム血症」は回復と判断し，低ナトリウム血症予防目的で塩化ナトリウムの内服投与は継続した． 8 月 5 日 サイクル 8，1 日目に治験薬を投与した． 8 月 19 日に来院し，ナトリウムの採血結果が 135 mEq/L と確認した． 8 月 21 日 サイクル 9，1 日目に治験薬を投与した後，帰宅した．帰宅後，夕方より吐気とふらつきが出現した． 8 月 23 日に吐気の増悪とナトリウムの採血結果の低値（112 mEq/L）を認め，入院が必要と判断した．塩化ナトリウム注での補正を開始した． 9 月 6 日に酸素飽和度の低下が認められたため，酸素投与を開始した． 9 月 8 日に胸部 CT で両側肺野に間質性陰影が認められた．β-D グルカン，KL-6，SP-D は正常範囲であった． 9 月 9 日に気管支鏡検査を実施した．薬剤性間質性肺炎も否定できないため，メチルプレドニゾロン（1 mg/kg）の投与を開始した． 9 月 12 日にナトリウムの採血結果が 144 mEq/L と正常化したため，塩化ナトリウム注の投与は終了し，ソルデム 3A の投与を開始した． 9 月 13 日に胸部 CT で陰影の悪化が認められたため，ステロイドパルス（500 mg/day）を開始した． 9 月 16 日に酸素飽和度の改善が認められたため，酸素投与を中止した． 9 月 17 日にナトリウムの採血結果が 137 mEq/L とわずかに低値であるが許容内であり，低ナトリウム血症は軽快と判断した． 9 月 18 日にサイトメガロウイルス，ニューモシスティス肺炎検査及び各種培養検査で陰性との結果であり，今回の間質性陰影に関して感染症が原因であることは否定的であった．「間質性肺炎」と診断した． 9 月 26 日に胸部 X 線所見にて間質影の再燃認めず．ステロイドをメチルプレドニゾロン 40 mg/day へ減量した． 9 月 28 日に胸部 CT を実施した．9 月 18 日と比較し両側肺野のすりガラス状陰影は改善した． 10 月 1 日に胸部 X 線上，明らかな肺炎像の悪化は認めず．ステロイド投与をプレドニゾロン 40 mg/day へ変更した． 10 月 5 日に胸部 X 線上，間質性陰影の再燃認めず．内服変更後も炎症所見の再燃は出現せず． 10 月 7 日に軽快退院となった．10 月 9 日よりステロイドは 30 mg/day へ減量予定であった．
治験薬との関連性	低ナトリウム血症：否定できない 間質性肺炎：否定できない

＊新薬承認情報提供時に置換

治験責任医師又は治験分担医師のコメント	上記臨床経過から投与後より低ナトリウム血症の出現，進行あり．既知の有害事象のため，治験薬との因果関係はありと判断した． 治験薬投与後に間質性肺炎が出現しており，既知の有害事象であるため治験薬との因果関係はありと判断した．間質性肺炎は気管支内視鏡検査で肺胞出血の所見が得られており，ステロイド投薬の下も悪化がみられた．気管支洗浄液病理細胞診では，ヘモジデリン貪食組織像も認められた．以上の事象より重篤と判断した．

3） 臨床検査値

臨床検査値の推移において，治験薬投与前と比較して投与後に臨床検査値の軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えた．

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

バイタルサインの推移において，治験薬投与前と比較して投与後にバイタルサインの軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えた．

中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，QT/QTc 間隔の延長の傾向は認められておらず，心電図異常に関連する有害事象の報告もなかった．

5） 抗 ONO-4538 抗体陽性被験者に発現した有害事象

抗薬物抗体評価対象集団 16 名では，抗 ONO-4538 抗体陽性被験者は認められなかった．

2.7.6.4.5 結論

ONO-4538 は，ASCT 施行後又は非適応であるブレンツキシマブ ベドチンの治療後の古典的ホジキンリンパ腫において，奏効が 16 名中 12 名に認められ，奏効率（中央判定）は，75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）であった．奏効率の 95%信頼区間の下限値（47.6%）は事前に設定した閾値奏効率 20%を上回っていた．安全性については，ONO-4538 による副作用は認められたものの，早期に診断及び処置を行うことで管理可能であると考えられた．また，本試験で認められた副作用は，既承認の適応がん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）と比較して，新たな副作用が認められたものの，いずれも重大な副作用ではなく Grade 2 以下であったことから，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する ONO-4538 の新たな安全性上のリスクは認められないと考えられた．

薬物動態については，古典的ホジキンリンパ腫患者に ONO-4538 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与したところ，投与の繰り返しにより血清中の ONO-4538 濃度及びトラフ濃度の上昇が認められたが，既承認の ONO-4538 の適応がん腫における ONO-4538 の薬物動態と比較して大きな差異はないと考えられた．

以上より，ONO-4538 は再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考えた.