2.7.6.5 Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)（CA209205）（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CA209205 試験）

項目	内容
治験の標題	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)
治験実施計画書番号	CA209205
治験実施医療機関	10 カ国（オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，英国及び米国）／計 34 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2014 年 8 月 12 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 II 相
目的	主要目的： Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］を用いた IRRC 判定に基づき，客観的奏効率（ORR）［部分寛解（PR）又は完全寛解（CR）が得られた被験者の割合］によるニボルマブの臨床的有効性を評価する． 副次目的： · IRRC 判定に基づく奏効期間の評価 · IRRC 判定に基づく CR 率及び CR 期間の評価 · IRRC 判定に基づく PR 率及び PR 期間の評価 · 実施医療機関の医師判定に基づく ORR 及び奏効期間の評価 探索的目的： · IRRC 判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の評価 · 全生存期間（OS）の評価 · 有害事象，重篤な有害事象及び特定の臨床検査値異常の発現頻度や重症度に基づくニボルマブの安全性及び忍容性の評価 · 末梢血及び腫瘍組織中のバイオマーカー（PD-L1 発現など）と安全性及び有効性評価項目との関連性の評価 · ニボルマブの薬物動態の評価及び曝露量反応関係の探索 · ニボルマブ単剤療法の免疫原性の評価 · EQ-5D 質問票（全般的）及び EORTC QLQ-C30 質問票（がん特異的）による健康関連 QoL の評価 · フローサイトメトリー，免疫組織化学的検査，可溶性因子分析及び遺伝子発現［マイクロアレイ技術，定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法］による末梢血及び腫瘍組織中のニボルマブ単剤療法の薬力学的作用の評価 · コホート C では CR が 1 年持続した被験者を対象とした治験薬の投与中止スケジュールのリスク・ベネフィットの評価
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209205 試験）（続き 1）

治験方法	本試験は，18 歳以上で，自家造血幹細胞移植（ASCT）施行歴のある古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者を対象とした，非対照，並行コホート，単群，第Ⅱ相試験である（図 2.7.6.5-1）．本試験は 3 コホートからなり，コホート A はブレンツキシマブ ベドチン未治療の cHL 患者，コホート B は ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者，コホート C は ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者を対象とした．なお，コホート C は ASCT 施行歴のあるより多くの患者集団でベネフィット・リスクを評価するために追加した．コホート A 及び B では最初の ASCT 施行前にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者は登録不可とした．コホート A 及び B への被験者の登録はそれぞれ独立して行った．コホート C への被験者の登録は，コホート B への被験者の登録完了後に開始した．いずれかのコホートの登録が完了した場合でも，他のコホートの登録は目標被験者数の達成まで継続した． 本試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された．スクリーニング検査はニボルマブの初回投与前 28 日以内に実施することとし，治療期にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した．ニボルマブの投与は疾患進行［再発（CR 後）又は進行（PD）｛PR 又は安定（SD）後｝］，許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続することとした．ただし，治験実施計画書（4.5.7 項）に定めた条件下（治験担当医師の評価により臨床的有用性及び忍容性が認められる場合など）では進行後の投与継続を許容した．後観察期（治験薬の投与中止後）では，安全性，薬物動態及び免疫原性の評価のための来院を 2 回行い，その後は被験者の死亡，追跡不能，同意撤回又は試験終了まで 3 カ月ごとに生存調査を行うこととした． 抗腫瘍効果の画像判定は，ニボルマブの初回投与後 1 年間は 9，17，25，37 及び 49 週目（±7 日間），97 週目までは 16 週ごと（±14 日間），その後は 26 週ごと（±21 日間）に実施し，疾患進行（進行後もニボルマブを投与した場合は投与中止時），同種造血幹細胞移植若しくは ASCT 前処置開始のいずれか早い日まで継続した．ポジトロン断層法（FDG-PET）スキャンは，初回投与後 17 及び 25 週目（±7 日間），並びに CR が示唆されたときに実施した．1 週目から 49 週目までに FDG-PET スキャンが 2 回連続で陰性とならなかった被験者は 49 週目（±7 日間）にも実施した．抗腫瘍効果は IWG criteria (2007)に基づく IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定により評価した．
被験者数	計画時：約 320 名 （コホート A：約 60 名，コホート B：約 60 名，コホート C：約 200 名） 解析時：240 名 （コホート A：63 名，コホート B：80 名，コホート C：97 名）
対象	ASCT 施行歴のある cHL
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を組み入れた． ・ 文書同意が得られている 18 歳以上の男女 ・ ASCT 施行歴，又は ASCT 施行歴及びブレンツキシマブ ベドチン治療歴のある cHL 患者 ・ 断面画像で病変の長径が 15 mm（1.5 cm）を超え，コンピュータ断層撮影（CT）［又は核磁気共鳴画像法（MRI）］で直交する 2 方向が測定可能な病変を 1 個以上有し，FDG-PET で陽性の患者 ・ Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 ・ cHL の救援療法の一環として ASCT 併用大量化学療法の治療歴のある患者 ・ コホート A：ブレンツキシマブ ベドチン未治療で，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： 　・ 直近の ASCT で幹細胞を注入してから 90 日間 CR が認められなかった 　・ 再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた ・ コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴があり，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： 　・ 直近の治療後に，PR 以上を達成できなかった 　・ 再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209205 試験）（続き 2）

選択基準（続き）	・　コホート C：ASCT 施行の前，後又はその両方にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴（ASCT 施行前の一次／救援療法，ASCT 施行後の救援／維持療法，又はその両方）があり，IWG criteria (2007)に従って以下の基準を 1 つ満たす患者： ・　直近の ASCT で幹細胞を注入してから 90 日間 CR が認められなかった ・　直近の化学療法又は放射線療法後に，PR 以上を達成できなかった ・　再発（CR 後）若しくは PD（PR 又は SD 後）が認められた ・　化学療法又は放射線療法に起因する肺毒性の既往がある場合は，組み入れの前に肺機能検査を実施し，一酸化炭素の肺拡散能力が 60%（ヘモグロビン補正）を超えていることが確認された患者
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． ・　中枢神経系リンパ腫又は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の患者 ・　活動性の間質性肺臓炎の患者 ・　自己免疫疾患の合併，既往又は疑いのある患者．尋常性白斑，1 型糖尿病，ホルモン補充療法のみを要する自己免疫状態による甲状腺機能低下症の後遺症，全身的治療を要しない乾癬，外的要因がなければ再発の懸念がない状態を有する患者は登録可能とした． ・　治験薬投与後 14 日以内に副腎皮質ホルモン（プレドニゾン 10 mg/日以上に相当）又は他の免疫抑制剤による全身的治療を要する状態の患者．活動性の自己免疫疾患がない場合は，吸入又は局所用ステロイド及び副腎の補充量として 10 mg/日以上のプレドニゾン相当量は許容した． ・　以下の前治療歴を有する患者は除外した． ・　コホート A 及び B では，初回 ASCT 施行前に，ブレンツキシマブ ベドチンを投与された患者 ・　治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を施行された患者 ・　治験薬投与開始前 4 週間以内に化学療法による治療，6 週間以内にニトロソ尿素系抗がん剤による治療，4 週間以内に抗腫瘍抗体による治療，10 週間以内に放射性又は毒素免疫複合体（ブレンツキシマブ ベドチンを除く）による治療，4 週間以内にブレンツキシマブ ベドチンによる治療又は 2 週間以内に侵襲の大きな手術を受けた患者 ・　移植前処置の一環としてカルムスチン 600 mg/m^2 以上の投与を受けた患者 ・　治験薬投与開始前 3 週間以内に放射線療法又は 24 週間以内に胸部への放射線療法を受けた患者 ・　抗 PD-1，抗 PD-L1，抗 PD-L2，抗 CD137 又は抗 CTLA-4 抗体による治療（イピリムマブ，T 細胞共刺激又はチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体や薬剤を含む）を受けたことのある患者 ・　同種造血幹細胞移植を受けたことのある患者
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 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：4J78850，3K78015，4A82985，4A84531，4J83026，4L77993，4K82381
治療期間	ニボルマブの投与は疾患進行，許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続することとした［ただし，治験実施計画書（4.5.7 項）に定めた条件下（治験担当医師の評価により臨床的有用性及び忍容性が認められる場合など）では進行後の投与継続を許容した］．
治療及び併用療法	副腎皮質ステロイドの局所，眼部，関節内，鼻腔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）．生理的補充量（プレドニゾン換算で 10 mg/日以上）の副腎皮質ステロイドの全身投与は許容した．造影剤アレルギーなどの予防又は自己免疫疾患以外（接触アレルゲンによる遅発性過敏症など）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．

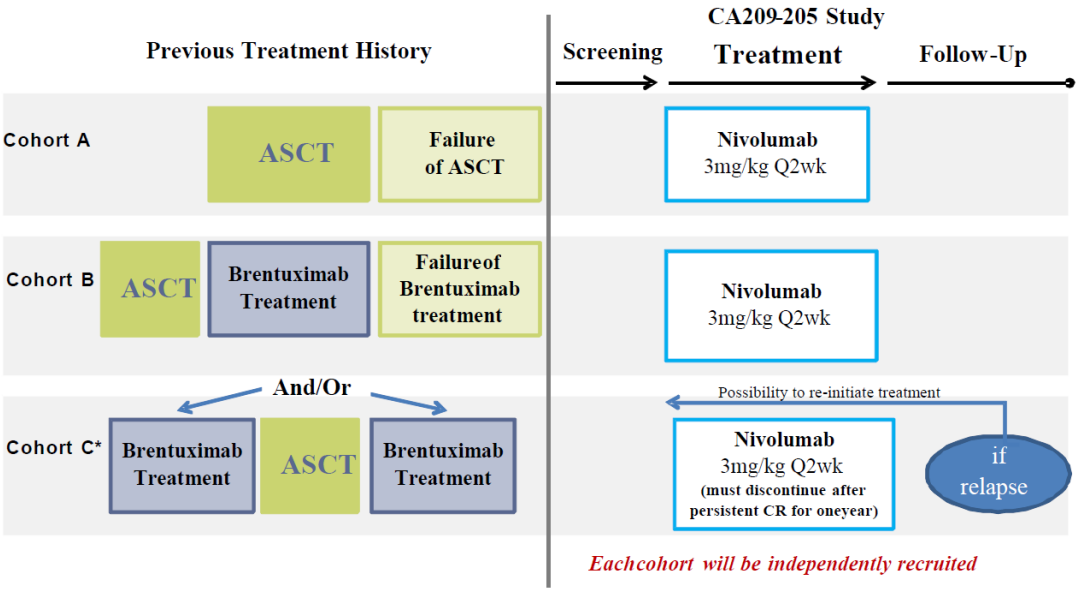
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209205 試験）（続き 3）

治療及び併用療法（続き）	治験中は以下の薬剤の使用を禁止又は制限した： ・　免疫抑制剤（副作用の治療は除く） ・　プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量の副腎皮質ステロイドの全身投与（上記に該当する場合及び副作用の治療は除く） ・　他の抗腫瘍療法（化学療法，ホルモン療法，免疫療法，症状緩和目的以外の放射線療法，標準的又は未承認の抗がん剤）
評価基準	有効性： 主要評価項目：ORR（IRRC 判定） 副次評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定），CR 率，PR 率，奏効期間，CR 期間，PR 期間，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 探索的評価項目：PFS，OS IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定による最良総合効果は，治験薬投与開始日から IWG criteria (2007)に基づく総合効果が初めて PD と判定された日又は後治療開始日のいずれか早い方の日までに記録された，最良の総合効果と定義した． 安全性： 有害事象，臨床検査値 薬物動態： 血清中ニボルマブ濃度 バイオマーカー： 免疫組織化学的検査で測定した腫瘍細胞上の PD-L1 発現状況と有効性及び安全性評価項目との関連性，Fluorescence in situ hybridization（FISH）法で測定した腫瘍細胞の 9p24.1 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 健康関連 QoL： EQ-5D（全般的）及び EORTC QLQ-C30（がん特異的）
統計的手法	主要解析は各コホートで事前に規定した観察期間の到達後に，それぞれ独立して行うこととした．本報告書では事前に規定した最低限の観察期間（最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月）に到達したコホート B のみを有効性の解析対象とした（コホート A 及び C は事前に規定した最低限の観察期間に到達していない）．安全性を含むその他の解析は，各コホート及び全コホート（コホート A＋B＋C）に対して行った． 有効性： 主要評価項目の帰無仮説は IRRC 判定に基づく ORR の 95%信頼区間の下限が 20%を上回った場合に棄却されることとした．ORR，CR 率，PR 率及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した．奏効期間，CR 期間，PR 期間，PFS 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 に至るまでの期間及び PR に至るまでの期間に対して Kaplan-Meier 曲線を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，累積 ORR の経時的推移を示した． 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． 有害事象の管理を目的として免疫抑制剤を併用した被験者の割合を報告した．留意すべき有害事象の管理を目的として投与された全免疫抑制剤の総投与期間（重複を除く）を報告した．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209205 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	バイオマーカー： PD-L1 発現状況別及び 9p24.1 変異状況別に ORR（IRRC 判定）を算出し，95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて推定した． 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． 健康関連 QoL： EQ-5D（全般的）は全般的健康状態をコホート別に各評価時点で記述統計量を用いて要約した．EORTC-QLQ-C30 のデータをコホート別に各評価時点で記述統計量を用いて要約した．

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（CA209205 試験）



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

2.7.6.5.2 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 2.7.6.5-2 に示した.

本試験では，登録された cHL 患者 276 名中 240 名（コホート A：63 名，コホート B：80 名，コホート C：97 名）にニボルマブが投与された．大部分の被験者（195/240 名，81.3%）は治療期を継続中であった［コホート A：54/63 名（85.7%），コホート B：51/80 名（63.8%），コホート C：90/97 名（92.8%）］．治療期を終了した主な理由は「疾患進行」が 20 名，「治験薬の毒性」及び「その他」が各 10 名であった．なお，「治験薬の毒性」の内訳は，肺臓炎 2 名，肝炎 1 名，失神 1 名，異型肺炎 1 名，自己免疫性肝炎 1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名，多臓器不全 1 名，心嚢液貯留，肺炎及び胸水 1 名並びに自己免疫性腎炎 1 名であった.

表 2.7.6.5-2　治療期を終了した被験者の理由（CA209205 試験）

解析対象集団：All Enrolled and Treated Subjects

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

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

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

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.5-3 に示した.

事前に規定した最低限の観察期間（最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月）に到達したコホート B のみを有効性の解析対象とした（コホート A 及び C は事前に規定した最低限の観察期間に到達していない）. 安全性を含むその他の解析は，各コホート及び全コホート（コホート A＋B＋C）を対象に実施した.

表 2.7.6.5-3 解析対象集団

Population	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Cohort A+B+C
Enrolled subjects: All subjects who signed an ICF and were registered into the IVRS.	NA	NA	NA	276
Treated population: All subjects who received at least 1 dose of nivolumab. This is the primary population for efficacy and safety.	63	80	97	240
Response-evaluable subjects per IRRC: Subjects with (i) a BOR of CR, PR, SD, or PD, (ii) target lesion(s) assessed at baseline, and (iii) at least 1 on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.	NA	74	NA	NA
All responders per IRRC: All subjects with a BOR of CR or PR	NA	53	NA	NA
All responders per investigator: All subjects with a BOR of CR or PR	NA	58	NA	NA
PD-L1 tested subjects: All subjects who had a tumor tissue sample available for assessment of PD-L1 expression.	51	76	55	182
PD-L1 quantifiable subjects: All treated subjects with quantifiable PD-L1 expression at baseline	36	63	31	130
Outcomes research subjects: All treated subjects who have an assessment at baseline (Visit 1 assessment prior to administration of drug) and at least 1 subsequent assessment				
EORTC QLQ-C30 subjects	49	64	52	165
EQ-5D subjects	49	62	51	162
Immunogenicity subjects: All nivolumab-treated subjects with baseline and at least 1 post baseline assessment for ADA	42	73	44	159

Abbreviations: ADA = antidrug antibody; BOR = best overall response; CR = complete remission; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D = a standardized instrument for use as a measure of health outcome; ICF = informed consent form; IVRS = interactive voice response system; NA = not applicable; PD-L1 = programmed death ligand-1.

Source: Table 8.13.1-1 (immunogenicity), Table S.2.5 (enrolled), Table S.2.6 (treated), Table S.5.1B (responders), Table S.5.2B (response evaluable), Table S.10.2 (EORTC-QLQ-30), Table S.10.4 (EQ-5D), Table S.10.7 (PD-L1 evaluable), and Appendix 10.3 (PD-L1 tested)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 5.2-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.6.5-4 に，治療歴の要約を表 2.7.6.5-5 に示した．

全コホート（コホート A＋B＋C）の被験者 240 名について，年齢の中央値（最小値～最大値）は 34（18～72）歳であり，65 歳以上の被験者は 7 名（2.9%）であった．性別は男性が 141 名（58.8%），女性が 99 名（41.3%）であった．Performance Status（ECOG）は 0 が 131 名（54.6%），1 が 109 名（45.4%）であった．人種は大部分が白人（208 名，86.7%）であった．

登録時の病期は 136 名（56.7%）がⅣ期であり，初回診断時に 139 名（53.8%）が B 症状を有していた．ベースライン時に節外性病変又は骨髄浸潤を有していた被験者はそれぞれ 99 名（41.3%）及び 18 名（7.5%）であった．初回診断からニボルマブ投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 4.4（1.0～30.8）年であり，直近の移植からニボルマブ投与開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.0（0.2～19.0）年であった．

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

前治療の化学療法レジメン数（前処置を除く）の中央値（最小値～最大値）は 4（1～15）レジメンであった．

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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

表 2.7.6.5-5　治療歴の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

表 2.7.6.5-5　治療歴の要約（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

(A) Excluding preparative regimen for ASCT and prior systemic regimens with unknown therapy line

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

4）　治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.5-6 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 2.7.6.5-2 に示した．

ニボルマブを投与された被験者 240 名の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 10（1～25）回であり，コホート別ではコホート A が 11（1～24）回，コホート B が 17（3～25）回及びコホート C が 6（1～14）回であった．投与期間はすべてのコホートで中央値に到達しなかった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 29.68（2.9～75.8）mg/kg であり，コホート別ではコホート A が 31.02（3.0～73.6）mg/kg，コホート B が 50.88（9.0～75.8）mg/kg 及びコホート C が 17.99（2.9～40.9）mg/kg であった．相対用量強度は被験者の大部分（82.9%）で 90%以上であった．

表 2.7.6.5-6　治験薬の曝露及び投与状況（CA209205 試験）

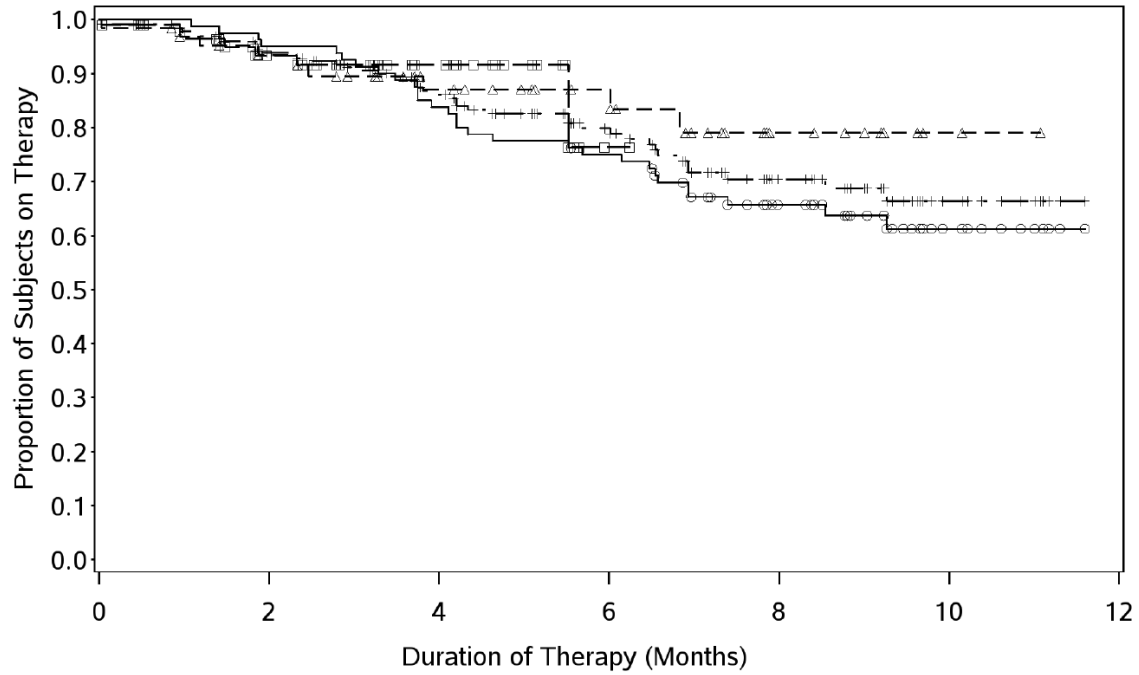
解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort A N = 63	Cohort B N = 80	Cohort C N = 97	Cohort A+B+C N = 240
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	11.1 (5.97)	16.1 (5.82)	6.4 (3.66)	10.9 (6.57)
MEDIAN (MIN - MAX)	11.0 (1 - 24)	17.0 (3 - 25)	6.0 (1 - 14)	10.0 (1 - 25)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	32.84 (17.601)	47.91 (17.295)	18.97 (10.785)	32.26 (19.487)
MEDIAN (MIN - MAX)	31.02 (3.0 - 73.6)	50.88 (9.0 - 75.8)	17.99 (2.9 - 40.9)	29.68 (2.9 - 75.8)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	1 (1.6)	0	0	1 (0.4)
90% TO < 110%	54 (85.7)	61 (76.3)	83 (85.6)	198 (82.5)
70% TO < 90%	6 (9.5)	16 (20.0)	12 (12.4)	34 (14.2)
50% TO < 70%	2 (3.2)	3 (3.8)	2 (2.1)	7 (2.9)
< 50%	0	0	0	0

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

図 2.7.6.5-2　治験薬投与期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209039 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Number of Subjects at Risk

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

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

Symbols represent censored observations.

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

2.7.6.5.3 有効性の結果

事前に規定した最低限の観察期間（最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月）に到達したコホート B のみを有効性の解析対象とした．コホート A 及び C は事前に規定した最低限の観察期間に到達していないため，これらのコホートの有効性の解析は，事前に規定した観察期間到達後に別途行い，報告書を作成することとした．

1） 全体的な有効性の要約

有効性の結果の要約を表 2.7.6.5-7 に示した．

抗腫瘍効果は，IWG criteria (2007)に基づく IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定により評価した．

主要評価項目である ORR（IRRC 判定）では，IRRC によって 80 名中 53 名が奏効と判定され，66.3%（95%信頼区間［54.8，76.4］）であった．

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

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

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

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

表 2.7.6.5-7　有効性の結果の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Efficacy Parameter	IRRC N=80	Investigator N=80
ORR[a]		
Number (%) of Responders	53 (66.3)	58 (72.5)
Exact 95% CI	54.8, 76.4	61.4, 81.9
DOR[b]		
Events[b]	11/53	9/58
Median (95% CI) (Months)[d]	7.79 (6.64, NA)	9.10 (6.74, NA)
Min, Max (Months)	0.0+, 9.5+	0.0+, 9.5+
Subjects with Ongoing response (%)	33/53 (62.3)	39/58 (67.2%)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.1-1］

表 2.7.6.5-7　有効性の結果の要約（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

Efficacy Parameter	IRRC N=80	Investigator N=80
CR Rate		
Number (%) of Responders	7 (8.8)	22 (27.5)
Exact 95% CI	3.6, 17.2	18.1, 38.6
Duration of CR		
Events[b]	1/7	1/22
Median (95% CI) Months[d]	4.63 (NA, NA)	8.74 (NA, NA)
Min, Max	0.7+, 4.6	0.0+, 8.7
PR Rate		
Number (%) of Responders	46 (57.5)	36 (45.0)
Exact 95% CI	45.9, 68.5	33.8, 56.5
Duration of PR (Months)		
Events[b]	10/46	8/36
Median (95% CI) (Months)[d]	7.79 (6.64, NA)	7.79 (6.74, 7.79)
Min, Max (Months)	0.0+, 9.5+	0.0+, 7.8
PFS[e]		
Events[b]	24/80	18/80
Median PFS (95% CI) (Months)	9.99 (8.41, NA)	10.94 (9.99, 11.56)
6-Month PFS Rate (95% CI) %	76.9 (64.9, 85.3)	82.6 (71.1, 89.8)
OS[e]		
Events	3/80	
Median OS (95% CI) (Months)	NA	
6-Month OS Rate (95% CI) %	98.7 (91.0, 99.8)	

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete remission; DOR = duration of response; FDG-PET = fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; IRRC = Independent Radiologic Review Committee; NA = not available, minimum follow-up not reached; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial remission.

[a] CR + PR as per the 2007 IWG criteria. FDG-PET scan was required for confirmation of radiographic CR, Additionally, subjects with lymphoma involvement in bone marrow at study entry required bone marrow aspirate and biopsy to confirm radiographic CR.

[b] Determined for subjects with CR or PR.

[b] Events were progression or death. For responders who did not have reported progression or death date, DOR was censored at the last tumor assessment date and is denoted by a + symbol.

[d] Median computed using Kaplan-Meier method.

[e] Median and rates computed using Kaplan-Meier method.

Source: Table S.5.1B (BOR per IRRC), Table S.5.3B (BOR per investigator), Table S.5.4B (time to response/DOR per IRRC), Table S.5.7B (PFS per IRRC), Table S.5.11B (PFS per investigator), Table S.5.10B (time to response/DOR per investigator), Table S.5.13B (OS summary), and Figure 7.5-1 (PFS per IRRC and investigator)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.1-1］

2）　客観的奏効率（ORR）

最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を表 2.7.6.5-8 に，標的病変の二方向積和の最大縮小率の waterfall plot（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を図

2.7.6.5-3 に，前治療のブレンツキシマブ ベドチンに対する最良総合効果別のニボルマブに対する最良総合効果を表 2.7.6.5-9 に示した．

IRRC 判定では，ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者 80 名中 53 名が奏効と判定され，ORR（IRRC 判定）は 66.3%（95%信頼区間［54.8，76.4］）であった．CR 率は 8.8%（95%信頼区間［3.6，17.2］），PR 率は 57.5%（95%信頼区間［45.9，68.5］）であった．最良総合効果が SD であった被験者は 18 名（22.5%）であった．

実施医療機関の医師判定では，ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者 80 名中 58 名が奏効と判定され，ORR（実施医療機関の医師判定）は 72.5%（95%信頼区間［61.4，81.9］）であった．実施医療機関の医師判定と IRRC 判定の結果は類似していた．CR 率は 27.5%（95%信頼区間［18.1，38.6］），PR 率は 45.0%（95%信頼区間［33.8，56.5］）であった．最良総合効果が SD であった被験者は 18 名（22.5%）であった．

奏効についての IRRC 判定と実施医療機関の医師判定の結果の一致率は 76.3%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 80 名中 43 名（53.8%）は，前治療のブレンツキシマブ ベドチンに対して奏効が認められなかった．この 43 名のうち，ニボルマブの投与で奏効が認められた被験者は，IRRC 判定で 31 名（72.1%），実施医療機関の医師判定で 35 名（81.4%）であった．

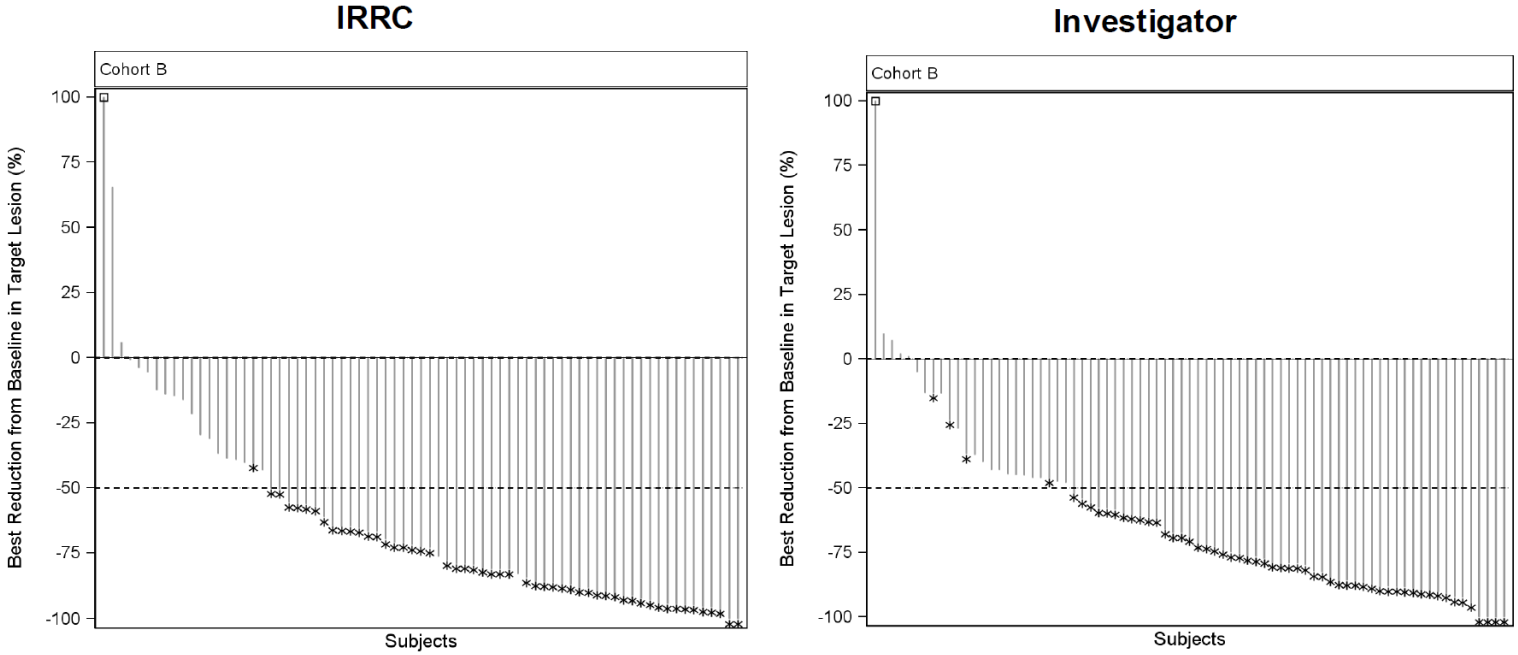
表 2.7.6.5-8　最良総合効果（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

図 2.7.6.5-3　標的病変の二方向積和の最大縮小率の waterfall plot（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Response Evaluable Subjects



Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase
Best change is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start of subsequent therapy
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria
Asterisk symbol represents responders; Square symbol represents % change truncated to 100%

Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase
Best change is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start of subsequent therapy
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria
Asterisk symbol represents responders; Square symbol represents % change truncated to 100%

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験） Figure 7.2-1］

表 2.7.6.5-9　前治療のブレンツキシマブ ベドチンに対する最良総合効果別のニボルマブに対する最良総合効果

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number of Subjects (%) Best Response to Most Recent Brentuximab (A)				
	CR N = 6	PR N = 17	SD N = 9	RELAPSE/PD N = 34	UTD/NA N = 14
BOR PER INVESTIGATOR (B)					
CR	0	4 (23.5)	4 (44.4)	12 (35.3)	2 (14.3)
PR	2 (33.3)	7 (41.2)	2 (22.2)	17 (50.0)	8 (57.1)
SD	4 (66.7)	6 (35.3)	3 (33.3)	3 (8.8)	2 (14.3)
PD	0	0	0	2 (5.9)	1 (7.1)
UTD	0	0	0	0	1 (7.1)
BOR PER IRRC (B)					
CR	0	1 (5.9)	2 (22.2)	3 (8.8)	1 (7.1)
PR	4 (66.7)	8 (47.1)	4 (44.4)	22 (64.7)	8 (57.1)
SD	2 (33.3)	7 (41.2)	1 (11.1)	5 (14.7)	3 (21.4)
PD	0	1 (5.9)	1 (11.1)	3 (8.8)	1 (7.1)
UTD	0	0	1 (11.1)	1 (2.9)	1 (7.1)

UTD: Unable to Determine. NA: Not Applicable.
(A) As documented in subject's medical record. Relapse is not an option as best response to most recent brentuximab.
(B) Per Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007).
Source: Table S.5.21B

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 7.7.2-1］

3）　奏効に至るまでの期間

奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）の中央値（最小値～最大値）は 2.10（1.6～5.7）カ月であった．奏効が認められた cHL 患者 53 名中 31 名（58.5%）では最初の評価時点（9 週目）で奏効が認められ，すべての被験者で投与開始後 6 カ月以内に奏効が認められた．CR に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 4.44（3.3～6.9）カ月，PR に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.10（1.6～5.7）カ月であった．

奏効に至るまでの期間（実施医療機関の医師判定）の中央値（最小値～最大値）は 2.17（1.6～9.1）カ月であった．奏効が認められた cHL 患者 58 名中 31 名（53.4%）は最初の評価時点（9 週目）で奏効が認められ，56 名（96.6%）では投与開始後 6 カ月以内に奏効が認められた．CR に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 4.75（1.8～8.4）カ月，PR に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.95（1.6～9.1）カ月であった．

4）　奏効期間

奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を表 2.7.6.5-10 に，標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）を図 2.7.6.5-4（奏効被験者）及び図 2.7.6.5-5（非奏効被験者）に示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間（IRRC 判定）の中央値は 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64，N.A.］）であったが，打切りとなった被験者が多かったため追跡調査により結

果は変動する可能性がある．奏効が持続していた被験者の割合は 62.3%（33/53 名）であった．奏効が認められた cHL 患者 53 名中 20 名（37.7%）では，奏効期間が 4 カ月以上であった．CR 期間の中央値は 4.63 カ月（95%信頼区間［N.A.，N.A.］）であり，CR が認められた 7 名中 5 名（71.4%）で CR が持続していた．PR 期間の中央値は 7.79 カ月（95%信頼区間［6.64，N.A.］）であり，PR が認められた 46 名中 28 名（60.9%）で PR が持続していた．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間（実施医療機関の医師判定）の中央値は 9.10 カ月（95%信頼区間［6.74，N.A.］）であったが，打切りとなった被験者が多かったため追跡調査により結果は変動する可能性がある．奏効が持続していた被験者の割合は 67.2%（39/58 名）であった．奏効が認められた cHL 患者 58 名中 21 名（36.2%）では，奏効期間が 4 カ月以上であった．CR 期間の中央値は 8.74 カ月（95%信頼区間［N.A.，N.A.］）であり，CR が認められた 22 名中 16 名（72.7%）で CR が持続していた．PR 期間の中央値は 7.79 カ月（95%信頼区間［6.74，7.79］）であり，PR が認められた 36 名中 22 名（61.1%）で PR が持続していた．

IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定のいずれにおいても新病変が出現した被験者は認められたが，新病変の出現にもかかわらず，一部の被験者では腫瘍量の持続的な減少が認められた．

表 2.7.6.5-10　奏効期間（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）
解析対象集団：All Responders

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

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

[a] Symbol + indicates a censored value

[b] Median computed using Kaplan-Meier method

[c] Subjects with BOR of CR

[d] Subjects with BOR of PR

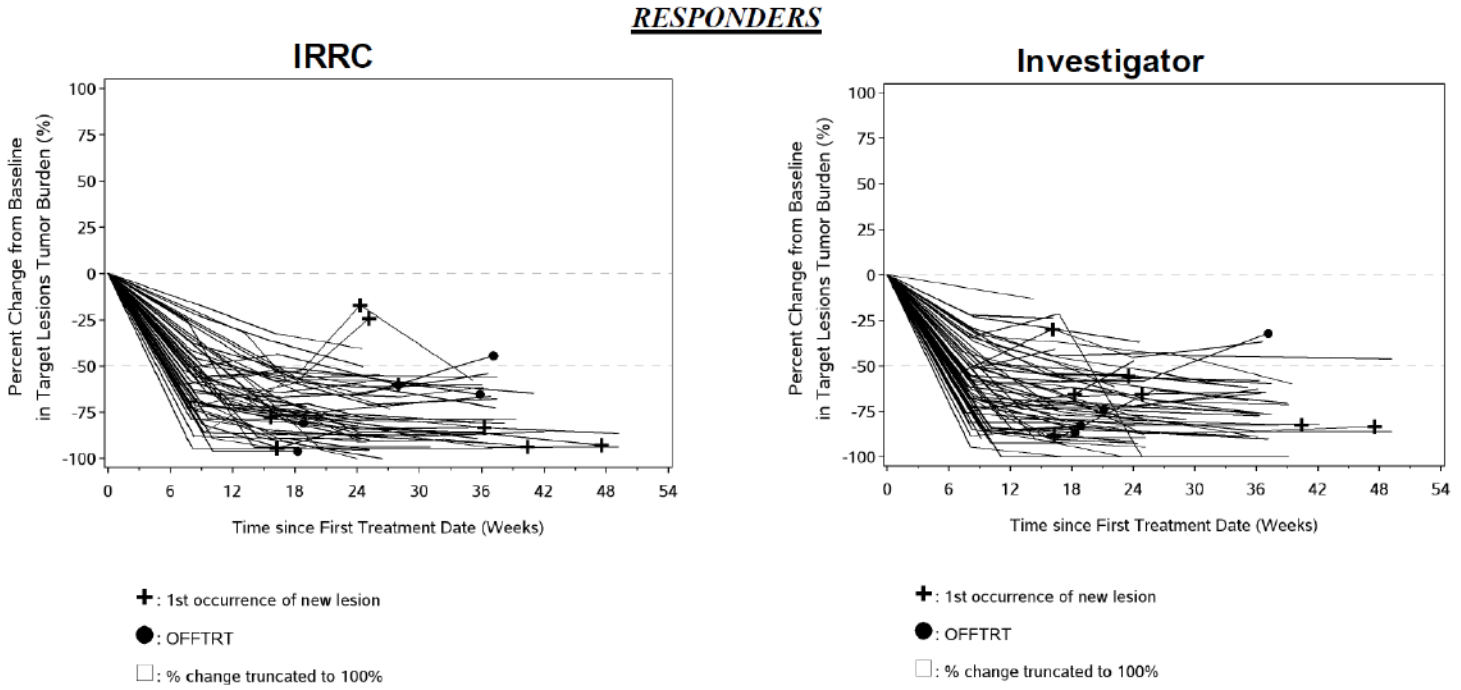
[e] Subjects with Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis, and excludes responders censored prior to 14 weeks of the clinical data cutoff date.

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

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

図 2.7.6.5-4　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（奏効被験者）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Response Evaluable Subjects



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

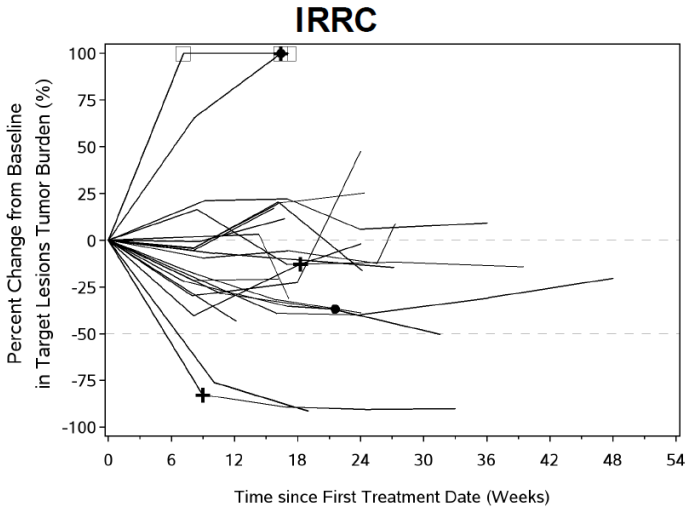
Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.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

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

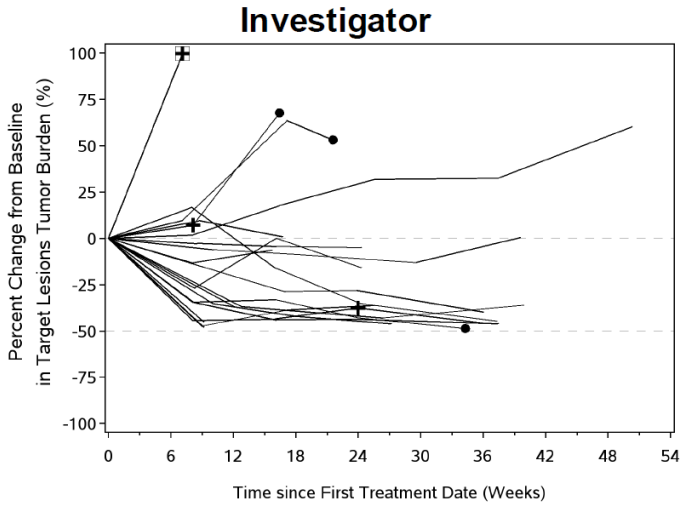
図 2.7.6.5-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）（非奏効被験者）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Response Evaluable Subjects

NON-RESPONDERS



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



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

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

5） 無増悪生存期間（PFS）

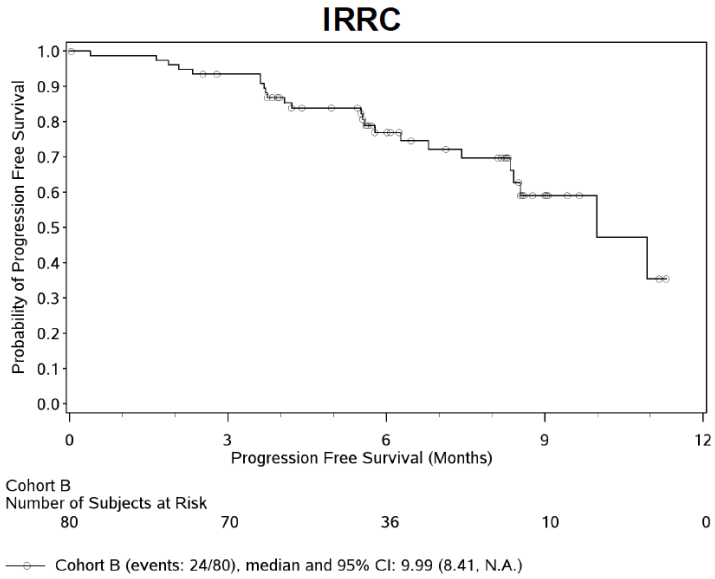
PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-6 に示した.

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

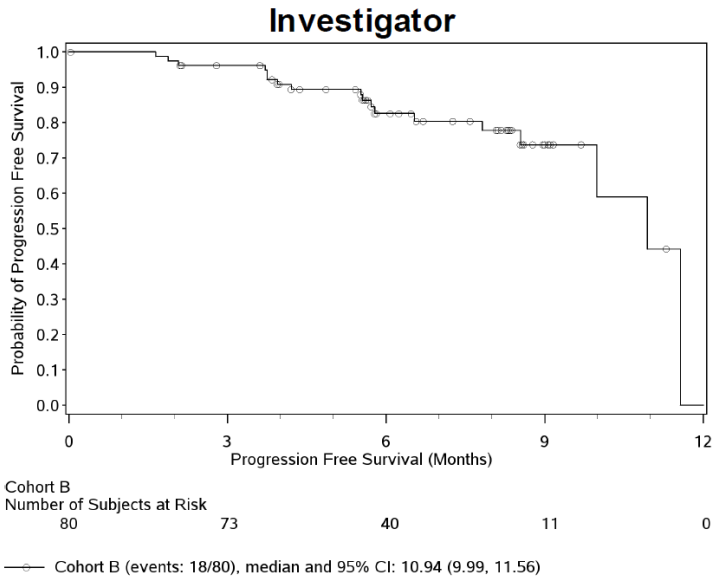
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は 10.94 カ月（95%信頼区間［9.99，11.56］）であり，6 カ月時点の無増悪生存率は 82.6%（95%信頼区間［71.1，89.8］）であった.

図 2.7.6.5-6　PFS（IRRC 判定及び実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.



Symbols represent censored observations.

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

6） 全生存期間（OS）

OS を表 2.7.6.5-11 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-7 に示した．

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

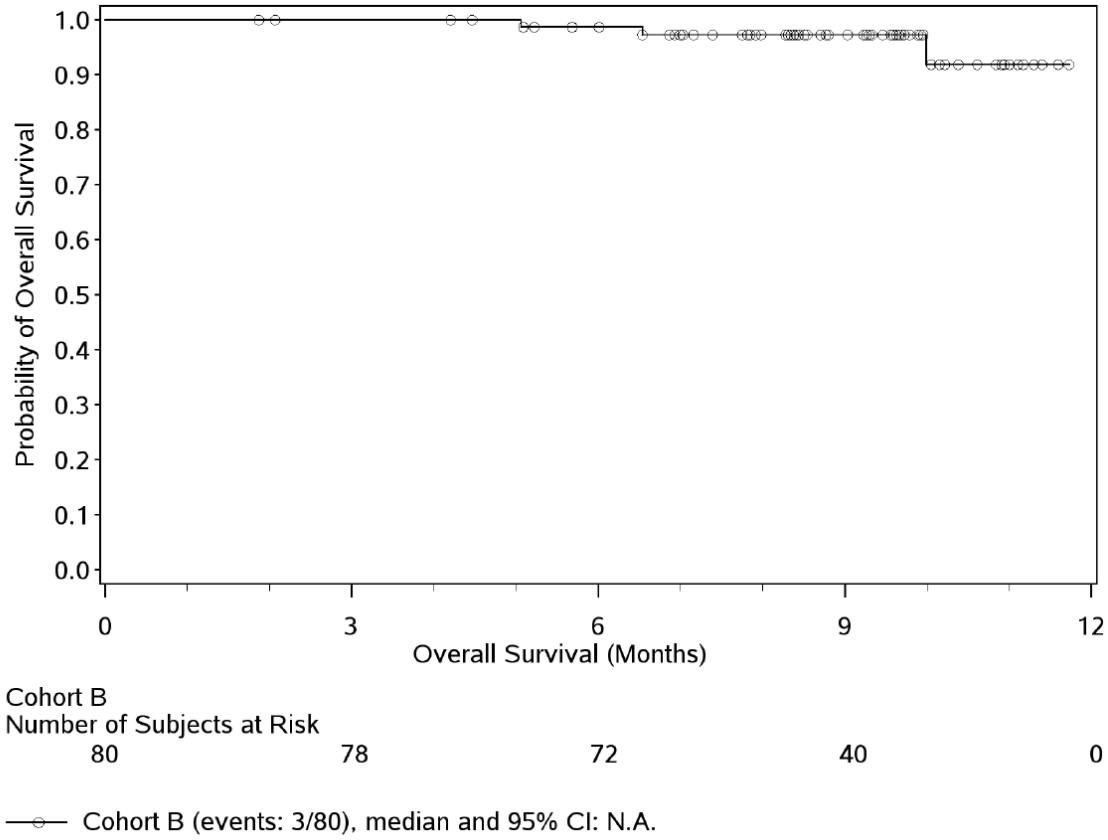
表 2.7.6.5-11 OS（CA209205 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

図 2.7.6.5-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.

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

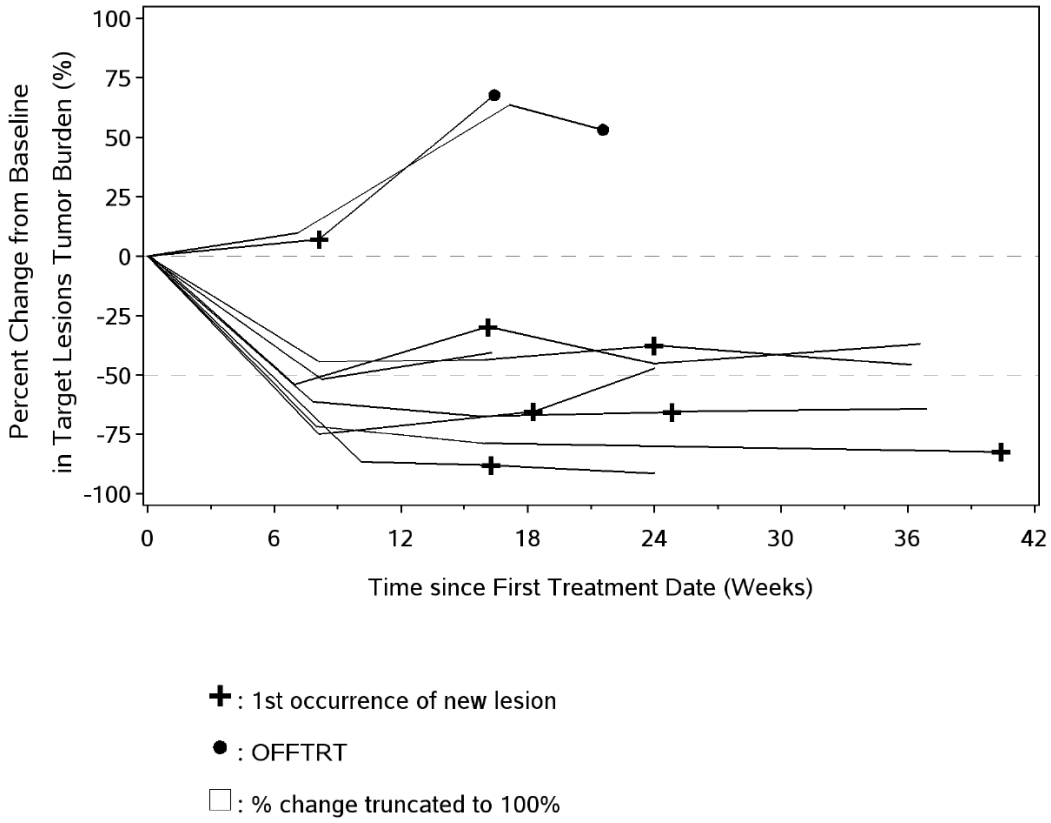
7） 進行後の継続投与

進行後も継続投与された被験者での標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）を図 2.7.6.5-8 に示した．

コホート B で治験薬を投与された被験者 80 名のうち，9 名は進行後も投与が継続された．投与を継続された 9 名のうち，6 名は比較的安定した標的病変の縮小が認められ，6 名中 5 名は新病変の出現後も腫瘍量の減少が認められた．進行後の投与回数の最小値は 1 回，最大値は 14 回であった．進行後の投与期間の最小値は 0.5 カ月，最大値は 6.4+カ月であった．

図 2.7.6.5-8 進行後も継続投与された被験者での標的病変の二方向積和の変化率の推移（実施医療機関の医師判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：Response Evaluable Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression



Response Evaluable: Subjects with i) a BOR of CR, PR, SD or PD, ii) target lesion(s) assessed at baseline, and iii) at least one on-study timepoint with all baseline target lesion(s) assessed.
Horizontal reference line indicates the 50% reduction consistent with a response per revised 2007 IWG criteria.
Assessments are per Investigator using 2007 IWG criteria.
Subjects treated beyond progression are defined as subjects whose last available dose date is after the date of initial progression per 2007 IWG based on investigator assessment.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Figure 7.7.3-1］

8） PD-L1 発現状況別及び 9p24.1 変異状況別の有効性

コホート B における PD-L1 発現状況別及び 9p24.1 変異状況別の有効性の結果を以下に示す.

（1） PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）

ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）を表 2.7.6.5-12 に示した.

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

PD-L1 陽性の被験者 57 名の ORR は 66.7%（38/57 名，95%信頼区間［52.9，78.6］）であり，CR が 4 名，PR が 34 名であった．PD-L1 陰性の被験者 6 名の ORR は 83.3%（5/6 名，95%信頼区間［35.9，99.6］）であり，CR の被験者は認められず，PR が 5 名であった．PD-L1 判定不能の被験者 17 名の ORR は 58.8%（10/17 名，95%信頼区間［32.9，81.6］）であり，CR が 3 名，PR が 7 名であった．以上の結果より，PD-L1 の発現状況にかかわらず，ニボルマブの有効性が示唆された.

表 2.7.6.5-12　ベースライン時の PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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

（2）　9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）

ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）を表 2.7.6.5-13 に示した．

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

表 2.7.6.5-13　ベースライン時の 9p24.1 変異状況別の ORR（IRRC 判定）（CA209205 試験）

解析対象集団：9p24.1 Quantifiable Subjects

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

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

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

Responders = CR+PR

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

Source: Table S.10.11B

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

2.7.6.5.4　　安全性の結果

安全性の主要解析対象集団は治験薬を投与されたすべての被験者（計 240 名，コホート A：63 名，コホート B：80 名，コホート C：97 名）とした．ただし，データベースロック時点では，観察期間の中央値はコホート B（8.92 カ月）と比べてコホート A（5.09 カ月）及び C（2.83 カ月）で短く，コホート A 及び C では事前に規定した観察期間到達後に別途報告書を作成することとした．

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 2.7.6.5-14 に示した．

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

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

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

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

表 2.7.6.5-14　有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort A (N = 63)	Cohort B (N = 80)	Cohort C (N = 97)	Cohort A+B+C (N = 240)
Deaths				
Within 30 days of last dose	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (2.1)	4 (1.7)
Within 100 days of last dose	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (3.1)	5 (2.1)
Due to Study Drug Toxicity	1 (1.6)[a]	0	0	1 (0.4)[a]
SAEs				
All SAEs (all-causality)	5 (7.9)	20 (25.0)	22 (22.7)	47 (19.6)
Grade 3-4	2 (3.2)	10 (12.5)	14 (14.4)	26 (10.8)
Drug-related SAEs	4 (6.3)	5 (6.3)	14 (14.4)	23 (9.6)
Grade 3-4	1 (1.6)	0	6 (6.2)	7 (2.9)
Any grade, most frequent (≥ 2 subjects in Cohort A+B+C)				
注入に伴う反応	1 (1.6)	2 (2.5)	2 (2.1)	5 (2.1)
肺臓炎	1 (1.6)	0	2 (2.1)	3 (1.3)
胸水	0	0	2 (2.1)	2 (0.8)
発熱	0	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (0.8)
AEs leading to discontinuation				
All AEs leading to discontinuation (all-causality)	3 (4.8)	3 (3.8)	3 (3.1)	9 (3.8)
Grade 3-4	2 (3.2)	2 (2.5)	1 (1.0)	5 (2.1)
Drug-related AEs leading to discontinuation	3 (4.8)	3 (3.8)	3 (3.1)	9 (3.8)
Grade 3-4	2 (3.2)	2 (2.5)	1 (1.0)	5 (2.1)
AEs				
All AEs (all-causality)	61 (96.8)	79 (98.8)	83 (85.6)	223 (92.9)
Grade 3-4	9 (14.3)	32 (40.0)	25 (25.8)	66 (27.5)
Any grade, most frequent (≥ 20% of subjects in any cohort)				
疲労	18 (28.6)	29 (36.3)	15 (15.5)	62 (25.8)
発熱	12 (19.0)	25 (31.3)	16 (16.5)	53 (22.1)
下痢	17 (27.0)	21 (26.3)	12 (12.4)	50 (20.8)
咳嗽	13 (20.6)	22 (27.5)	6 (6.2)	41 (17.1)
悪心	9 (14.3)	19 (23.8)	10 (10.3)	38 (15.8)
そう痒症	9 (14.3)	18 (22.5)	8 (8.2)	35 (14.6)
注入に伴う反応	5 (7.9)	16 (20.0)	10 (10.3)	31 (12.9)
発疹	7 (11.1)	17 (21.3)	5 (5.2)	29 (12.1)
上気道感染	6 (9.5)	19 (23.8)	4 (4.1)	29 (12.1)
鼻咽頭炎	7 (11.1)	16 (20.0)	4 (4.1)	27 (11.3)
関節痛	5 (7.9)	17 (21.3)	4 (4.1)	26 (10.8)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.1-1］

表 2.7.6.5-14　有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）（続き）

	Cohort A (N = 63)	Cohort B (N = 80)	Cohort C (N = 97)	Cohort A+B+C (N = 240)
Drug-related AEs	42 (66.7)	72 (90.0)	55 (56.7)	169 (70.4)
Grade 3-4	6 (9.5)	20 (25.0)	11 (11.3)	37 (15.4)
Most frequent (≥ 2 subjects in any cohort)				
リパーゼ増加	0	4 (5.0)	2 (2.1)	6 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	2 (2.5)	1 (1.0)	4 (1.7)
アミラーゼ増加	1 (1.6)	2 (2.5)	1 (1.0)	4 (1.7)
好中球減少症	0	4 (5.0)	0	4 (1.7)
腹痛	0	2 (2.5)	0	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.5)	0	2 (0.8)
好中球数減少	0	2 (2.5)	0	2 (0.8)
肺炎	0	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (0.8)
発疹	0	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (0.8)
失神	1 (1.6)	1 (1.3)	0	2 (0.8)
Any grade, most frequent (> 10% of subjects in any cohort)				
疲労	12 (19.0)	20 (25.0)	7 (7.2)	39 (16.3)
注入に伴う反応	5 (7.9)	16 (20.0)	10 (10.3)	31 (12.9)
下痢	10 (15.9)	8 (10.0)	8 (8.2)	26 (10.8)
悪心	8 (12.7)	10 (12.5)	8 (8.2)	26 (10.8)
発疹	6 (9.5)	13 (16.3)	4 (4.1)	23 (9.6)
発熱	4 (6.3)	11 (13.8)	6 (6.2)	21 (8.8)
そう痒症	7 (11.1)	8 (10.0)	5 (5.2)	20 (8.3)
関節痛	3 (4.8)	11 (13.8)	2 (2.1)	16 (6.7)
頭痛	7 (11.1)	2 (2.5)	5 (5.2)	14 (5.8)

Note: MedDRA Version: 18.0, CTC Version 4.0.
Note: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
[a] A Grade 5 SAE of atypical pneumonia considered related to study drug by the investigator was reported (Table S.6.63) that was changed by the investigator to unrelated post-DBL (see narrative for Subject CA209205-44-221 in Table S.6).
Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
Source: Table 8.3.1-1 (SAEs), Table 8.3.2-1 (drug-related SAEs), Table 8.4.1-1 (AEs leading to discontinuation), Table 8.4.2-1 (drug-related AEs leading to discontinuation),Table 8.5.1-1 (all-causality AEs), Table S.6.65AC (Deaths), Table S.6.65BT (Deaths), Table S.6.69AC (SAEs), Table S.6.71AC (drug-related SAEs), Table S.6.91AC (AEs leading to discontinuation), Table S.6.93AC (drug-related AEs leading to discontinuation), Table S.6.2AC (all-causality AEs), Table S.6.4AC (drug-related AEs), Table S.6.4BT (drug-related AEs)
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 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

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-15 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，疲労 25.8%（62/240 名），発熱 22.1%（53/240 名）及び下痢 20.8%（50/240 名）であった．発現頻度が 1%以上の Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 3.8%（9/240 名），貧血及び好中球減少症が各 2.1%（5/240 名），肺炎，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアミラーゼ増加が各 4/240 名（1.7%）並びに血小板数減少，発疹及び悪性新生物進行が各 1.3%（3/240 名）であった.

コホート B において，比較的発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，疲労 36.3%（29/80 名），発熱 31.3%（25/80 名），咳嗽 27.5%（22/80 名），下痢 26.3%（21/80 名），悪心及び上気道感染が各 23.8%（19/80 名），そう痒症 22.5%（18/80 名），関節痛及び発疹が各 21.3%（17/80 名）並びに鼻咽頭炎及び注入に伴う反応が各 20.0%（16/80 名）であった．発現頻度が 2%以上の Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 6.3%（5/80 名），好中球減少症 5.0%（4/80 名）並びに腹痛，肺炎，肺感染，呼吸困難，発疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，貧血，白血球減少症及び悪性新生物進行が各 2.5%（2/80 名）であった．

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

表 2.7.6.5-15　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて判定し，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.4BT を改変］

b） 副作用の項目別発現頻度

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-15 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，疲労 16.3%（39/240 名）であった．発現頻度が 1%以上の Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 2.5%（6/240 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加及び好中球減少症が各 1.7%（4/240 名）であった．

コホート B において，比較的発現頻度が高かった副作用（15%以上）は，疲労 25.0%（20/80 名），注入に伴う反応 20.0%（16/80 名）及び発疹 16.3%（13/80 名）であった．発現頻度が 2%以上の Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加及び好中球減少症が各 5.0%（4/80 名）並びに腹痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各 2.5%（2/80 名）であった．

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

死亡した被験者の内訳を表 2.7.6.5-16 に示した．

cHL 患者全体で，治験薬の初回投与後に死亡した被験者は 240 名中 7 名（2.9%）認められ，その死亡理由は，疾患進行が 4 名（1.7%），治験薬の毒性（異型肺炎），不明（追跡不能）及びその他（多臓器不全）が各 1 名（0.4%）であった．なお，治験薬の毒性による死亡 1 名で報告された異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

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

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

表 2.7.6.5-16　死亡（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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

（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

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-17 に示した．

cHL 患者全体で，重篤な有害事象は 240 名中 47 名（19.6%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，注入に伴う反応 5 名（2.1%），肺炎，胸水及び発熱が各 4 名（1.7%），肺臓炎及び悪性新生物進行が各 3 名（1.3%）並びに髄膜炎，パラインフルエンザウイルス感染，呼吸困難，不整脈，心嚢液貯留，痙攣発作及び発疹が各 2 名（0.8%）であった．Grade 3-4 の重篤な有害事象は 240 名中 26 名（10.8%）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な有害事象は，肺炎及び悪性新生物進行が各 3 名（1.3%）並びに心嚢液貯留及び発疹が各 2 名（0.8%）であった．Grade 5 の重篤な有害事象は 240 名中 3 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の重篤な有害事象は多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1 名（0.4%）であった．なお，多臓器不全及び異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

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

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

b） 重篤な副作用の Grade 別発現頻度

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-17 に示した．

cHL 患者全体で，重篤な副作用は 240 名中 23 名（9.6%）に認められた．認められた重篤な副作用は，注入に伴う反応 5 名（2.1%），肺臓炎 3 名（1.3%），胸水及び発熱が各 2 名（0.8%）並びに肺炎，髄膜炎，異型肺炎，腎盂腎炎，呼吸困難，多臓器不全，心嚢液貯留，腹痛，下痢，悪心，膵炎，嘔吐，耐糖能障害，痙攣発作，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 名（0.4%）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は 240 名中 7 名（2.9%）に認められた．認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，下痢，耐糖能障害，注入に伴う反応，心嚢液貯留，肺炎，腎盂腎炎及び発疹が各 1 名（0.4%）であった．Grade 5 の重篤な副作用は 240 名中 3 名（1.3%）に認められた．認められた Grade 5 の重篤な副作用は，多臓器不全，異型肺炎及び呼吸困難が各 1 名（0.4%）であった．なお，多臓器不全及び異型肺炎はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

コホート B で，重篤な副作用は 80 名中 5 名（6.3%）に認められた．認められた重篤な副作用は，注入に伴う反応 2 名（2.5%）並びに髄膜炎，発熱及び多臓器不全が各 1 名（1.3%）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は認められなかった．Grade 5 の重篤な副作用は多臓器不全が 80 名中 1 名（1.3%）に認められた．なお，多臓器不全はデータベースロック時点以降に治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしに変更された．

（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及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-18 に示した．

cHL 患者全体で，投与中止に至った有害事象は 240 名中 9 名（3.8%）に認められた．これらの事象はいずれも副作用と判断された．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象は 240 名中 5 名（2.1%）に認められた．Grade 5 の投与中止に至った有害事象は 240 名中 2 名（0.8%）に認められ，その内訳は異型肺炎及び多臓器不全が各 1 名（0.4%）であった．

コホート B で，投与中止に至った有害事象は 80 名中 3 名（3.8%）に認められた．これらの事象はいずれも副作用と判断された．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象は 80 名中 2 名（2.5%）に認められた．Grade 5 の投与中止に至った有害事象は多臓器不全が 80 名中 1 名（1.3%）に認められた．

表 2.7.6.5-18　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

表 2.7.6.5-18　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

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

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

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 2.7.6.5-19 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（15%以上）は，皮膚毒性（26.3%），胃腸毒性（20.8%）及び過敏症／注入反応（15.4%）であった．留意すべき有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．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（17.9%），過敏症／注入反応（14.6%）及び胃腸毒性（10.8%）であった．発現頻度が高かった Grade 3-4 の留意すべき副作用のカテゴリー（1%以上）は，肝毒性（2.5%）及び皮膚毒性（1.3%）であった.

コホート B 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（15%以上）は，皮膚毒性（41.3%），胃腸毒性（26.3%），過敏症／注入反応（21.3%）及び内分泌障害（17.5%）であった．留意すべき有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．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（26.3%），過敏症／注入反応（21.3%），内分泌障害（13.8%）及び胃腸毒性（10.0%）であった．発現頻度が高かった Grade 3-4 の留意すべき副作用のカテゴリー（1%以上）は，肝毒性（3.8%）及び皮膚毒性（2.5%）であった.

留意すべき有害事象は全体的に診療ガイドラインで推奨された検査及び処置により管理可能であり，免疫抑制剤（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療により回復した．留意すべき副作用（肝毒性）のためミコフェノール酸による治療を受けたコホート C の 1 名を除き，留意すべき副作用の治療のために用いられた免疫抑制剤は，いずれのコホートでも副腎皮質ステロイドの全身又は局所投与であった．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，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．

表 2.7.6.5-19　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B N = 80			Cohort A+B+C N = 240		
Select AE Category (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ENDOCRINE						
ALL-CAUSALITY	14 (17.5)	0	0	28 (11.7)	0	0
DRUG-RELATED	11 (13.8)	0	0	21 (8.8)	0	0
GASTROINTESTINAL						
ALL-CAUSALITY	21 (26.3)	0	0	50 (20.8)	1 (0.4)	0
DRUG-RELATED	8 (10.0)	0	0	26 (10.8)	1 (0.4)	0
HEPATIC						
ALL-CAUSALITY	8 (10.0)	4 (5.0)	0	22 (9.2)	9 (3.8)	0
DRUG-RELATED	7 (8.8)	3 (3.8)	0	14 (5.8)	6 (2.5)	0
PULMONARY						
ALL-CAUSALITY	1 (1.3)	0	0	7 (2.9)	1 (0.4)	0
DRUG-RELATED	1 (1.3)	0	0	6 (2.5)	0	0
RENAL						
ALL-CAUSALITY	4 (5.0)	0	0	8 (3.3)	1 (0.4)	0
DRUG-RELATED	2 (2.5)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0
SKIN						
ALL-CAUSALITY	33 (41.3)	3 (3.8)	0	63 (26.3)	4 (1.7)	0
DRUG-RELATED	21 (26.3)	2 (2.5)	0	43 (17.9)	3 (1.3)	0
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION						
ALL-CAUSALITY	17 (21.3)	0	0	37 (15.4)	2 (0.8)	0
DRUG-RELATED	17 (21.3)	0	0	35 (14.6)	2 (0.8)	0

	Cohort A N = 63			Cohort C N = 97		
Select AE Category (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ENDOCRINE						
ALL-CAUSALITY	9 (14.3)	0	0	5 (5.2)	0	0
DRUG-RELATED	6 (9.5)	0	0	4 (4.1)	0	0
GASTROINTESTINAL						
ALL-CAUSALITY	17 (27.0)	1 (1.6)	0	12 (12.4)	0	0
DRUG-RELATED	10 (15.9)	1 (1.6)	0	8 (8.2)	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7-1］

表 2.7.6.5-19　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209205 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort A N = 63			Cohort C N = 97		
Select AE Category (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
HEPATIC						
ALL-CAUSALITY	3 (4.8)	1 (1.6)	0	11 (11.3)	4 (4.1)	0
DRUG-RELATED	2 (3.2)	1 (1.6)	0	5 (5.2)	2 (2.1)	0
PULMONARY						
ALL-CAUSALITY	1 (1.6)	0	0	5 (5.2)	1 (1.0)	0
DRUG-RELATED	1 (1.6)	0	0	4 (4.1)	0	0
RENAL						
ALL-CAUSALITY	2 (3.2)	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	0
DRUG-RELATED	1 (1.6)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
SKIN						
ALL-CAUSALITY	16 (25.4)	0	0	14 (14.4)	1 (1.0)	0
DRUG-RELATED	13 (20.6)	0	0	9 (9.3)	1 (1.0)	0
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION						
ALL-CAUSALITY	8 (12.7)	1 (1.6)	0	12 (12.4)	1 (1.0)	0
DRUG-RELATED	7 (11.1)	1 (1.6)	0	11 (11.3)	1 (1.0)	0

MedDRA Version: 18.0
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
Sorting is done by decreasing order based on the 'any grade' frequency on all treated subjects from cohorts A, B and C.

Source: Cohort B and Cohort A+B+C: Table S.6.9BT (all-causality AEs), Table S.6.11BT (drug-related AEs), Table S.6.13BT (all-causality endocrine AEs), and Table S.6.15BT (drug-related endocrine AEs); Cohort A and Cohort C: Table S.6.9AC (all-causality AEs), Table S.6.11AC (drug-related AEs), Table S.6.13AC (all-causality endocrine AEs), and Table S.6.15AC (drug-related endocrine AEs)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.7-1］

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，発現頻度が高かった免疫介在性の有害事象（2%以上）は，甲状腺機能低下症／甲状腺炎（8.8%），発疹（4.6%），過敏症（3.3%）及び肝炎（2.5%）であった．免疫介在性の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，発現頻度が 1%以上の Grade 3 の免疫介在性の有害事象は肝炎（1.7%）のみで，Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった．免疫介在性の有害事象の発現までの期間の中央値は，いずれのカテゴリーでもニボルマブの初回投与後 20 週未満であった．

コホート B で，発現頻度が高かった免疫介在性の有害事象（2%以上）は，甲状腺機能低下症／甲状腺炎（13.8%），発疹（11.3%）及び過敏症（6.3%）であった．免疫介在性の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，発現頻度が 1%以上の Grade 3 の免疫介在性の有害事象は肝炎及び発疹（各 2.5%）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，免疫抑制剤（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療により回復した．内分泌障害の免疫介在性の有害事象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［治験薬の毒性（異型肺炎）1 名，不明（追跡不能）1 名及びその他（多臓器不全）1 名］の詳細を2.7.6.6.21） 死亡の叙述（CA209205 試験）に記載した．

b） その他の重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象は 47 名に発現した．重篤な副作用を発現した 23 名のうち，疾患進行以外の理由で死亡した 3 名を除く 20 名の詳細を2.7.6.6.22） その他の重篤な有害事象の叙述（CA209205 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

（1） 血液学的検査

cHL 患者全体で，治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日以内に実施された血液学的検査で認められた異常値は，主に Grade 1 又は 2 であった．発現頻度が 5%以上であった Grade 3-4 の血液学的検査の異常値は，リンパ球数減少（Grade 3 が 12.1%，Grade 4 が 1.3%）であった．

コホート B で，治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日以内に実施された血液学的検査で認められた異常値は，主に Grade 1 又は 2 であった．発現頻度が 5%以上であった Grade 3-4 の血液学的検査の異常値は，リンパ球数減少（Grade 3 が 18.8%）及び好中球数の減少（Grade 3 が 3.8%，Grade 4 が 2.5%）であった．

血液学的検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.6.5-20（コホート A＋B＋C）及び表 2.7.6.5-21（コホート B）に示した．

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

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

表 2.7.6.5-20　血液学的検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 240 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	46 (59.0)	30 (38.5)	1 (1.3)	0	N.A.	1 (1.3)	78
	GRADE 1	6 (5.4)	87 (78.4)	15 (13.5)	2 (1.8)	N.A.	1 (0.9)	111
	GRADE 2	0	9 (21.4)	29 (69.0)	4 (9.5)	N.A.	0	42
	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	4 (50.0)	1 (12.5)	0	N.A.	3 (37.5)	8
PLATELET COUNT	GRADE 0	136 (73.1)	41 (22.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	186
	GRADE 1	1 (2.4)	27 (65.9)	11 (26.8)	2 (4.9)	0	0	41
	GRADE 2	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	4
	GRADE 3	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	4 (50.0)	8
LEUKOCYTES	GRADE 0	148 (69.8)	44 (20.8)	15 (7.1)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	212
	GRADE 1	2 (13.3)	5 (33.3)	6 (40.0)	2 (13.3)	0	0	15
	GRADE 2	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	4
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (12.5)	3 (37.5)	0	0	0	4 (50.0)	8
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	62 (68.1)	23 (25.3)	5 (5.5)	0	0	1 (1.1)	91
	GRADE 1	18 (27.3)	39 (59.1)	5 (7.6)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	66
	GRADE 2	5 (10.9)	11 (23.9)	18 (39.1)	11 (23.9)	0	1 (2.2)	46
	GRADE 3	1 (4.2)	3 (12.5)	7 (29.2)	11 (45.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	24
	GRADE 4	0	0	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0	5
	NOT REPORTED	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	5 (62.5)	8
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	163 (75.1)	31 (14.3)	17 (7.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	217
	GRADE 1	2 (16.7)	0	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	12
	GRADE 2	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1
	GRADE 3	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (25.0)	0	0	0	0	6 (75.0)	8

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.
N.A.: not applicable
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.1-1］

表 2.7.6.5-21　血液学的検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート B）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 80 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	15 (50.0)	14 (46.7)	1 (3.3)	0	N.A.	0	30
	GRADE 1	3 (8.3)	28 (77.8)	5 (13.9)	0	N.A.	0	36
	GRADE 2	0	2 (15.4)	10 (76.9)	1 (7.7)	N.A.	0	13
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	N.A.	0	1
PLATELET COUNT	GRADE 0	43 (71.7)	15 (25.0)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	60
	GRADE 1	0	11 (64.7)	4 (23.5)	2 (11.8)	0	0	17
	GRADE 2	0	0	2 (100.0)	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
LEUKOCYTES	GRADE 0	47 (67.1)	14 (20.0)	8 (11.4)	1 (1.4)	0	0	70
	GRADE 1	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	6
	GRADE 2	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	15 (51.7)	12 (41.4)	2 (6.9)	0	0	0	29
	GRADE 1	6 (26.1)	11 (47.8)	4 (17.4)	2 (8.7)	0	0	23
	GRADE 2	1 (6.7)	2 (13.3)	8 (53.3)	4 (26.7)	0	0	15
	GRADE 3	0	1 (9.1)	2 (18.2)	8 (72.7)	0	0	11
	GRADE 4	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	47 (68.1)	12 (17.4)	8 (11.6)	2 (2.9)	0	0	69
	GRADE 1	1 (12.5)	0	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	8
	GRADE 2	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1
	GRADE 3	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.
N.A. = not applicable
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 1.1.1-1］

（2） 血液生化学検査

a） 肝機能検査

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．発現頻度が 2%以上であった 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の増加（Grade 3 が 4.3%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加（Grade 3 が 2.2%）であった．Grade 4 の肝機能検査の異常値は認められなかった．

コホート B 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．発現頻度が 2%以上であった Grade 3 の肝機能検査の異常値は，アルカリホスファターゼの増加（Grade 3 が 6.3%），AST の増加（Grade 3 が 3.8%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（Grade 3 が 2.5%）であった．Grade 4 の肝機能検査の異常値，Grade 3-4 の総ビリルビンの増加は認められなかった．

肝機能検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.6.5-22（コホート A＋B＋C）及び表 2.7.6.5-23（コホート B）に示した．

cHL 患者全体で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，アルカリホスファターゼ増加（Grade 0→3：1 名，Grade 1→3：1 名），AST 増加（Grade 0→3：3 名，Grade 1→3：2 名）及び ALT 増加（Grade 0→3：3 名）であった．

コホート B で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，アルカリホスファターゼ増加（Grade 0→3：1 名，Grade 1→3：1 名），AST 増加（Grade 0→3：2 名，Grade 1→3：1 名）及び ALT 増加（Grade 0→3：2 名）であった．

肝機能検査異常の発現頻度を表 2.7.6.5-24 に示した．

cHL 患者全体で，ALT 又は AST が＞3xULN の増加かつ治験薬投与後 1 日以内での総ビリルビンが＞2xULN の被験者は 2 名（0.9%），ALT 又は AST が＞3xULN の増加かつ最終投与後 30 日以内での総ビリルビンが＞2xULN の被験者は 2 名（0.9%）認められた．コホート B では，これらの基準に該当する被験者は認められなかった．

表 2.7.6.5-22　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 240 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	122 (80.3)	28 (18.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	152
	GRADE 1	12 (17.9)	47 (70.1)	4 (6.0)	1 (1.5)	0	3 (4.5)	67
	GRADE 2	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	6
	GRADE 3	0	0	2 (25.0)	6 (75.0)	0	0	8
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (28.6)	0	0	0	0	5 (71.4)	7
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	164 (76.6)	42 (19.6)	3 (1.4)	3 (1.4)	0	2 (0.9)	214
	GRADE 1	2 (11.8)	10 (58.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	1 (5.9)	17
	GRADE 2	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	3 (37.5)	0	0	0	0	5 (62.5)	8
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	154 (74.8)	43 (20.9)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	206
	GRADE 1	6 (24.0)	15 (60.0)	4 (16.0)	0	0	0	25
	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	3 (37.5)	0	0	0	0	5 (62.5)	8
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	203 (90.6)	13 (5.8)	6 (2.7)	0	0	2 (0.9)	224
	GRADE 1	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	6
	GRADE 2	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	3 (37.5)	0	0	0	0	5 (62.5)	8

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.1-1］

表 2.7.6.5-23　肝機能検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート B）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 80 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	40 (76.9)	11 (21.2)	0	1 (1.9)	0	0	52
	GRADE 1	4 (17.4)	15 (65.2)	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	23
	GRADE 2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	3 (100.0)	0	0	3
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	47 (64.4)	23 (31.5)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	73
	GRADE 1	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	6
	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	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	53 (74.6)	15 (21.1)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	71
	GRADE 1	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	0	0	0	8
	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	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	69 (88.5)	7 (9.0)	2 (2.6)	0	0	0	78
	GRADE 1	0	0	1 (100.0)	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	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.1-3］

表 2.7.6.5-24　肝機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Cohort B N = 80	Cohort A+B+C N = 240
	N = 80	N = 232
ALT OR AST > 3XULN	6 (7.5)	15 (6.5)
ALT OR AST > 5XULN	3 (3.8)	6 (2.6)
ALT OR AST > 10XULN	2 (2.5)	2 (0.9)
ALT OR AST > 20XULN	0	0
	N = 80	N = 232
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	2 (2.5)	5 (2.2)
	N = 80	N = 232
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	0	2 (0.9)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	0	2 (0.9)

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 30 days of last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.1-2］

b） 腎機能検査

クレアチニンのベースラインからの変動の要約を表 2.7.6.5-25（コホート A＋B＋C）及び表 2.7.6.5-26（コホート B）に示した.

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

表 2.7.6.5-25　クレアチニンのベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート A＋B＋C）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 240 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
CREATININE	GRADE 0	190 (87.6)	23 (10.6)	1 (0.5)	0	0	3 (1.4)	217
	GRADE 1	2 (13.3)	11 (73.3)	2 (13.3)	0	0	0	15
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (28.6)	0	0	0	0	5 (71.4)	7

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.2-1］

表 2.7.6.5-26　クレアチニンのベースラインからの変動の要約（国際単位）（コホート B）（CA209205 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		N = 80 Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	NOT REPORTED	Total
CREATININE	GRADE 0	62 (82.7)	13 (17.3)	0	0	0	0	75
	GRADE 1	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0	0	5
	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 30 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.3-SI

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CA209205 試験）Table 8.11.2.2-2］

c） 甲状腺機能検査

甲状腺機能検査異常の発現頻度を表 2.7.6.5-27 に示した.

cHL 患者全体及びコホート B のいずれでも，大部分（cHL 患者全体：61.5%，コホート B：64.4%）の被験者のベースライン時及び治験期間中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）は基準範囲内であった.

表 2.7.6.5-27　甲状腺機能検査異常の発現頻度（国際単位）（CA209205 試験）

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

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

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

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

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．

5） 免疫原性

免疫原性の評価では，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はコホートBで1名（0.6%）認められた．当該被験者はpersistent positiveではなく，中和抗体は陰性であり，抗体価の最大値は4であった．過敏症／注入反応が認められた26名は，いずれも抗薬物抗体は陰性であった．

2.7.6.5.5 健康関連 QoL の結果

1） がん特異的 QoL - EORTC-QLQ-C30

cHL患者全体では，ベースライン時の質問票調査の実施率は92.5%であり，ベースラインから投与開始33週目まで治験に継続参加していた被験者の各来院時の実施率は80%超を維持した．投与開始33週目より後は，解析対象の被験者数が少なく結果の解釈が困難であった．EORTC-QLQ-C30の機能尺度スコアは投与開始33週目まで比較的安定した時間的推移を示し，機能尺度及び症状尺度は改善傾向が認められた．臨床的に意義のある改善（ベースラインからの10ポイント以上の変化）が，投与開始9週目に「global health status」（平均変化量：10.4，標準偏差：20.2），「role functioning」（平均変化量：10.1，標準偏差：27.9），「fatigue」（平均変化量：-10.2，標準偏差：22.4），「pain」（平均変化量：-10.5，標準偏差：24.0）及び「appetite loss」（平均変化量：-11.8，標準偏差：24.8）の項目で認められた．臨床的に意味のある悪化はEORTC-QLQ-C30のいずれの尺度スコア及び項目スコアでも認められなかった．

コホートBでは，ベースライン時の質問票調査の実施率は93.8%であり，ベースラインから投与開始33週目まで治験に継続参加していた被験者の各来院時の実施率は80%超を維持した．投与開始33週目より後は，解析対象の被験者数が少なく結果の解釈が困難であった．EORTC-QLQ-C30の機能尺度スコアは投与開始33週目まで比較的安定した時間的推移を示し，機能尺度及び症状尺度は改善傾向が認められた．臨床的に意義のある改善（ベースラインからの10ポイント以上の変化）が，投与開始9週目に「role functioning」（平均変化量：10.7，標準偏差：29.0），並びに投与開始33週目に「social functioning」（平均変化量：10.6，標準偏差：23.5）及び「insomnia」（平均変化量：-12.2，標準偏差：25.6）の項目で認められた．臨床的に意味のある悪化はEORTC-QLQ-C30のいずれの尺度スコア及び項目スコアでも認められなかった．

2） 全般的健康状態 - EQ-5D visual analog scale（VAS）

cHL 患者全体では，ベースライン評価時の平均値スコア（標準偏差）は 62.9（26.2）であった．EQ-5D VAS の平均値スコアは経時的に増加し，投与開始 9 週目から投与開始 33 週目までに臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 7 ポイント以上の変化）が認められた．

コホート B では，ベースライン評価時の平均値スコア（標準偏差）は 61.9（30.5）であった．EQ-5D VAS の平均値スコアは経時的に増加し，投与開始 9 週目から投与開始 33 週目までに臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 7 ポイント以上の変化）が認められた．

2.7.6.5.6 結論

1） 有効性

ASCT 施行後にブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある cHL 患者（コホート B）において，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 IWG criteria (2007)に基づく IRRC 判定で 66.3％（CR 率：8.8％，PR 率：57.5％）であり，高い数値を示した．
- 奏効は長期に持続した．観察期間の中央値は 8.9 カ月であり，奏効が持続していた被験者の割合は，IRRC 判定で 62.3％であった．

2） 安全性

コホート別及び全コホートを統合して安全性を評価した結果，多くの前治療歴を有する cHL 患者において，ニボルマブの安全性プロファイルは許容可能であった．

3） 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はコホート B で 1 名（0.6％）認められたが，当該被験者は persistent positive ではなく，中和抗体は陰性であった．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．

2.7.6.6 付録

2.7.6.6.1 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述（CA209039 試験）

1） 死亡の叙述（CA209039 試験）

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」）の詳細を以下に記載した．なお，事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

被験者識別コード CA209039-5-95

人種	その他：不明
性別	男性
年齢	33 歳
臨床診断名	結節硬化型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	マイコプラズマ性肺炎（Grade 3） 移植片対宿主病（Grade 2） 術後発熱（Grade 1） 肺感染（Grade 4）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×6 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 27 日 治験薬の最終投与日：同年 11 月 14 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 33 歳男性，結節硬化型ホジキンリンパ腫であり，門脈周囲及び門脈大静脈のリンパ節に病変があった．関連する病歴には，上気道感染があった． 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与日，被験者は Grade 3 のマイコプラズマ性肺炎により入院した．被験者は発熱，咳嗽，頻脈及び顔面潮紅を呈し，白血球数は 15.07 k/μL（基準範囲：3.20～10.60 k/μL）であった．胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では左下葉に急性の炎症性変化が認められ，大葉性肺炎の所見と一致した．広域抗生物質（バンコマイシン，メロペネム，ボリコナゾール及びアジスロマイシン）の投与が開始された．また，投与開始 1 日目，気管支鏡検査及び気管支洗浄検査を実施した．気管支洗浄検査では，マイコプラズマ抗原が陽性であったが，日和見病原体の培養検査を含むその他の検査では，結果はすべて陰性であった．抗生物質治療は，アジスロマイシンのみ投与を継続し，10 日間投与を続けた． 投与開始 8 日目，マイコプラズマ性肺炎は回復した．再度実施された胸部 X 線検査では特に目立った所見はなく，被験者は退院した．マイコプラズマ性肺炎は治験薬と関連なしと判断され，治験薬に対する措置は取られなかった． 投与開始 101 日目，計画されていた骨髄移植の準備のために治験を中止し，治験薬の最終投与日は投与開始 80 日目であった．投与開始 120 日目，半合致同種造血幹細胞移植が実施された． 投与開始 138 日目，被験者は移植片対宿主病により入院し，その後，Grade 1 の嘔吐，Grade 2 の高血圧，Grade 2 のリンパ球減少症（臨床検査値は未入手），Grade 2 の末梢性浮腫（報告用語：左側上肢浮腫），Grade 1 の末梢性浮腫（報告用語：右側上肢浮腫），Grade 2 の血栓性静脈炎（右上肢），Grade 2 の胸水及び心嚢液貯留が認められた．投与開始 143 日目，Grade 1 の術後発熱及び Grade 2 のブドウ球菌感染（報告用語：コアグラーゼ陰性ブドウ球菌感染）（感染部位不明）が発現した．治験担当医師により，移植片対宿主病は Grade 2 の重篤な有害事象であり，治験薬と関連なしと判断された．術後発熱は重篤な有害事象であり，骨髄移植と関連ありと判断された．被験者には，当初，鎮痛薬が投与された．投与開始 141 日目，斑状丘疹状皮疹に対してトリ

<table>
<tr>
<td></td>
<td>アムシノロンクリームの投与が開始された．投与開始 143 日目，シクロスポリン濃度は治療域の許容範囲内であった．サイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルス検査の結果は陰性であった．ダプトマイシン及びペニシリンが投与され，ブドウ球菌感染は回復した．
投与開始 147 日目，メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日（投与経路不明）の投与が開始された．末梢性浮腫及び発疹は軽快したものの，完全には回復しなかった．投与開始 149 日目，術後発熱は回復した．投与開始 153 日目，prednisone 180 mg/日の経口投与が開始された．メチルプレドニゾロンの投与中止日及び被験者の退院についての詳細は報告されなかった．
投与開始 165 日目より，被験者に降圧薬の投与が開始された．投与開始 171 日目，高血圧は回復した．投与開始 192 日目，prednisone の投与を中止した．
投与開始 455 日目，治験薬の最終投与 375 日後，被験者は重篤な有害事象である Grade 4 の肺感染により入院し，本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．被験者は呼吸困難，咳嗽及び倦怠感を発現し，挿管が実施された．血液培養及び喀痰培養検査では，α溶血性レンサ球菌が陽性であり，気管支肺胞洗浄検査では，シュードモナス菌稀少種が陽性であった．感染及び移植後合併症である移植片対宿主病の管理のために，被験者は集中治療室に移送された．セフェピム，トブラマイシン，Albuterol（サルブタモール）及びイプラトロピウムが投与され，抜管が実施された．
投与開始 466 日目，被験者は肺障害により死亡した．剖検が施行されたかについては不明である．死亡時，移植片対宿主病，嘔吐，末梢性浮腫，心嚢液貯留，胸水，血栓性静脈炎及び肺感染は未回復であった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］
CBC – SI
<table>
<tr><th></th><th>PLAT</th><th>WBC</th><th>HCT</th><th>HB</th></tr>
<tr><td>Units</td><td>x10*9 c/L</td><td>x10*9 c/L</td><td>vol</td><td>g/L</td></tr>
<tr><td>Range</td><td>177 - 406</td><td>3.2 - 10.6</td><td>0.408 - 0.519</td><td>146 - 178</td></tr>
<tr><td>Day-22</td><td>386</td><td>8.51</td><td>0.423</td><td>140</td></tr>
<tr><td>Day1</td><td>407</td><td>13.19, 15.07, 13.19</td><td>0.384</td><td>128</td></tr>
<tr><td>Day8</td><td>535</td><td>6.9</td><td>0.41</td><td>134</td></tr>
<tr><td>Day24</td><td>283</td><td>5.79</td><td>0.42</td><td>137</td></tr>
<tr><td>Day38</td><td>304</td><td>7.57</td><td>0.483</td><td>156</td></tr>
<tr><td>Day52</td><td>255</td><td>5.62</td><td>0.41</td><td>139</td></tr>
<tr><td>Day66</td><td>313</td><td>7.55</td><td>0.447</td><td>149</td></tr>
<tr><td>Day80</td><td>304</td><td>6.64</td><td>0.42</td><td>143</td></tr>
<tr><td>Day101</td><td>353</td><td>8.06</td><td>0.454</td><td>155</td></tr>
</table>

臨床検査結果（US 単位）
CBC - US
<table>
<tr><th></th><th>PLAT</th><th>WBC</th><th>HCT</th><th>HB</th></tr>
<tr><td>Units</td><td>x10*9 c/L</td><td>x10*3 c/uL</td><td>%</td><td>g/dL</td></tr>
<tr><td>Range</td><td>177 - 406</td><td>3.2 - 10.6</td><td>40.8 - 51.9</td><td>14.6 - 17.8</td></tr>
<tr><td>Day-22</td><td>386</td><td>8.51</td><td>42.3</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Day1</td><td>407</td><td>13.19, 15.07, 13.19</td><td>38.4</td><td>12.8</td></tr>
<tr><td>Day8</td><td>535</td><td>6.9</td><td>41</td><td>13.4</td></tr>
<tr><td>Day24</td><td>283</td><td>5.79</td><td>42</td><td>13.7</td></tr>
<tr><td>Day38</td><td>304</td><td>7.57</td><td>48.3</td><td>15.6</td></tr>
<tr><td>Day52</td><td>255</td><td>5.62</td><td>41</td><td>13.9</td></tr>
<tr><td>Day66</td><td>313</td><td>7.55</td><td>44.7</td><td>14.9</td></tr>
<tr><td>Day80</td><td>304</td><td>6.64</td><td>42</td><td>14.3</td></tr>
<tr><td>Day101</td><td>353</td><td>8.06</td><td>45.4</td><td>15.5</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>治験薬との関連性</td>
<td>マイコプラズマ性肺炎：関連なし
移植片対宿主病：関連なし
術後発熱：関連なし
肺感染：関連なし</td>
</tr>
</table>

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 CA209039-9-29

人種	白人
性別	女性
年齢	28 歳
臨床診断名	混合細胞型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（Grade 3） 移植片対宿主病（Grade 3） 脳炎（Grade 3） 急性腎不全（Grade 4） 菌血症（Grade 4） 血栓性微小血管症（Grade 4） 移植片対宿主病（Grade 5）
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 4 月 15 日 治験薬の最終投与日：同年 7 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 28 歳女性，腹膜，胸膜，肺，後脚リンパ節及び縦隔での病変を伴う混合細胞型ホジキンリンパ腫であった．関連する病歴はなかった．治験薬の投与開始時，アシクロビルが投与されていた． 投与開始 22 日目，2 回目の治験薬投与日，病期を再確認するために実施したコンピュータ断層撮影（CT）検査で疾患進行が認められたが，治験薬の投与は投与開始 106 日目まで継続した．投与開始 106 日目（8 回目の治験薬投与後），同種造血幹細胞移植の準備のために治験薬の投与を中止した．投与開始 116 日目，同種造血幹細胞移植が実施された． 投与開始 129 日目，8 回目の治験薬投与 23 日後，被験者は発熱（体温：102.2°F）及び全身性疲労を呈する Grade 3 の発熱性好中球減少症により入院し，本事象は治験薬と関連なしと判断された．好中球数は 1.03/μL（基準範囲：2.0～6.4/μL）であった．投与開始 129 日目，タクロリムス及びセフェピムの投与が開始された．培養検査の結果はすべて陰性であったが，発熱は持続していた．スルファメトキサゾール／トリメトプリムも投与された．投与開始 135 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断され，被験者は退院した． 投与開始 148 日目，8 回目の治験薬投与 42 日後，被験者は Grade 3 の移植片対宿主病により入院し，本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．被験者は，発熱，眼乾燥／刺激感，トランスアミナイティス，口腔内痛，食欲減退，手掌及び足の発疹悪化が 4 日間持続していた．静脈内輸液が投与され，メチルプレドニゾロン 120 mg/日の皮下投与及び prednisone 140 mg/日の経口投与が開始された．粘膜炎に対して，デキサメタゾン及びブデソニド／タクロリムス懸濁液の投与並びに口内洗浄薬（「magic mouthwash」）が使用された．超音波検査では右上象限に異常はみられなかった．サイトメガロウイルス，B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルス検査では結果はすべて陰性であった．入院中，肝酵素上昇は下降傾向にあり（投与開始 149～212 日目の肝機能検査の結果は未入手），臨床状態は改善した．投与開始 154 日目，メチルプレドニゾロンの投与を中止した．投与開始 156 日目，移植片対宿主病に対してブデソニド 5 mg/日及びシロリムス 4 mg/日の経口投与が開始された．同月（日付不明），被験者は退院した． 投与開始 158 日目，8 回目の治験薬投与 52 日後，被験者は Grade 3 の脳炎により入院し，本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．発熱（体温は未入手）及び 2 件の痙攣発作が報告された．腰椎穿刺を実施し，脳脊髄液検査では総蛋白増加（検査結果は未入手）のみ顕著であった．グラム染色，好気培養，真菌培養，好酸性菌，クリプトコッカス抗原，サイトメガロウイルス，エプスタイン・バーウイルス，アデノウイルス，エンテロウイルス，単純ヘルペスウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，ヒトヘルペスウイルス 6 といったその他の検査結果は陰性であった．核磁気共鳴画像法（MRI）検査では

	両側側頭葉内側で増強効果が認められた．推定ウイルス脳炎に対してホスカルネット静脈内投与の経験的治療が開始され，精神状態が著しく改善した．また，痙攣発作の予防のためにレベチラセタムの投与が開始された．被験者の電解質は詳細にモニターされ，積極的な電解質補給が行われた．同月（日付不明），被験者は退院し，バルガンシクロビルの経口投与及びレベチラセタムの投与が継続された．投与開始173 日目，脳炎は回復したと判断された．投与開始 176 日目，ブデソニドの投与を中止した．投与開始 179 日目，移植片対宿主病に対してミコフェノール酸 1000 mg/日の経口投与が開始された． 投与開始 187 日目，8 回目の治験薬投与 81 日後，被験者は Grade 4 の急性腎不全，菌血症及び血栓性微小血管症により入院し，これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．右内頸静脈での感染性血塊，血栓性微小血管症，精神状態変化，腎不全及び腸管クリプトスポリジウム感染の発現が認められた．被験者は低血圧（血圧の値は未入手）を呈しており，尿量の減少及び血尿が認められた．バンコマイシン及びセフタジジムの投与が開始され，被験者は集中治療室に移送された．臨床検査の結果，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症が認められた．バンコマイシンの投与を中止し，セフタジジムが nafcillin に切り替えられた．菌血症は中心静脈カテーテル感染によると考えられ，中心静脈カテーテルを除去し，末梢挿入型中心静脈カテーテルが留置された．投与開始 191 日目，被験者は精神状態が悪化し，次第に頻呼吸となった． 投与開始 193 日目から 198 日目まで，5 日間のプラスマフェレシスが実施され，改善はみられなかった．溶血が継続し，濃厚赤血球輸血を複数回必要とした．右内頸静脈の血塊が感染源と考えられた．投与開始 193 日目，経胸壁心エコー検査で疣贅は認められなかった．集中治療室での治療期間中，血圧維持のための昇圧薬は必要としなかった．クリプトスポリジウム培養検査の結果は陽性であり，アジスロマイシン及びパロモマイシンの投与が開始された．投与開始 198 日目，被験者は低体温及び平均動脈圧低下を発現し，セフタジジムの投与が開始されたが，明らかな原因が不明であったため数日後に投与を中止した．アシクロビル及びミカファンギンの投与は継続された． 被験者は胸腔穿刺後に急性低酸素症及び呼吸不全を発現し，肺水腫の再膨張の結果であると考えられた．利尿及び当初の改善にもかかわらず胸水は持続し，引き続き換気補助を必要とした．多量の左胸水のドレナージのために胸膜カテーテルが挿入され，引き続き，人工呼吸器は離脱できなかった．抗生物質の投与が継続されたが，顕著な改善はみられなかった．治療にもかかわらず，被験者の状態は悪化し，集中的な緩和ケアが実施された．投与開始 205 日目，リツキシマブの投与が開始された．同月（日付不明），透析が実施された．投与開始 222 日目，終末期の抜管が実施された． 投与開始 223 日目，被験者は同種造血幹細胞移植の合併症，移植片対宿主病及び感染により死亡した．剖検が施行されたかについては不明である．死亡時，急性腎不全，菌血症及び血栓性微小血管症は未回復であり，タクロリムス，シロリムス，prednisone 及びミコフェノール酸の投与は継続されていた．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

RENAL – SI

	CREAT	BUN
Units	umol/L	mmol/L
Range	62 - 115	3.2 - 8.9
Day-12	54	6.1
Day-3	42	4.6
Day1	51	3.9
Day8	44	5.4
Day22	50	6.1
Day36	52	6.4
Day50	56	5
Day64	54	5.7
Day78	57	5
Day92	60	5.4
Day106	79	3.6
Day117	54	4.6
Day148	66	11.4
Day213	202	9.6

LFT - SI

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	umol/L	U/L
Range	0- 130	0- 50	0- 20.5	0- 52
Day-12	62	22	8.6	37
Day-3	81	25	10.3	35
Day1	80	25	13.7	29
Day8	126	22	6.8	26
Day22	147	21	6.8	29
Day36	95	38	6.8	43
Day50	75	28	6.8	29
Day64	73	29	6.8	30
Day78	66	25	6.8	26
Day92	69	25	8.6	20
Day106	75	27	6.8	22
Day117	70	22	5.1	22
Day148	122	309	23.9	744
Day213	68	23	27.4	NULL

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB	Neutrophils
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L	%
Range	155 - 450	4 - 10	0.36 - 0.48	119 - 164	0.49 – 0.79
Day-12	41	6.4	0.284	94	0.78
Day-3	55	2.8	0.225	76	0.7
Day1	59	4.3	0.281	95	0.7
Day8	119	4.3	0.247	81	0.77
Day15	176	6.1	0.299	98	0.74
Day22	234	5.1	0.287	95	0.65
Day36	211	3.5	0.291	97	0.54
Day50	173	4.1	0.319	106	0.56
Day64	180	3.7	0.325	108	0.57
Day78	169	3.9	0.319	109	0.67
Day92	160	3.1	0.314	107	0.5
Day106	176	3.9	0.352	120	0.62
Day117	153	2.93	0.328	112	0.505
Day148	229	9.8	0.273	91	0.64
Day213	89	9.25	0.283	102	0.79

臨床検査結果（US 単位）

RENAL – US

	CREAT	BUN
Units	mg/dL	mg/dL
Range	0.7 - 1.3	9 - 25
Day-12	0.61	17
Day-3	0.47	13
Day1	0.58	11
Day8	0.5	15
Day22	0.56	17
Day36	0.59	18
Day50	0.63	14
Day64	0.61	16
Day78	0.65	14
Day92	0.68	15
Day106	0.89	10
Day117	0.61	13
Day148	0.75	32
Day213	2.28	27

	LFT - US ALP / AST / TBILI / ALT Units: U/L / U/L / mg/dL / U/L Range: 0- 130 / 0- 50 / 0- 1.2 / 0- 52 Day-12: 62 / 22 / 0.5 / 37 Day-3: 81 / 25 / 0.6 / 35 Day1: 80 / 25 / 0.8 / 29 Day8: 126 / 22 / 0.4 / 26 Day22: 147 / 21 / 0.4 / 29 Day36: 95 / 38 / 0.4 / 43 Day50: 75 / 28 / 0.4 / 29 Day64: 73 / 29 / 0.4 / 30 Day78: 66 / 25 / 0.4 / 26 Day92: 69 / 25 / 0.5 / 20 Day106: 75 / 27 / 0.4 / 22 Day117: 70 / 22 / 0.3 / 22 Day148: 122 / 309 / 1.4 / 744 Day213: 68 / 23 / 1.6 / NULL CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB / Neutrophils Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / % / g/dL / % Range: 155 - 450 / 4 - 10 / 36 - 48 / 11.9 - 16.4 / 49-79 Day-12: 41 / 6.4 / 28.4 / 9.4 / 78 Day-3: 55 / 2.8 / 22.5 / 7.6 / 70 Day1: 59 / 4.3 / 28.1 / 9.5 / 70 Day8: 119 / 4.3 / 24.7 / 8.1 / 77 Day15: 176 / 6.1 / 29.9 / 9.8 / 74 Day22: 234 / 5.1 / 28.7 / 9.5 / 65 Day36: 211 / 3.5 / 29.1 / 9.7 / 54 Day50: 173 / 4.1 / 31.9 / 10.6 / 56 Day64: 180 / 3.7 / 32.5 / 10.8 / 57 Day78: 169 / 3.9 / 31.9 / 10.9 / 67 Day92: 160 / 3.1 / 31.4 / 10.7 / 50 Day106: 176 / 3.9 / 35.2 / 12 / 62 Day117: 153 / 2.93 / 32.8 / 11.2 / 50.5 Day148: 229 / 9.8 / 27.3 / 9.1 / 64 Day213: 89 / 9.25 / 28.3 / 10.2 / 79
治験薬との関連性	発熱性好中球減少症：関連なし 移植片対宿主病（Grade 3）：関連なし 脳炎：関連なし 急性腎不全：関連なし 菌血症：関連なし 血栓性微小血管症：関連なし 移植片対宿主病（Grade 5）：関連なし

被験者識別コード CA209039-9-86

人種	白人
性別	女性
年齢	31 歳
臨床診断名	結節硬化型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	－
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×9 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 21 日 治験薬の最終投与日：同年 12 月 16 日
有害事象発現の経緯	被験者は 31 歳女性，腹膜での病変を伴う結節硬化型ホジキンリンパ腫であった．病歴には，甲状腺機能低下症があった． 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与日，被験者は治験薬投与中に眼のそう痒感，耳のそう痒症，咽頭部症状（擦過傷，咳嗽及びむずがゆさ）及び胸部重圧感を呈する，非重篤な Grade 2 の注入に伴う反応が発現した．治験薬の投与を 130 分間中断した．静脈内デキサメタゾン 10 mg，メチルプレドニゾロン 50 mg，ジフェンヒドラミン及びファモチジンが投与された．注入に伴う反応は回復し，治験薬投与が再開された． 投与開始 22 日目，2 回目の治験薬投与日，被験者は咽喉そう痒，咳嗽，酸素飽和度低下（酸素飽和度：89%）を呈する，非重篤な Grade 1 の注入に伴う反応が発現した．また，腹部仙痛及び下痢の発現が報告

	された．治験薬の投与を中断し，静脈内デキサメタゾン 10 mg，静脈内メチルプレドニゾロン 50 mg，ジフェンヒドラミン及びファモチジンが投与され，2 L の酸素吸入が実施された．酸素飽和度は 100%に改善し，治験薬投与は再開せず，同日，注入に伴う反応は回復した． 投与開始 36 日目，3 回目の治験薬投与日，投与開始 60 分後から非重篤な Grade 1 の注入に伴う反応が再度発現し，眼及び頭部にそう痒症が認められた．治験薬の投与を 10 分間中断し，ジフェンヒドラミン，ファモチジン及びアセトアミノフェンが投与された．残りの治験薬を約 3 時間かけて投与した際には，注入に伴う反応は認められなかった． 以降 6 回の治験薬投与は前投薬なしに 2 時間かけて実施され，いずれも注入に伴う反応は報告されなかった． 投与開始 150 日目，病期を再確認するために実施したコンピュータ断層撮影（CT）検査にて疾患進行が認められ，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終（9 回目）投与日は投与開始 118 日目であった．投与開始 211 日目，同種造血幹細胞移植が実施された． 投与開始 341 日目，被験者は同種造血幹細胞移植の合併症により死亡した．剖検が施行されたかについては不明である．
治験薬との関連性	－

2)　その他の重篤な有害事象の叙述（CA209039 試験）

重篤な有害事象は 8 名に発現した．治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 3 名の詳細を以下に記載した．なお，事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

被験者識別コード CA209039-2-12

人種	白人
性別	男性
年齢	24 歳
臨床診断名	結節硬化型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	リンパ節痛（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×44 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 1 月 3 日 治験薬の最終投与日：翌年 9 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 24 歳男性，肝臓へ進展した病変のある結節硬化型ホジキンリンパ腫であった．関連する病歴には，寝汗及び詳細不明の造血障害があった． 投与開始 36 日目，2 回目の治験薬投与 14 日後，被験者は Grade 2 のリンパ節痛（報告用語：左鼡径部リンパ節痛）により入院した．同日，非重篤な Grade 2 の鼡径部痛（報告用語：左鼡径部痛）も治験担当医師により報告された．日付不明，コンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，リンパ節の周囲に壊死組織が認められた．本事象に対してオキシコドン，トラゾドン，モルヒネ，アセトアミノフェン，ジフェンヒドラミン，レボフロキサシン，フェンタニル，ロラゼパム及びメトロニダゾールが投与された．投与開始 37 日目，超音波下リンパ節生検ではリンパ腫と診断される特徴は認められなかった．両事象は治験薬と関連ありと判断され，リンパ節痛により次回の治験薬投与が延期された．投与開始 37 日目，リンパ節痛は回復した．退院についての詳細は未入手であった．投与開始 40 日目，治験薬投与が再開された．投与開始 54 日目，鼡径部痛は回復した． データベースロック時点で，被験者の生存が最後に確認された日は投与開始 839 日目であった．
治験薬との関連性	リンパ節痛：関連あり

被験者識別コード CA209039-2-96

人種	白人
性別	男性
年齢	42 歳
臨床診断名	結節硬化型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	膵炎（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×18 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 12 日 治験薬の最終投与日：翌年 4 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 42 歳男性，結節硬化型ホジキンリンパ腫であり，気管竜骨下リンパ節に病変があった．関連する病歴には，甲状腺機能低下症，クロストリジウム・ディフィシレ性腸炎及び縦隔への放射線療法の治療歴があった．治験薬の投与開始時，甲状腺機能低下症に対してレボチロキシンが投与されていた． 投与開始 81 日目，6 回目の治験薬投与日，非重篤な Grade 2 の甲状腺機能低下症が治験担当医師により報告された．同日の甲状腺刺激ホルモン値は未入手であり，レボチロキシンの投与が継続された．甲状腺機能低下症は治験薬と関連ありと判断され，治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 122 日目，甲状腺機能低下症は Grade 1 に改善し，投与開始 207 日目，本事象は回復したと判断された． 投与開始 263 日目，18 回目の治験薬投与 14 日後，被験者は Grade 3 の膵炎により入院し，重度の心窩部から背部への放散痛を呈した．腹部及び骨盤部の超音波検査及びコンピュータ断層撮影（CT）検査が実施されたが，結果は未入手であった．投与開始 264 日目，臨床検査結果は血清リパーゼ 463 U/L（ベースライン：該当なし，基準範囲：10～73 U/L）であり，診断は当該臨床検査結果などにより裏付けられた．hydromorphone，静脈内生理食塩水及び静脈内フェンタニルが投与された．投与開始 267 日目，膵炎は回復したと判断された．退院についての詳細は未入手であった．膵炎は治験薬と関連ありと判断され，投与開始 277 日目，治験薬による治療を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 249 日目であった． 投与開始 296 日目（治験薬の最終投与 47 日後）から投与開始 570 日目（治験薬の最終投与 321 日後）まで，被験者は「追跡不能」であったが，投与開始 570 日目より他の抗腫瘍治療を開始したことが報告された．データベースロック時点で，被験者の生存が最後に確認された日は投与開始 666 日目であった．疲労の回復及びレボチロキシンの投与中止日に関する報告はなかった． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ Thyroid – SI

	TSH	FT4	T3
Units	mU/L	pmol/L	nmol/L
Range	0.3 - 5	10.3 - 23.2	1.23 - 2.93
Day-4	3.3	NULL	NULL
Day53	0.3	NULL	NULL
Day110	38.6	10.3	1.54
Day165	33	14.2	1.34
Day277	1.4	NULL	NULL

	臨床検査結果（US 単位） Thyroid - US TSH / FT4 / T3 Units: uU/mL / ng/dL / ng/dL Range: 0.3 - 5 / 0.8 - 1.8 / 80 - 190 Day-4: 3.3 / NULL / NULL Day53: 0.3 / NULL / NULL Day110: 38.6 / 0.8 / 100 Day165: 33 / 1.1 / 87 Day277: 1.4 / NULL / NULL
治験薬との関連性	膵炎：関連あり

被験者識別コード CA209039-4-27

人種	白人
性別	男性
年齢	37 歳
臨床診断名	結節硬化型ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	骨髄異形成症候群（Grade 3） 発熱性好中球減少症（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×12 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 26 日 治験薬の最終投与日：同年 10 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 37 歳男性，肺病変を伴う結節硬化型ホジキンリンパ腫であった．関連する病歴はなかった．治験薬の投与開始時，Grade 1 のそう痒症を合併していた． 投与開始 85 日目，5 回目の治験薬投与日，非重篤な Grade 2 の甲状腺機能低下症（甲状腺刺激ホルモン値は未入手，その他の臨床検査値は下表を参照）が治験担当医師により報告され，本事象は治験薬と関連なしと判断された．レボチロキシンの投与が開始され，治験薬に対する措置は取られなかった． 投与開始 141 日目，9 回目の治験薬投与日，非重篤な Grade 1 の血小板減少症（下表を参照）が治験担当医師により報告され，投与開始 169 日目，本事象は Grade 2 に悪化した．血小板減少症に対して処置は行われなかった．血小板減少症は治験薬と関連ありと判断されたが，治験薬に対する措置は取られなかった． 治験担当医師との協議から得た情報によると，血小板数は治験登録時より低下し（下表を参照），投与開始 188 日目には，56 k/mm^3（基準範囲：130～400 k/mm^3）となった．投与開始 196 日目，臨床検査を再度実施し，臨床検査結果は血小板数 55 k/mm^3，ヘモグロビン 9.9 g/dL（基準範囲：14.0～18.0 g/dL）であった（下表を参照）．同日，骨髄穿刺及び生検が実施されたが，採取した検体は解析に不適であった．投与開始 208 日目に再度実施した検査にて骨髄形成異常が認められるとともに，投与開始前の骨髄検査ではみられなかった細胞遺伝学的異常が認められた．本事象は治験担当医師により重篤な Grade 3 の骨髄異形成症候群，治験薬と関連ありと判断され，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 183 日目であった． 投与開始 222 日目，Grade 2 の血小板減少症は Grade 3（治験薬と関連あり）に悪化した．新たな処置は行われなかった．投与開始 245 日目，骨髄異形成症候群に対して decitabine の投与が開始された． 投与開始 277 日目，被験者は Grade 3 の発熱性好中球減少症により入院した．被験者は悪寒を呈し，白血球数は 800/μL（基準範囲：4500～11000/μL）であったが，局所的な症状又は感染はみられなかった．入院時の体温は正常範囲内（98.2°F）であり，血液培養検査の結果は陰性であった．セフェピム，ボリコナゾール，アシクロビル及びレボフロキサシンが投与され，投与開始 280 日目，被験者は退院した．本事象は治験薬と関連なしと判断され，退院時に回復したと判断された．

データベースロック時点で，甲状腺機能低下症及び骨髄異形成症候群は未回復であった．被験者の生存が最後に確認された日は投与開始 739 日目であった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

Thyroid - SI

	FT3	TSH	FT4	T4	T3
Units	pmol/L	mU/L	pmol/L	nmol/L	nmol/L
Range	3.9 - 6	0.46 - 4.7	7.5 - 21.2	-	-
Day-21	NULL	4.7	NULL	NULL	NULL
Day68	NULL	3.98	NULL	NULL	NULL
Day127	4.8	5.91	11.6	NULL	NULL
Day183	NULL	3.45	NULL	NULL	NULL
Day222	NULL	1.19	NULL	NULL	NULL

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	130 - 400	4.8 – 11	0.42 - 0.52	140 - 180
Day-21	229	8.4	0.308	100
Day-3	237	8.7	0.282	92
Day1	250	7.9	0.313	101
Day8	269	5.2	0.33	108
Day22	152	4.8	0.348	114
Day36	160	6.3	0.379	125
Day68	145	4.3	0.378	128
Day85	149	5.3	0.393	133
Day99	135	5.2	0.407	140
Day113	118	4.7	0.38	129
Day127	66	2.9	0.236	79
Day141	92	5.8	0.367	123
Day155	79	5.8	0.356	119
Day169	74	6.4	0.353	118
Day183	67	8.7	0.332	110
Day196	55	NULL	NULL	99
Day222	34	11.3	0.312	101
Day280	NULL	0.8	NULL	NULL

臨床検査結果（US 単位）

Thyroid - US

	FT3	TSH	FT4	T4	T3
Units	pg/dL	uU/mL	ng/dL	ug/dL	ng/dL
Range	250 - 390	.46 - 4.7	0.6 - 1.6	-	-
Day-21	NULL	4.7	NULL	NULL	NULL
Day68	NULL	3.98	NULL	NULL	NULL
Day127	310	5.91	0.9	NULL	NULL
Day183	NULL	3.45	NULL	NULL	NULL
Day222	NULL	1.19	NULL	NULL	NULL

CBC - US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	130 - 400	4.8 - 11	42 - 52	14 - 18
Day-21	229	8.4	30.8	10
Day-3	237	8.7	28.2	9.2
Day1	250	7.9	31.3	10.1
Day8	269	5.2	33	10.8
Day22	152	4.8	34.8	11.4
Day36	160	6.3	37.9	12.5
Day68	145	4.3	37.8	12.8
Day85	149	5.3	39.3	13.3
Day99	135	5.2	40.7	14
Day113	118	4.7	38	12.9
Day127	66	2.9	23.6	7.9
Day141	92	5.8	36.7	12.3
Day155	79	5.8	35.6	11.9
Day169	74	6.4	35.3	11.8
Day183	67	8.7	33.2	11
Day196	55	NULL	NULL	9.9
Day222	34	11.3	31.2	10.1
Day280	NULL	0.8	NULL	NULL

治験薬との関連性	骨髄異形成症候群：関連あり 発熱性好中球減少症：関連なし

2.7.6.6.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述（CA209205 試験）

1） 死亡の叙述（CA209205 試験）

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［治験薬の毒性（異型肺炎）1 名，不明（追跡不能）1 名及びその他（多臓器不全）1 名］の詳細を以下に記載した．なお，事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

被験者識別コード CA209205-9-5

人種	白人
性別	男性
年齢	54 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	呼吸困難（Grade 3） 肺臓炎（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×3 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 19 日 治験薬の最終投与日：同年 10 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 54 歳男性，II 期の古典的ホジキンリンパ腫であり，内側左胸筋，外側左胸筋腫瘤，左下腋窩リンパ節，左上腋窩リンパ節，気管前，右外腸骨リンパ節，左鼠径部リンパ節での病変及び胸膜へ進展した病変があった．関連する病歴には，息切れ，疲労，基礎疾患に関連する両側胸水及び胸腔穿刺を要する心不全があった． 投与開始 47 日目，3 回目の治験薬投与 14 日後，Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び Grade 1 の血中ビリルビン増加（下表を参照）が報告され，これらの事象は治験薬と関連ありと判断された．これらの事象により次回の治験薬投与が延期された．投与開始 49 日目，3 回目の治験薬投与 16 日後，AST 増加が Grade 2 に改善した． 投与開始 50 日目，3 回目の治験薬投与 17 日後，被験者は Grade 3 の呼吸困難により入院し，治験薬と関連なしと判断された．引き続き，治験薬の投与が延期された． 投与開始 50 日目，血中ビリルビン増加は回復した．投与開始 52 日目，AST 増加は回復した．投与開始 61 日目，ALP 増加は回復した．投与開始 63 日目，ALT 増加は回復した（退院についての詳細は未入手）． 投与開始 68 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査での確定診断後，Grade 2 の肺臓炎が報告され，本事象は治験薬と関連ありと判断された．スルファメトキサゾール／トリメトプリム，レボフロキサシン及び posaconazole が投与された．投与開始 75 日目，呼吸困難は回復し，治験を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 33 日目であった． 投与開始 83 日目，3 回目の治験薬投与 50 日後，被験者は Grade 3 の肺臓炎により入院した．症状として，不安，錯乱，咳嗽及び息切れが認められ，室内気吸入下の酸素飽和度は 83%であった．胸部 X 線検査では，少量の左胸水及び微量の右胸水が認められた．投与開始 84 日目，右上肺野の気管支肺胞洗浄検査の結果は陰性であった．ボリコナゾールが投与された． 投与開始 88 日目，肺臓炎は Grade 2 に改善し，投与開始 137 日目，本事象は回復した（退院についての詳細は未入手）． ステロイド治療の概要を以下に示す．

- 投与開始 50 日目，メチルプレドニゾン 125 mg の静脈内投与が開始された．
- 投与開始 51 日目，prednisone 100 mg 1 日 2 回の経口投与が開始され，prednisone はその後 2 週間で 20 mg/日まで漸減された．
- 投与開始 68 日目，経口 prednisone は 80 mg 1 日 2 回に増量され，投与開始 71 日目，prednisone は 10 mg/日まで漸減された．
- 投与開始 91 日目まで prednisone が経口投与された．投与開始 99 日目，prednisone 30 mg 1 日 2 回の経口投与が再開された．

投与開始 304 日目，被験者は死亡した（原因不明）．剖検が施行されたかについては不明である．死亡時，prednisone の経口投与及びメチルプレドニゾロンの投与は継続していた．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

LFT - SI

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	umol/L	U/L
Range	0 - 113	0 - 47	0 - 20.5	0 - 64
Day-28	137	17	8.6	19
Day1	91	17	12	14
Day8	99	38	8.6	23
Day12	75	19	12	14
Day15	79	17	10.3	12
Day33	101	24	13.7	22
Day47	151	490	25.7	673
Day49	153	116	15.4	384
Day50	177	72	12	279
Day61	93	24	13.7	58
Day64	92	22	12	49
Day68	83	21	18.8	32
Day75	75	17	22.2	27
Day92	91	22	12	30
Day102	87	19	10.3	28
Day116	80	19	8.6	29

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	163 - 369	4.16 - 10	.401 - .51	137 - 175
Day-28	94	5.7	0.324	101
Day1	102	4.3	0.318	99
Day8	106	3.7	0.323	100
Day12	131	3.7	0.336	100
Day15	126	3.2	0.316	97
Day33	112	3.4	0.328	102
Day47	87	4.6	0.328	100
Day49	67	6.5	0.333	100
Day50	38	5.32	NULL	98
Day61	81	4.8	0.311	91
Day64	107	5.5	0.315	94
Day68	80	3.2	0.341	101
Day75	50	3.2	0.347	107
Day83	NULL	3.45	NULL	74
Day92	28	3.6	0.333	102
Day102	61	4.6	0.335	102
Day116	114	5.2	0.368	114

	臨床検査結果（US 単位） LFT - US ALP / AST / TBILI / ALT Units: U/L / U/L / mg/dL / U/L Range: 0 - 113 / 0 - 47 / 0 - 1.2 / 0 - 64 Day-28: 137 / 17 / .5 / 19 Day1: 91 / 17 / .7 / 14 Day8: 99 / 38 / .5 / 23 Day12: 75 / 19 / .7 / 14 Day15: 79 / 17 / .6 / 12 Day33: 101 / 24 / .8 / 22 Day47: 151 / 490 / 1.5 / 673 Day49: 153 / 116 / .9 / 384 Day50: 177 / 72 / .7 / 279 Day61: 93 / 24 / .8 / 58 Day64: 92 / 22 / .7 / 49 Day68: 83 / 21 / 1.1 / 32 Day75: 75 / 17 / 1.3 / 27 Day92: 91 / 22 / .7 / 30 Day102: 87 / 19 / .6 / 28 Day116: 80 / 19 / .5 / 29 CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / % / g/dL Range: 163 - 369 / 4.16 - 10 / 40.1 - 51 / 13.7 - 17.5 Day-28: 94 / 5.7 / 32.4 / 10.1 Day1: 102 / 4.3 / 31.8 / 9.9 Day8: 106 / 3.7 / 32.3 / 10 Day12: 131 / 3.7 / 33.6 / 10 Day15: 126 / 3.2 / 31.6 / 9.7 Day33: 112 / 3.4 / 32.8 / 10.2 Day47: 87 / 4.6 / 32.8 / 10 Day49: 67 / 6.5 / 33.3 / 10 Day50: 38 / 5.32 / NULL / 9.8 Day61: 81 / 4.8 / 31.1 / 9.1 Day64: 107 / 5.5 / 31.5 / 9.4 Day68: 80 / 3.2 / 34.1 / 10.1 Day75: 50 / 3.2 / 34.7 / 10.7 Day83: NULL / 3.45 / NULL / 7.4 Day92: 28 / 3.6 / 33.3 / 10.2 Day102: 61 / 4.6 / 33.5 / 10.2 Day116: 114 / 5.2 / 36.8 / 11.4
治験薬との関連性	呼吸困難：関連なし 肺臓炎：関連あり

被験者識別コード CA209205-40-96

人種	白人
性別	男性
年齢	62 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	多臓器不全（Grade 5）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×14 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 16 日 治験薬の最終投与日：同年 7 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 62 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，後腹膜及び大静脈前リンパ節に病変があった．関連する病歴には，化学療法誘発性の肺毒性，高カルシウム血症及び心室性不整脈があった． 投与開始 8 日目，非重篤な Grade 3 のアミラーゼ増加及び Grade 1 のリパーゼ増加（下表を参照）が治験担当医師により報告された．アミラーゼ増加は治験薬と関連ありと判断された．いずれの臨床検査値異常に対しても処置は行われなかった． 投与開始 190 日目，14 回目の治験薬投与 3 日後，被験者は多臓器不全により入院した．治験薬の最終投与日，被験者は発熱し，体温が 103.5°F に達した．入院時，発熱，低血圧，頻脈及び汎血球減少が認められ，敗血症の推定診断又はニボルマブに関連した肺臓炎に対して，静脈内輸液，酸素補給及び広域抗生物質（バンコマイシン，ピペラシ

	リン／タゾバクタム及びアジスロマイシン）の経験的治療が実施された．以降の 10 日間，被験者の状態は悪化し，多臓器の新たな異常が診断された（詳細は以下に示す）． 投与開始 191 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，感染又は炎症を示唆する新たなすりガラス陰影が両心尖部に認められた．肺合併症として胸部 X 線検査で両肺の硬化像が認められ，感染過程が示唆された．投与開始 194 日目，呼吸障害により人工呼吸器の装着を要した．気管吸引で認められたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌は肺炎の原因と推定され，抗生物質の投与が継続された．投与開始 195 日目，気管支鏡検査が実施され，「気管支樹全域で血性分泌物が認められ，左上葉及び小舌，右下葉の基底区域より活動性の出血が示された」． 消化管合併症として，メレナ及び血便排泄を特徴とするクロストリジウム・ディフィシレ陰性下痢及び消化管出血が認められ，進行性の血行動態不安定に関与していた．消化管検査では表在性胃潰瘍が 2 カ所特定され，化学焼灼及び止血クリップ留置が実施され，pantoprazole が投与された．入院中，肝機能検査での異常も認められ，特に，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP）及びビリルビンに異常が認められた．また，入院中，アミラーゼ値（臨床検査値は未入手）は Grade 4 に悪化した． 投与開始 193 日目，心電図検査が実施され，右脚ブロックを伴う正常洞調律が認められた．また，被験者は重度の血行動態障害を発現し，敗血症及び出血（上記参照）によると考えられた．汎血球減少症が持続し，臨床検査結果では D-ダイマー及びフィブリノゲン低値が認められ，播種性血管内凝固と判断された．血液製剤輸血（濃厚赤血球，新鮮凍結血漿，血小板及び寒冷沈降物）が数回投与された．ストレス用量ステロイドとして，まずヒドロコルチゾン，次にメチルプレドニゾロンが投与された．ステロイド誘発性高血糖に対して必要に応じてインスリンが投与され，その他の代謝異常としてアシドーシス及び高カリウム血症が認められた．アシドーシスに対して炭酸水素ナトリウムが注入され，換気交換が実施された．高カリウム血症は，尿量減少を特徴とする急性腎不全の進行に併発していた． 終末期，被験者はノルエピネフリン及び Levophed などの昇圧薬治療を必要とした．多臓器不全による入院中，イプラトロピウム，levosalbutamol，デクスメデトミジン，カルシウム，デキストロース，ヒプロメロース，マグネシウム，メトクロプラミド，オクトレオチド，バソプレシン，アミノカプロン酸，デスモプレシン，フェンタニル，ミカファンギン及びメロペネムが新たに投与された． 投与開始 199 日目，被験者は多臓器不全により死亡した．多くの事象は多臓器不全に関連しており，急性腎不全及び播種性血管内凝固といった上記に記した事象は死亡時に未回復であった．多臓器不全は治験薬と関連ありと判断された．多臓器不全による入院時，治験薬の投与を中止し，治験薬の最終投与日は投与開始 187 日目であった．剖検の結果，エプスタイン・バーウイルス陽性末梢性 T 細胞リンパ腫が新たに診断された．データベースロック時点で，クローン試験の結果は得られていなかった． データベースロック後，治験実施医療機関は，多臓器不全の事象名をエプスタイン・バーウイルス陽性末梢性 T 細胞リンパ腫（発現日：投与開始 190 日目）へと変更し，本事象を治験薬と関連なしと判断した．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

RENAL – SI

	CREAT	BUN
Units	umol/L	mmol/L
Range	62 - 115	3.6 - 9.3
Day-12	86	7.5
Day-1	71	6.1
Day8	71	7.1
Day13	98	7.1
Day28	71	6.8
Day42	71	6.8
Day56	71	7.5
Day69	65	NULL
Day89	62	7.1
Day102	71	NULL
Day116	72	6.8
Day128	68	NULL
Day144	69	7.5
Day158	78	NULL
Day172	71	5.7
Day186	79	NULL

LFT - SI

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	umol/L	U/L
Range	0 - 129	0 - 41	0 - 20.5	0 - 46
Day-12	NULL	22	NULL	21
Day-1	119	55	8.6	84
Day8	121	36	6.8	43
Day13	93	23	8.6	28
Day28	128	30	8.6	31
Day42	120	35	8.6	37
Day56	129	27	8.6	31
Day69	108	18	8.6	24
Day89	150	36	5.1	41
Day102	108	19	10.3	NULL
Day116	109	22	8.6	24
Day128	119	23	6.8	26
Day144	127	20	6.8	28
Day158	124	24	8.6	24
Day172	117	35	15.4	35
Day186	108	23	13.7	24
Day192	NULL	224	NULL	119

Thyroid - SI

	TSH
Units	mU/L
Range	0.55 - 4.78
Day-1	1.13
Day42	1.44
Day89	1.29
Day128	2.13
Day172	1.84

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	160 - 400	4 - 11	0.385 - 0.52	132 - 171
Day-1	399	8	0.378	126
Day8	302	7	0.367	121
Day13	324	9.9	0.362	117
Day28	252	7.1	0.355	121
Day42	295	6.1	0.351	119
Day56	312	7.1	0.354	122
Day69	302	7.6	0.367	117
Day89	452	8	0.337	112
Day102	367	8.1	0.345	116
Day116	321	7.8	0.33	108
Day128	323	6.8	0.334	109
Day144	351	6.9	0.329	108
Day158	316	7.2	0.342	111
Day172	272	5.2	0.324	106
Day186	328	4	0.306	100

Amylase and Lipase - SI

	Amylase	Lipase
Units	U/L	U/L
Range	0-101	0-60
Day-1	178	51
Day8	232	68
Day13	190	63
Day28	240	65
Day42	395	144
Day56	412	178
Day89	278	87
Day116	303	95
Day144	376	88
Day172	316	54
Day192	464	52

臨床検査結果（US 単位）

RENAL - US

	CREAT	BUN
Units	mg/dL	mg/dL
Range	0.7 - 1.3	10 - 26
Day-12	0.97	21
Day-1	0.8	17
Day8	0.8	20
Day13	1.11	20
Day28	0.8	19
Day42	0.8	19
Day56	0.8	21
Day69	0.74	NULL
Day89	0.7	20
Day102	0.8	NULL
Day116	0.82	19
Day128	0.77	NULL
Day144	0.78	21
Day158	0.88	NULL
Day172	0.8	16
Day186	0.89	NULL

LFT - US

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	mg/dL	U/L
Range	0 - 129	0 - 41	0 - 1.2	0 - 46
Day-12	NULL	22	NULL	21
Day-1	119	55	0.5	84
Day8	121	36	0.4	43
Day13	93	23	0.5	28
Day28	128	30	0.5	31
Day42	120	35	0.5	37
Day56	129	27	0.5	31
Day69	108	18	0.5	24
Day89	150	36	0.3	41
Day102	108	19	0.6	NULL
Day116	109	22	0.5	24
Day128	119	23	0.4	26
Day144	127	20	0.4	28
Day158	124	24	0.5	24
Day172	117	35	0.9	35
Day186	108	23	0.8	24
Day192	NULL	224	NULL	119

Thyroid - US

	TSH
Units	uU/mL
Range	0.55 - 4.78
Day-1	1.13
Day42	1.44
Day89	1.29
Day128	2.13
Day172	1.84

	CBC - US Amylase and Lipase - US
治験薬との関連性	多臓器不全：関連あり

CBC - US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	160 - 400	4 - 11	38.5 - 52	13.2 - 17.1
Day-1	399	8	37.8	12.6
Day8	302	7	36.7	12.1
Day13	324	9.9	36.2	11.7
Day28	252	7.1	35.5	12.1
Day42	295	6.1	35.1	11.9
Day56	312	7.1	35.4	12.2
Day69	302	7.6	36.7	11.7
Day89	452	8	33.7	11.2
Day102	367	8.1	34.5	11.6
Day116	321	7.8	33	10.8
Day128	323	6.8	33.4	10.9
Day144	351	6.9	32.9	10.8
Day158	316	7.2	34.2	11.1
Day172	272	5.2	32.4	10.6
Day186	328	4	30.6	10

Amylase and Lipase - US

	Amylase	Lipase
Units	U/L	U/L
Range	0-101	0-60
Day-1	178	51
Day8	232	68
Day13	190	63
Day28	240	65
Day42	395	144
Day56	412	178
Day89	278	87
Day116	303	95
Day144	376	88
Day172	316	54
Day192	464	52

被験者識別コード CA209205-44-221

人種	白人
性別	男性
年齢	40 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	異型肺炎（Grade 5）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×1 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 6 月 11 日 治験薬の最終投与日：同年 6 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 40 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，リンパ節（鎖骨上及び血胸），心臓，傍気管領域，腋窩及び皮膚に病変があった．関連する病歴には，動脈性高血圧，心拡大，間欠性咳嗽があり，元喫煙者であった． 投与開始 13 日目，2 回目の治験薬投与予定日，被験者は両側異型肺炎により入院し，治験薬と関連ありと判断された．被験者は無力症及び呼吸困難を訴えていた．酸素飽和度は 75%であり，胸部 X 線検査及び肺のコンピュータ断層撮影（CT）検査で確定診断を得た．静脈内セフェピム，モキシフロキサシン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与が開始された．また，メチルプレドニゾロン 250 mg/日（投与経路不明）の投与が開始され，治験を中止した． 投与開始 14 日目，被験者は集中治療室に移送され，呼吸不全のために人工呼吸器が装着された．投与開始 16 日目，喀痰検体検査ではニューモシスチス・イロベチイが陽性であった．スルファメトキサゾール／トリメトプリムは 120 mg/kg/日に増量された．X 線検査及び臨床検査では幾つかの徴候に改善が認められていたものの，肺機能及び臨床状態では重篤な状態が続いていた．セフェピム及びモキシフロキサシンの抗生物質治療はメロペネム，リネゾリド，フルコナゾール及びコリマイシンに切り替えられた．数日にわたって，被験者は多臓器不全

	（肺，腎，肝及び凝固障害）を発現していた． 投与開始 30 日目，被験者は両側異型肺炎及び難治性血液循環不全により死亡した．剖検が実施された． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ CBC - SI PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*9 c/L / vol / g/L Range: 150 - 400 / 4 - 10 / 0.4 - 0.5 / 135 - 175 Day-7: 148 / 6.88 / 0.328 / 103 Day1: 136 / 5.49 / 0.317 / 102 Day8: 118 / 7.73 / 0.302 / 98 Day13: 118 / 9.61 / 0.306 / 102 臨床検査結果（US 単位） CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / % / g/dL Range: 150 - 400 / 4 - 10 / 40 - 50 / 13.5 - 17.5 Day-7: 148 / 6.88 / 32.8 / 10.3 Day1: 136 / 5.49 / 31.7 / 10.2 Day8: 118 / 7.73 / 30.2 / 9.8 Day13: 118 / 9.61 / 30.6 / 10.2
治験薬との関連性	異型肺炎：関連あり

2） その他の重篤な有害事象の叙述（CA209205 試験）

重篤な有害事象が 47 名に発現した．治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 23 名のうち，20 名の詳細を以下に記載し，病勢進行以外の理由で死亡した 3 名の詳細は 1） 死亡の叙述（CA209205 試験）に記載した．なお，事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

被験者識別コード CA209205-2-185

人種	白人
性別	女性
年齢	33 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	耐糖能障害（Grade 4）
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 4 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 8 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 33 歳女性，Ⅳ期の古典的ホジキンリンパ腫であり，門脈周囲，縦隔及び肺門リンパ節での病変並びに肝臓へ進展した病変があった． 投与開始 17 日目，1 回目の治験薬投与 16 日後，被験者は Grade 4 の耐糖能障害（グルコースの臨床検査値は下表を参照）により入院し，本事象は治験薬と関連ありと判断された．本時点で被験者は Grade 1 の口渇（報告用語：口渇感増強）及び尿量増加を発現していた．本事象により次回の治験薬の投与が延期された．被験者にインスリンが投与された．投与開始 18 日目，臨床検査結果は，ヘモグロビン A1c 6.2%（基準範囲：4.2～5.8%），膵島細胞抗体 ＜1：4（基準範囲：＜1：4～該当なし）であった．投与開始 19 日目，本事象は後遺症を残して回復し，被験者は退院し，低炭水化物食及び糖尿病食が指導された．投与開始 25 日目，口渇は回復し，治験薬投与が再開された．投与開始 38 日目，尿量増加は回復した． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 113 日目であった．

	臨床検査結果［国際（SI）単位］ Glucose - SI Glucose Units mmol/L Range NA Day-7 7.05 Day1 8.60 Day8 12.04 Day17 34.58 Day25 7.77 Day39 3.44 Day53 13.43 Day71 5.38 Day99 4.55 Note: The conversion factor used for glucose 1mg/dL = 0.0555 mmol/L 臨床検査結果（US 単位） Glucose - US Glucose Units mg/dL Range NA Day-7 127 Day1 155 Day8 217 Day17 623 Day25 140 Day39 62 Day53 242 Day71 97 Day99 82
治験薬との関連性	耐糖能障害：関連あり

被験者識別コード CA209205-5-124

人種	白人
性別	男性
年齢	47 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	胸水（Grade 3） 呼吸困難（Grade 5）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×13 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 20 日 治験薬の最終投与日：同年 8 月 6 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 47 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，右前縦隔，右下傍気管リンパ節，右肺門，大静脈後部及び左下傍気管リンパ節での病変並びに後縦隔へ進展した病変があった．関連する病歴には，胃食道逆流，腹痛及び悪心があり，元喫煙者であった． 投与開始 151 日目，11 回目の治験薬投与 11 日後，被験者は嘔吐及び腹痛を呈し，Grade 3 の胸水（報告用語：右胸水）により入院した．胸部／腹部／骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で右胸水が認められ，カテーテルが留置され，24 時間かけて漿液が 3 L 以上排出された．胸水は治験薬と関連なしと判断され，治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 154 日目，胸水は回復し，被験者は退院した． 投与開始 182 日目，疾患進行により治験を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 168 日目であった． 投与開始 185 日目，13 回目の治験薬投与 17 日後，被験者は呼吸困難により入院した．同月（日付不明），被験者は非重篤な Grade 2 の低酸素症を発現しており，本事象は治験薬と関連なしと判断され，同月中に回復した．投与開始 187 日目，被験者は疾患進行により死亡した．呼吸困難の転帰は死亡と報告された．剖検が施行されたかについては不明である．
治験薬との関連性	胸水：関連なし 呼吸困難：関連あり

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 CA209205-7-248

人種	白人
性別	男性
年齢	28 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	心嚢液貯留（Grade 4） 胸水（Grade 2） 肺炎（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×1 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 7 月 17 日 治験薬の最終投与日：同年 7 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 28 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左腋窩リンパ節での片側病変，外側胸壁及び鼡径部での病変並びに左肺へ進展した病変があった．関連する既往歴には，頻脈があった． 投与開始 1 日目，発熱及び寝汗を伴う Grade 2 の肺臓炎が治験担当医師により報告された．安静時及び労作時の酸素飽和度は 92%であった．胸部 X 線検査では左胸水の増加及び新たな右胸水が認められ，心嚢液貯留の可能性があった．メトクロプラミド，ミルタザピン及びオキシコドンが投与された．肺臓炎は治験薬と関連ありと判断された． 翌日，1 回目の治験薬投与 1 日後，被験者は Grade 4 の心嚢液貯留，Grade 3 の肺炎及び Grade 2 の胸水により入院し，これらの事象はすべて治験薬と関連ありと判断された．これらの事象には，呼吸困難，ベースライン時に呈していた左胸部不快感の増悪及び咳嗽の増悪（当初は乾性咳嗽であり，後に緑色痰のある湿性咳嗽となった）が認められた．投与開始 5 日目，救急科で呼吸困難，頻呼吸（呼吸数：＞30 bpm）及び頻脈（130 bpm）が認められ，酸素飽和度は約 80%であった．胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査ではびまん性両側性肺浸潤及び多量の心嚢液貯留が認められた．投与開始 6 日目，胸部 CT 検査を再度実施し，真菌性肺炎の可能性が示唆された．投与開始 7 日目，2 次元心エコー検査を実施し，心嚢液貯留（背面で 2 cm，側面で 2～2.2 cm），右心房自由壁の圧迫，左室の軽度運動低下が認められ，駆出率は 50～55%であった．投与開始 8 日目，心膜穿刺を実施し，700 mL の心嚢液が排出された．投与開始 9 日目，心膜穿刺後の胸部 X 線検査を実施し，少量の両側胸水（既報告）及び両肺で不均一な陰影が認められた．直接塗抹グラム染色検査では下気道標本に酵母菌が認められ，嫌気性培養検査の結果は陰性，呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査の結果は陰性であった．これらの事象に対して Albuterol（サルブタモール），レボフロキサシン，セフェピム，エノキサパリン及びバンコマイシンが投与された． 投与開始 13 日目，心嚢液貯留，胸水及び肺炎は，非重篤な有害事象（すべて Grade 2）へと重症度が低下し，これらの 3 件の事象は治験薬と関連ありと判断された．投与開始 39 日目，治験を中止した．治験薬の最終投与は投与開始 1 日目であった． データベースロック時点で，心嚢液貯留，胸水及び肺炎は未回復であった（退院についての詳細は未入手）．
治験薬との関連性	心嚢液貯留：関連あり 胸水：関連あり 肺炎：関連あり

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 CA209205-7-257

人種	黒人／アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	25 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	四肢痛（Grade 3） 胸水（Grade 2） 肺炎（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×5 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 17 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 25 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，後腹膜及び腋窩の左リンパ節での片側病変並びに左胸筋での腫瘤があった． 投与開始 1 日目，胸部 X 線検査では左下葉に非特異的な陰影，亜区域性無気肺又は肺炎，及び少量から中等量の左胸水が認められた． 投与開始 2 日目，1 回目の治験薬投与 1 日後，被験者は呼吸困難を呈し，Grade 3 の肺炎，Grade 3 の四肢痛（報告用語：左上肢痛）及び Grade 2 の胸水の「悪化」により入院した．これらの事象のうち，胸水のみ治験薬と関連ありと判断された．また，39.2℃の発熱が認められた．臨床検査結果は，クレアチンキナーゼ 180 IU/L（基準範囲：55～170 IU/L），D-ダイマー2.57 μg/mL（基準範囲：0～0.4 μg/mL）であった．Albuterol（サルブタモール），hydromorphone，イプラトロピウム，レボフロキサシン，オキシコドン及びピペラシリン／タゾバクタムが投与された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 6 日目，肺炎，四肢痛及び胸水は回復した．被験者は退院し（日付不明），セフポドキシム及びガバペンチンの投与が継続された． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	140 - 440	4 - 11	0.4 - 0.54	140 - 180
Day1	372	11.1	0.346	112
Day2	NULL	11.1	NULL	NULL
Day15	324	6	0.353	112
Day29	221	4.4	0.389	126
Day42	170	4.1	0.399	129
Day57	147	3.7	0.39	128

臨床検査結果（US 単位）

CBC - US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	140 - 440	4 - 11	40 - 54	14 - 18
Day1	372	11.1	34.6	11.2
Day2	NULL	11.1	NULL	NULL
Day15	324	6	35.3	11.2
Day29	221	4.4	38.9	12.6
Day42	170	4.1	39.9	12.9
Day57	147	3.7	39	12.8

治験薬との関連性	四肢痛：関連なし 胸水：関連あり 肺炎：関連なし

被験者識別コード CA209205-12-277

人種	アジア人
性別	女性
年齢	53 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	発疹（Grade 3）

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（cHL）

治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×1 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 2 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 2 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 53 歳女性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左鎖骨上窩及び右上縦隔のリンパ節での病変があった． 投与開始 19 日目，1 回目の治験薬投与 18 日後，被験者は Grade 3 の発疹により入院した．発疹は当日までの 4 日間で悪化し，入院前より「強い熱感」を伴っていたとの報告があった．本事象は治験薬と関連ありと判断された．メチルプレドニゾロンの静脈内投与（投与量及び投与頻度は不明）が開始された．治験薬に対する措置は取られなかった． データベースロック時点で，発疹は未回復であった（退院についての詳細は未入手）．被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 1 日目であった．
治験薬との関連性	発疹：関連あり

被験者識別コード CA209205-13-117

人種	白人
性別	女性
年齢	61 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	下痢（Grade 2） 下痢（Grade 3） 下痢（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×3 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 2 月 4 日 治験薬の最終投与日：同年 3 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 61 歳女性，III期の古典的ホジキンリンパ腫であり，気管竜骨下リンパ節での病変及び縦隔へ進展した病変があった．関連する病歴には，疲労，消化障害及び間欠性下痢があった． 投与開始日の同月（日付不明），被験者は Grade 1 の腹痛，食欲減退，胃食道逆流性疾患及び悪心を発現し，これらの事象はすべて治験薬と関連ありと判断された．アセトアミノフェン及びランソプラゾールが投与された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 15 日目，これらの事象はすべて回復した． 投与開始 26 日目，被験者は Grade 2 の下痢（治験薬と関連あり）を発現した．処置（詳細不明）が行われ，治験薬に対する措置は取られなかった． 投与開始 27 日目，2 回目の治験薬投与 5 日後，被験者は Grade 2 の下痢により入院し，本事象は治験薬と関連ありと判断された．微生物学的検査，培養検査及び感受性試験の結果は陰性であった．ランソプラゾール及びオンダンセトロンが投与された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 36 日目，本事象は回復した． 投与開始 45 日目，被験者は Grade 3 の下痢（治験薬と関連あり）を発現した．処置は行われず，本事象により次回の治験薬投与が延期された．投与開始 46 日目，本事象は回復した． 投与開始 49 日目，被験者は下痢の悪化により入院した．投与開始 50 日目，微生物学的検査，培養検査及び感受性試験ではクロストリジウム・ディフィシレは認められなかった．ロペラミドが投与された．投与開始 51 日目，被験者は退院し，プレドニゾロンの経口投与が継続された．その他の退院についての詳細は未入手である． 投与開始 88 日目，被験者は Grade 3 の下痢（治験薬と関連あり）により入院した．静脈内輸液，アセトアミノフェン及びコデインが投与された．投与開始 100 日目，結腸内視鏡検査の結果は正常であった．投与開始 104 日目，本事象は回復した．退院についての詳細は未入手である．

	ステロイド治療の概要を以下に示す. ・ 投与開始 49 日目，静脈内プレドニゾロン 60 mg が隔日投与された. ・ 投与開始 52 日目，経口プレドニゾロン 75 mg の隔日投与が開始された．プレドニゾロンは，翌月にかけて漸減され，投与開始 81 日目に 5 mg 隔日投与となり，投与開始 82 日目まで継続された. 投与開始 182 日目，臨床所見で疾患進行が認められ，治験を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 36 日目であった. データベースロック時点で，下痢は未回復であり，被験者の生存が最後に確認された日は投与開始 226 日目であった. 臨床検査結果［国際（SI）単位］ CBC - SI PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*9 c/L / vol / g/L Range: 150 - 410 / 4 - 10 / 0.36 - .46 / 120 - 150 Day-1: 192 / 4.8 / 0.358 / 115 Day8: 234 / 5.8 / 0.359 / 115 Day15: 300 / 7.4 / 0.347 / 112 Day36: 230 / 5.8 / 0.327 / 105 臨床検査結果（US 単位） CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c'uL / % / g/dL Range: 150 - 410 / 4 - 10 / 36 - 46 / 12 - 15 Day-1: 192 / 4.8 / 35.8 / 11.5 Day8: 234 / 5.8 / 35.9 / 11.5 Day15: 300 / 7.4 / 34.7 / 11.2 Day36: 230 / 5.8 / 32.7 / 10.5
治験薬との関連性	下痢（Grade 2）：関連あり 下痢（Grade 3）：関連あり 下痢（Grade 3）：関連あり

被験者識別コード CA209205-26-219

人種	白人
性別	男性
年齢	24 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	腹痛（Grade 1） 悪心（Grade 1） 発熱（Grade 1） 嘔吐（Grade 1）
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 6 月 9 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 14 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 24 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，門脈大静脈及び胃十二指腸のリンパ節での病変，並びに肺及び肝臓へ進展した病変があった. 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与 30 分後，被験者は Grade 1 の腹痛，悪心，発熱（体温は未入手）及び嘔吐により入院し，これらの事象は治験薬と関連ありと判断された．血液培養及び尿培養検査の結果は陰性であり，全血球計算（CBC）で白血球数増加が報告され，本事象は数日後に回復した（下表を参照）．投与開始 1 日目，C-反応性蛋白は 193.6 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった．投与後の腫瘍フレアが内在的要因と考えられた．アモキシシリン／クラブラン酸，シクリジン，モルヒネ，オンダンセトロン，ビソプロロール，ブドウ糖 5%及び ramipril の投与が開始され，治験薬に対する措置は取られなかっ

	た．投与開始 2 日目，腹痛，悪心，発熱及び嘔吐は回復した（退院についての詳細は未入手）． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 98 日目であった． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ CBC - SI 臨床検査結果（US 単位） CBC - US
治験薬との関連性	腹痛：関連あり 悪心：関連あり 発熱：関連あり 嘔吐：関連あり

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	150 - 400	4 - 11	0.4 - .5	130 - 170
Day-6	192	14.84	0.303	90
Day1	193, 193	16.01, 16.01	0.275, .275	86, 86
Day8	253	6.01	0.325	98
Day14	215	3.8	0.324	106
Day28	170	4.03	0.386	130
Day42	148	4.13	0.385	133
Day56	151	4.18	0.39	129
Day70	167	4.9	0.396	140
Day85	157	4.88	0.418	145

CBC - US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	150 - 400	4 - 11	40 - 50	13 - 17
Day-6	192	14.84	30.3	9
Day1	193, 193	16.01, 16.01	27.5, 27.5	8.6, 8.6
Day8	253	6.01	32.5	9.8
Day14	215	3.8	32.4	10.6
Day28	170	4.03	38.6	13
Day42	148	4.13	38.5	13.3
Day56	151	4.18	39	12.9
Day70	167	4.9	39.6	14
Day85	157	4.88	41.8	14.5

被験者識別コード CA209205-27-145

人種	白人
性別	男性
年齢	30 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×12 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 4 月 1 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 30 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左頸部リンパ節腫脹，右上傍気管リンパ節腫脹及び後腹膜傍大動脈リンパ節腫脹があった．重要な既往歴として，被験者は元喫煙者であった． 投与開始 59 日目，4 回目の治験薬投与 16 日後，被験者は飽和度低下，頻脈及び白色痰を伴う咳嗽を訴えて入院し，Grade 2 の肺臓炎と診断された．本事象は治験薬と関連ありと判断された．コンピュータ断層撮影（CT）検査で肺臓炎と確定され，静脈内メチルプレドニゾロン 80 mg 1 日 2 回，アセトアミノフェン，イプラトロピウム及びレボフロキサシンの投与が開始された．次回の治験薬投与が延期された．投与開始 63 日目，静脈内メチルプレドニゾロンは経口 prednisone 100 mg 1 日 2 回投与に切り替えられ，翌日，肺臓炎の回復により prednisone の投与を中止した． 投与開始 84 日目，治験薬投与が再開された．被験者の退院についての詳細は未入手であった．

	投与開始2日目，1回目の治験薬投与1日後，非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢が報告され，本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された．データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始181日目であった．
治験薬との関連性	肺臓炎：関連あり

被験者識別コードCA209205-27-176

人種	白人
性別	女性
年齢	35歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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4日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年9月4日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は35歳女性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，頸部及び縦隔リンパ節に病変があった． 投与開始57日目，4回目の治験薬投与14日後，被験者はGrade 3のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（下表を参照）により入院し，本事象は治験薬と関連ありと判断された．静脈内メチルプレドニゾロン80 mgの1日2回投与が開始された．また，レボフロキサシンも投与された．ALT増加により次回の治験薬投与が延期された．2日後，ALT増加は回復したと判断され（臨床検査値は未入手），メチルプレドニゾロンの静脈内投与を中止した．退院についての詳細は未入手である． 投与開始61日目，前事象が回復したと報告されてから2日後，被験者はGrade 3のALT増加（下表を参照）により再入院し，本事象は治験薬と関連ありと判断された．静脈内メチルプレドニゾロン120 mgの1日3回投与が開始され，次回の治験薬投与が延期された．投与開始67日目，経口ミコフェノール酸1002 mgの1日2回投与が開始された．投与開始72日目，ALT増加は回復したと報告され（臨床検査値は未入手），投与開始75日目，ミコフェノール酸の投与を中止した．投与開始80日目，静脈内メチルプレドニゾロンは経口メチルプレドニゾロン20 mgの1日2回投与に切り替えられ，投与開始82日目，治験薬投与が再開された．同日（投与開始82日目），メチルプレドニゾロンは10 mg隔日投与へと漸減された．投与開始86日目より，メチルプレドニゾロンの投与量は漸減され（下表を参照），経口メチルプレドニゾロン1 mgの隔日投与は投与開始110日目まで継続された．被験者の退院についての詳細は未入手であった． メチルプレドニゾロンの投与量 投与日 / 投与量 投与開始86日目 / 8 mg 投与開始96日目 / 4 mg 投与開始99日目 / 2 mg 投与開始104日目 / 1 mg データベースロック時点で，甲状腺機能低下症は未回復であり，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始124日目であった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

LFT - SI

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	umol/L	U/L
Range	0 - 104	0 - 40	0 - 18.8	0 - 40
Day-11	128	27	3.4	34
Day1	105	23	1.7	38
Day8	119	22	3.4	38
Day15	99	25	3.4	25
Day29	89	23	1.7	39
Day43	90	64	3.4	97
Day57	NULL	NULL	NULL	277
Day61	NULL	NULL	NULL	257
Day96	79	29	1.7	65
Day110	95	39	1.7	73
Day124	89	23	1.7	28

Thyroid - SI

	FT3	TSH	FT4
Units	pmol/L	mU/L	pmol/L
Range	3.5 - 6.5	0.35 -0 5	9 - 25.5
Day-11	NULL	1.84	NULL
Day43	2.3	72.33	6.2

臨床検査結果（US 単位）

LFT - US

	ALP	AST	TBILI	ALT
Units	U/L	U/L	mg/dL	U/L
Range	0 - 104	0 - 40	0 - 1.1	0 - 40
Day-11	128	27	0.2	34
Day1	105	23	0.1	38
Day8	119	22	0.2	38
Day15	99	25	0.2	25
Day29	89	23	0.1	39
Day43	90	64	0.2	97
Day57	NULL	NULL	NULL	277
Day61	NULL	NULL	NULL	257
Day96	79	29	0.1	65
Day110	95	39	0.1	73
Day124	89	23	0.1	28

Thyroid - US

	FT3	TSH	FT4
Units	pg/dL	uU/mL	ng/dL
Range	230 - 420	0.35 -0 5	0.7 -0 2
Day-11	NULL	1.84	NULL
Day43	148	72.33	0.5

治験薬との関連性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）：関連あり アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）：関連あり

被験者識別コード CA209205-30-275

人種	白人
性別	男性
年齢	21 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	痙攣発作（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×2 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 3 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 21 歳男性，肺転移を伴うⅡ期の古典的ホジキンリンパ腫であった．重要な既往歴は，大腸炎及び自家造血幹細胞移植（ASCT）があった． 投与開始 3 日目，1 回目の治験薬投与 2 日後，被験者は突発性記憶喪失及び眼球回旋を訴えて入院し，Grade 2 の痙攣発作と診断された．意識消失の報告はなく，鎮静薬（詳細不明）が投与された．痙攣発作は治験薬と関連ありと判断され，コンピュータ断層撮影（CT）検査及び核磁気共鳴画像法（MRI）検査が実施された（結果は未入手）．同日，痙攣発作は回復したと報告され，被験者は退院した（退院についての詳細は未入手）．治験薬に対する措置は取られなかった． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始

	14 日目であった． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ RENAL - SI CREAT: Units umol/L; Range 62 - 106; Day3 80 BUN: Units mmol/L; Range 2.1 - 7.1; Day3 2.9 LFT - SI ALP: Units U/L; Range 0 - 130; Day3 72 AST: Units U/L; Range 0 - 41; Day3 20 TBILI: Units umol/L; Range 0 - 20.5; Day3 8.6 ALT: Units U/L; Range 0 - 42; Day3 10 CBC - SI PLAT: Units x10*9 c/L; Range 140 - 400; Day3 204 WBC: Units x10*9 c/L; Range 4.5 - 11; Day3 4.3 HCT: Units vol; Range 0.42 - .52; Day3 0.361 HB: Units g/L; Range 140 - 180; Day3 121 臨床検査結果（US 単位） RENAL - US CREAT: Units mg/dL; Range 0.7 - 1.2; Day3 0.9 BUN: Units mg/dL; Range 6 - 20; Day3 8 LFT - US ALP: Units U/L; Range 0 - 130; Day3 72 AST: Units U/L; Range 0 - 41; Day3 20 TBILI: Units mg/dL; Range 0 - 1.2; Day3 .5 ALT: Units U/L; Range 0 - 42; Day3 10 CBC - US PLAT: Units x10*9 c/L; Range 140 - 400; Day3 204 WBC: Units x10*3 c/uL; Range 4.5 - 11; Day3 4.3 HCT: Units %; Range 42 - 52; Day3 36.1 HB: Units g/dL; Range 14 - 18; Day3 12.1
治験薬との関連性	痙攣発作：関連あり

被験者識別コード CA209205-33-26

人種	白人
性別	男性
年齢	26 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	注入に伴う反応（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×24 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 1 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：翌年 8 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 26 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左頸部，左鎖骨下，左縦隔，縦隔及び頭蓋内リンパ節での病変並びに肺へ進展した病変があった．関連する病歴には，そう痒症，発熱，寝汗，咳嗽及び疲労があった．投与開始 8 カ月前から投与開始 5 カ月前まで，ブレンツキシマブ ベドチンが投与されていた． 投与開始 1 日目，治験薬の初回投与が行われ，Grade 2 の注入に伴う反応が発現した．アセトアミノフェンが投与され，治験薬投与は約 1 時間後に完了し，本事象は完全に回復した． 投与開始 29 日目，約 80 mg の治験薬投与（3 回目の治験薬投与）後，被験者は Grade 2 の注入に伴う反応を発現した．注入に伴う反応には，「体調不良」，発熱（38.5℃），からだのゆれ，頻脈（心拍数：120～140 bpm）が認められ，血圧は安定していた．治験薬投与が中断され，被験者は入院した．静脈内輸液，静脈内デキサメタゾン 40 mg，静脈内 prednisone 100 mg，ラニチジン，dimetindene 及びアセトアミノフェンが投与された．投与開始 30 日目，本事象は回復した．治験薬投与は，注入速度を下げて再開され，投与が終了した．退院についての詳

	細は未入手であった． 投与開始 43 日目，4 回目の治験薬投与を実施した．ラニチジン，dimetindene，アセトアミノフェン及び prednisone 25 mg が前投与され，これらはすべてデータベースロック時点で継続されていた． 投与開始 183 日目，14 回目の治験薬投与日，Grade 1 の甲状腺機能低下症（報告用語：潜在性甲状腺機能低下症，投与開始 183 日目の臨床検査結果は未入手）と診断された．本事象は治験薬と関連ありと判断され，処置は行われず，治験薬に対する措置も取られなかった．投与開始 211 日目，甲状腺機能低下症は回復した（下表を参照）． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ Thyroid - SI TSH Units mU/L Range 0.27 - 4.2 Day-2 1.46 Day83 0.97 Day127 3.19 Day169 3.74 Day211 3.04 Day253 3.72 Day295 2.75 臨床検査結果（US 単位） Thyroid - US TSH Units uU/mL Range 0.27 - 4.2 Day-2 1.46 Day83 0.97 Day127 3.19 Day169 3.74 Day211 3.04 Day253 3.72 Day295 2.75
治験薬との関連性	注入に伴う反応：関連あり

被験者識別コード CA209205-33-128

人種	白人
性別	女性
年齢	20 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	注入に伴う反応（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×12 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 23 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 8 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 20 歳女性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左右頸部，後腹膜肝門，右縦隔及び数カ所の代表的なリンパ節での病変，並びに骨髄，肝臓及び脾臓へ進展した病変があった． 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与日，被験者は治験薬投与 1 時間後に発熱，悪寒及び筋緊張低下の徴候を訴えて入院し，Grade 2 の注入に伴う反応と診断された．本事象は治験薬と関連ありと判断された．治験薬の投与は 12 時 5 分に開始され，13 時 30 分に終了した．心拍数は 109 bpm，血圧は 110/59 mmHg であった．その他，本反応に関連する所見は認められなかった．dimetindene，ラニチジン，アセトアミノフェンの投与が開始され，アシクロビルの投与が継続された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 5 日目，注入に伴う反応は回復した．投与開始 1 日目には，Grade 2 の口腔ヘルペス（報告用語：口唇ヘルペス）も報告され，本事象は治験薬と関連なしと判断された．投与開始 57 日目，本事象は回復した．

	投与開始31日目，3回目の治験薬投与後，Grade 1の注入に伴う反応（皮膚）が報告され，本事象は治験薬と関連ありと判断された．治験薬の投与は10時40分に開始され，12時48分に終了した．処置は行われず，治験薬に対する措置は取られなかった．同日，本事象は回復したと報告された． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始156日目であった．
治験薬との関連性	注入に伴う反応：関連あり

被験者識別コードCA209205-33-250

人種	白人
性別	男性
年齢	19歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	膵炎（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×2回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年7月28日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年8月25日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は19歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左鎖骨後，右門，左肺上葉及び数カ所の代表的な肺リンパ節に病変があった． 投与開始8日目，臨床検査結果でリパーゼ増加（247 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：＜46 U/L）が認められた．1回目の治験薬投与10日後，被験者は発熱（詳細は未入手）及び咳嗽を訴えて入院し，Grade 2の膵炎と診断された．本事象は治験薬と関連ありと判断された．同日の臨床検査結果はリパーゼ650 U/L（基準範囲：＜46 U/L），アミラーゼ242 U/L（ベースライン：該当なし，基準範囲：28～100 U/L）及びC-反応性蛋白18.99 mg/dL（ベースライン：該当なし，基準範囲：＜0.50 mg/dL）であった．イミペネム，トブラマイシン及びタゾバクタムの投与が開始された．投与開始14日目，腹部超音波検査の結果は正常であった．膵炎により次回の治験薬投与が延期された． 投与開始15日目，膵炎は回復したと報告された（臨床検査結果は未入手）．退院についての詳細は未入手である． 投与開始22日目，Grade 4のリパーゼ増加（臨床検査値は未入手）が報告され，治験薬と関連ありと判断された．prednisone 50 mg/日の経口投与が開始され，prednisoneは漸減され，投与開始25日目に20 mg/日となった．本事象により次回の治験薬投与が延期され，治験薬投与日は投与開始29日目であった． データベースロック時点で，リパーゼ増加は未回復であり，prednisoneの投与は継続されていた．被験者の直近の治験薬投与日は投与開始29日目であった．
治験薬との関連性	膵炎：関連あり

被験者識別コードCA209205-33-267

人種	白人
性別	男性
年齢	22歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	注入に伴う反応（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×1回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年8月28日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年8月28日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は22歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左項部，腋窩，肺門，左縦隔及び後腹膜リンパ節での病変，並びに脾臓，肝臓

	及び骨へ進展した病変があった． 投与開始 1 日目，治験薬投与中に Grade 3 の発熱（体温は未入手）及び戦慄が発現し，Grade 2 の注入に伴う反応と診断された．治験薬は 14 時 45 分に投与を開始した後，投与を中断し，静脈内デキサメタゾン 20 mg が投与された．また，ペチジン 50 mg の投与が開始された．同日後刻，注入に伴う反応は回復し，約 6 時間後に治験薬投与が再開された．これらの事象は治験薬と関連ありと判断された． 投与開始 4 日目，1 回目の治験薬投与 3 日後，被験者は発熱を訴えて入院し，Grade 2 の注入に伴う反応（報告用語：治験薬に関連した注入関連反応及び発熱）と診断された．注入に伴う反応は治験薬と関連ありと判断されたが，Grade 2 の発熱は治験薬と関連なしと判断された．血液培養検査の結果は陰性であり，臨床検査結果で C-反応性蛋白増加（19.26 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～0.5 mg/dL）及びプロカルシトニン（15 ng/mL，ベースライン：該当なし，基準範囲：＜0.1 ng/mL）が認められた．現行の治療に加えて，ピペラシリン／タゾバクタム 4.5 mg の投与が追加された．同日後刻，発熱は回復したと報告された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 8 日目，注入に伴う反応は回復した．被験者の退院についての詳細は未入手であった． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 1 日目であった． 臨床検査結果［国際（SI）単位］ CBC - SI PLAT / WBC / HB Units: x10*9 c/L / x10*9 c/L / g/L Range: 150 - 400 / 4.4 - 11.3 / 135 - 180 Day4: 61 / 4.08 / 86 臨床検査結果（US 単位） CBC - US PLAT / WBC / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / g/dL Range: 150 - 400 / 4.4 - 11.3 / 13.5 - 18 Day4: 61 / 4.08 / 8.6
治験薬との関連性	注入に伴う反応：関連あり

被験者識別コード CA209205-34-213

人種	白人
性別	男性
年齢	31 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3） 肺臓炎（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×7 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 29 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 14 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 31 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左門，鎖骨後，肋骨横隔膜両側リンパ節での病変，並びに縦隔，胸膜，肺及び肝臓へ進展した病変があった．関連する病歴には，肺炎無形成（2014 年 10 月）があった． 投与開始 43 日目，3 回目の治験薬投与 11 日後，被験者は最高 39℃の発熱を訴えて入院し，Grade 3 のニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，本事象は治験薬と関連なしと判断された．同日，気管支鏡

検査を実施し，気管支肺胞洗浄液にニューモシスチス・イロベチイDNAが認められた．腹部超音波検査で脾腫が認められた．スルファメトキサゾール／トリメトプリム，アシクロビル及びアロプリノールの投与が開始され，プレドニゾロン100 mg/日（投与経路不明）が投与された．次回の治験薬投与が延期された．
投与開始47日目，胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で両肺の肺胞浸潤が認められたが，翌日実施した気管支鏡検査での結果は正常であった．投与開始52日目，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は回復したと判断された．退院についての詳細は未入手であった．投与開始57日目，経口prednisone 50 mg/日の漸減投与を開始し，経口prednisoneは投与開始59日目に25 mg/日まで漸減され，同日，投与を中止した．
投与開始67日目，治験薬投与が再開された．
投与開始67日目，4回目の治験薬投与日，被験者はGrade 1の甲状腺機能低下症と診断され（下表を参照），本事象は治験薬と関連ありと判断された．処置は行われず，治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始81日目，甲状腺機能低下症は回復したと判断された（投与開始81日目の臨床検査結果は未入手）．
投与開始124日目，治験薬の投与予定日，PET／CT検査で免疫介在性の肺臓炎及び異型肺炎が認められた．肺臓炎は治験担当医師により，Grade 2の肺臓炎と報告され，治験薬と関連ありと判断された．本事象により治験薬投与が延期され，精査のための待機入院が予定された．
投与開始126日目，外部の病院で実施された気管支肺胞洗浄検査でコロナウイルスが認められた．肺臓炎はGrade 1の事象として取り扱われた（詳細は未入手）．投与開始137日目，被験者は呼吸窮迫（低酸素症）を発現して入院し，prednisoneが投与された（詳細は未入手）．本事象はGrade 3の肺臓炎と報告され，治験薬と関連ありと判断された．データベースロック時点で，肺臓炎は未回復であった．被験者の退院についての詳細は未入手であった．被験者の直近の治験薬投与日は投与開始109日目であった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

Thyroid - SI

	TSH	FT4
Units	mU/L	pmol/L
Range	0.44 - 3.77	12.8 - 20.4
Day-1	2.26	NULL
Day67	4.17	11.4

CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	150 - 450	4.4 - 11.3	0.42 -0 .5	140 - 174
Day-1	96	3.3	0.31	105
Day8	125	3	0.3	99
Day18	100	3.3	0.32	106
Day32	122	5.3	0.34	111
Day67	55	1.6	0.32	101
Day81	89	2.1	0.35	114
Day95	78	3.2	0.38	123

	臨床検査結果（US 単位） Thyroid - US TSH / FT4 Units: uU/mL / ng/dL Range: 0.44 - 3.77 / 1 - 1.6 Day-1: 2.26 / NULL Day67: 4.17 / 0.9 CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / % / g/dL Range: 150 - 450 / 4.4 - 11.3 / 42 - 50 / 14 - 17.4 Day-1: 96 / 3.3 / 31 / 10.5 Day8: 125 / 3 / 30 / 9.9 Day18: 100 / 3.3 / 32 / 10.6 Day32: 122 / 5.3 / 34 / 11.1 Day67: 55 / 1.6 / 32 / 10.1 Day81: 89 / 2.1 / 35 / 11.4 Day95: 78 / 3.2 / 38 / 12.3
治験薬との関連性	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎：関連なし 肺臓炎：関連あり

被験者識別コード CA209205-35-226

人種	アメリカンインディアン／アラスカ先住民
性別	男性
年齢	24 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×6 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 6 月 18 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 2 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 24 歳男性，II 期の古典的ホジキンリンパ腫であり，右傍心臓，左腋窩，肝門及び左右腸骨リンパ節での病変，並びに肺へ進展した病変があった．既往歴には，心房細動，サイトメガロウイルス及びアスペルギルスの呼吸器感染（気管支肺胞洗浄検査でサイトメガロウイルス陽性）があり，被験者は元喫煙者であった． ベースラインでの身体的所見で右基底部の胸水が認められ，酸素飽和度は安静時に 96%，労作時に 94%であった．治験薬の投与開始時，ボリコナゾール及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与されていた． 被験者は呼吸困難を訴えて緊急治療室に搬送され，胸部 X 線検査／コンピュータ断層撮影（CT）検査を実施した（日付不明）．検査の結果，Grade 2 の間質性肺臓炎が示され，被験者は治療のため入院した．臨床検査結果で C-反応性蛋白増加（9.89 mg/dL，基準範囲：0.01～1 mg/dL）が認められた．本事象は治験薬と関連ありと判断され，ピペラシリン／タゾバクタムの投与が開始され，ボリコナゾール及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与が継続された．投与開始 23 日目，静脈内メチルプレドニゾロン 40 mg の 1 日 2 回投与が開始され，4 日後，経口 prednisone 75 mg の 1 日 2 回投与に切り替えられた．投与開始 31 日目，prednisone は 50 mg/日へと漸減された．治験薬に対する措置は取られなかった． 投与開始 33 日目，肺臓炎は回復した．prednisone は投与開始 38 日目には 12.5 mg まで漸減し，投与開始 49 日目に投与を中止した．被験者の退院についての詳細は未入手であった． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 77 日目であった．

	臨床検査結果［国際（SI）単位］ Laboratory test results CBC - SI PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*9 c/L / vol / g/L Range: 130 - 400 / 4 - 10 / 0.4 - 0.52 / 130 - 180 Day-3: 147 / 5.5 / 0.327 / 105 Day1: 138 / 7.1 / 0.32 / 104 Day16: 98 / 9.4 / 0.311 / 100 Day22: 94 / 3.8 / NULL / 0 Day35: 168 / 6.4 / 0.371 / 119 Day49: 182 / 4.2 / 0.394 / 127 Day63: 216 / 5.4 / 0.405 / 132 Day77: 242 / 11.9 / 0.396 / 128 臨床検査結果（US 単位） CBC - US PLAT / WBC / HCT / HB Units: x10*9 c/L / x10*3 c/uL / % / g/dL Range: 130 - 400 / 4 - 10 / 40 - 52 / 13 - 18 Day-3: 147 / 5.5 / 32.7 / 10.5 Day1: 138 / 7.1 / 32 / 10.4 Day16: 98 / 9.4 / 31.1 / 10 Day22: 94 / 3.8 / NULL / 0 Day35: 168 / 6.4 / 37.1 / 11.9 Day49: 182 / 4.2 / 39.4 / 12.7 Day63: 216 / 5.4 / 40.5 / 13.2 Day77: 242 / 11.9 / 39.6 / 12.8
治験薬との関連性	肺臓炎：関連あり

被験者識別コード CA209205-35-264

人種	白人
性別	男性
年齢	24 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	注入に伴う反応（Grade 3）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×2 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 28 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：同年 9 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 24 歳男性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であった．投与開始 241 日前から投与開始 170 日前まで，ブレンツキシマブ ベドチンが投与されていた． 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与日，治験薬投与後に被験者は発熱及び悪寒を訴え，身体所見で洞性頻脈及び血圧上昇（140/100 mmHg）が認められたため入院を延長した．治験薬の投与は 11 時 5 分に開始し，12 時 5 分に終了した．本事象は Grade 3 の注入に伴う反応と診断され，治験薬と関連ありと判断された．静脈内 paracetamol（アセトアミノフェン）1 g，クロルフェニラミン，ピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回，及び静脈内生理食塩水 1000 cc の投与が開始された．1 時間後（13 時 45 分），被験者は回復し，症状は消失した．被験者は定期的にモニターされた．その他，悪寒を伴わない高熱（体温：40.4℃）が報告された．敗血症の除外診断のため胸部 X 線検査及び血液培養検査を実施し，結果は陰性であった．臨床検査結果では C-反応性蛋白増加（16.21 mg/dL，基準範囲：0.01～1 mg/dL）が認められ，ヘモグロビン 6.7 g/dL（基準範囲：13～18 g/dL）及びヘマトクリット 20.5（基準範囲：40～52）であった．輸血が施行され，治験薬に対する措置は取られなかった．翌日（投与開始 2 日目），注入に伴う反応は回復し，投与開始 7 日目，被験者は退院した． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 14 日目であった．
治験薬との関連性	注入に伴う反応：関連あり

被験者識別コード CA209205-40-3

人種	その他：不明
性別	男性
年齢	26 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	発熱（Grade 1）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×25 回 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 26 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：翌年 8 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 26 歳男性，II期の古典的ホジキンリンパ腫であり，左胸筋下リンパ節及び左腋窩リンパ節に病変があった．関連する病歴には，発疹及びヘルペスウイルス感染があり，被験者は元喫煙者であった．治験薬の投与開始時，クリンダマイシン，ガバペンチン，hydromorphone 及びオキシコドンが投与されていた． 投与開始 1 日目，1 回目の治験薬投与終了 4 時間後，被験者は腋窩リンパ節腫脹及び疼痛の発現後に発熱（体温：39℃）を呈して緊急治療室に入室し，精査のため入院した．本事象は Grade 1 の発熱と診断され，治験薬と関連ありと判断された．翌日，胸壁の左上側の超音波検査及び胸部 X 線検査を実施した（結果は未入手）．また，ピペラシリン／タゾバクタム，静脈内生理食塩水 1000 mL 及びイブプロフェンが投与された．ガバペンチン，hydromorphone，バラシクロビル，エソメプラゾール及びオキシコドンの投与が継続された．治験薬に対する措置は取られなかった．投与開始 2 日目，発熱は回復した．被験者の退院についての詳細は未入手であった． データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 353 日目であった． 臨床検査結果［国際（SI）単位］

Laboratory test results
CBC - SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	160 - 400	4 - 11	0.38 - 0.52	130 - 170
Day-7	339	7.2	0.457	153
Day-1	237	9	0.412	134
Day1	NULL	13	NULL	NULL
Day8	269	7	0.389	129
Day15	321	8.7	0.399	129
Day28	327	8	0.396	129
Day43	199	4.6	0.419	139
Day56	181	5.7	0.447	146
Day70	209	8.3	0.448	146
Day84	216	7.1	0.457	150
Day98	174	5.2	0.448	149
Day112	175	4.2	0.487	166
Day126	172	6.4	0.457	160
Day140	192	7.1	0.459	154
Day154	178	4.6	0.453	152
Day166	196	4.7	0.436	150
Day182	228	4.9	0.453	150
Day196	232	7.1	0.403	139
Day210	213	7.5	0.42	141
Day224	196	6.8	0.433	146
Day238	192	6.3	0.454	153
Day252	NULL	5.3	0.45	151
Day266	220	4.9	0.49	167
Day290	211	5.5	0.489	162
Day308	201	8.4	NULL	160
Day322	187	6.9	NULL	154
Day336	NULL	6.1	NULL	150

	臨床検査結果（US 単位） CBC - US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	160 - 400	4 - 11	38 - 52	13 - 17
Day-7	339	7.2	45.7	15.3
Day-1	237	9	41.2	13.4
Day1	NULL	13	NULL	NULL
Day8	269	7	38.9	12.9
Day15	321	8.7	39.9	12.9
Day28	327	8	39.6	12.9
Day43	199	4.6	41.9	13.9
Day56	181	5.7	44.7	14.6
Day70	209	8.3	44.8	14.6
Day84	216	7.1	45.7	15
Day98	174	5.2	44.8	14.9
Day112	175	4.2	48.7	16.6
Day126	172	6.4	45.7	16
Day140	192	7.1	45.9	15.4
Day154	178	4.6	45.3	15.2
Day166	196	4.7	43.6	15
Day182	228	4.9	45.3	15
Day196	232	7.1	40.3	13.9
Day210	213	7.5	42	14.1
Day224	196	6.8	43.3	14.6
Day238	192	6.3	45.4	15.3
Day252	NULL	5.3	45	15.1
Day266	220	4.9	49	16.7
Day290	211	5.5	48.9	16.2
Day308	201	8.4	NULL	16
Day322	187	6.9	NULL	15.4
Day336	NULL	6.1	NULL	15

治験薬との関連性	発熱：関連あり

被験者識別コード CA209205-40-7

人種	白人
性別	女性
年齢	40 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	髄膜炎（Grade 2） 肺炎（Grade 3） 高カルシウム血症（Grade 4）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×11 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 15 日 治験薬の最終投与日：翌年 4 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 40 歳女性，II 期のホジキンリンパ腫であり，腋窩，後腹膜及び骨盤のリンパ節病変があった．関連する病歴には，甲状腺機能低下症及び倦怠感があった．被験者は元喫煙者であり，頸部及び縦隔への放射線療法の施行歴（2011 年）があった． 投与開始 9 日目，被験者は Grade 2 の髄膜炎及び Grade 3 の肺炎により入院したが，前日である投与開始 8 日目（治験薬の初回投与日から 7 日後）に外来にて両事象を発現していた．髄膜炎として頭痛，記憶喪失，コミュニケーション不全，平衡障害（Grade 1）及び協調運動機能障害が認められ，肺炎として労作性呼吸困難の増加，疲労，湿性咳嗽及び副鼻腔炎（すべて Grade 2）が認められた．当初，投与開始 8 日目の治療時，静脈内輸液が投与され，レボフロキサシン 5 日分を処方されて被験者は帰宅したが，翌日，被験者は入院した．入院時，脳脊髄液検査で細菌の増殖はみられず，まれな多形核白血球が認められた．また，胸部の単純 X 線検査で少量の右胸水及び微量の左胸水が認められた． 投与開始 11 日目，Grade 1 の発熱，Grade 2 の精神状態変化の悪化及び Grade 1 の健忘が発現した．これらの事象はすべて非重篤であり，治験薬と関連ありと判断された．白血球数増加 12.5×$10^3/\mu$L（基準範囲：4～11.0×$10^3/\mu$L）が認められ，再度実施された胸部 X 線検査で右胸水

の層形成及び左下葉で新たな肺炎の疑いが認められた．投与開始 12 日目，更に検査を実施し，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査で左下葉での肺炎が確定された．投与開始 16 日目に実施したフォローアップの胸部 CT 検査では，前回の検査結果と比較し，左胸水の増加が顕著であった．投与開始 17 日目，腰椎穿刺が施行され，脳脊髄液検査でリンパ球及び形質細胞の混合細胞群を伴う細胞充実性の増加が認められた．これらの事象に対して，バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム，prednisone，ボリコナゾール，アシクロビル，レボフロキサシン及びトリメトプリム／スルファメトキサゾールが投与された．髄膜炎は治験薬と関連ありと判断され，肺炎は治験薬と関連なしと判断された．髄膜炎及び肺炎により治験薬の投与が延期された．
投与開始 22 日目，発熱が回復し，被験者は退院した．退院時，フルチカゾン鼻腔用スプレー及び経口 prednisone 15 mg/日の投与が開始され，投与開始 38 日目，両剤の投与が中止された．
髄膜炎は投与開始 39 日目に，肺炎は投与開始 40 日目にそれぞれ回復し，関連するその他の非重篤な有害事象も回復した（回復日は以下のとおり，発熱：投与開始 22 日目，湿性咳嗽：投与開始 38 日目，副鼻腔炎：投与開始 38 日目，労作性呼吸困難：投与開始 42 日目）．投与開始 43 日目，治験薬投与が再開された．
投与開始 57 日目，3 回目の治験薬投与日，被験者は Grade 2 の甲状腺機能低下症と診断され，本事象は治験薬と関連なしと判断された（投与開始 57 日目の甲状腺検査結果は未報告．入手された甲状腺検査結果については下表を参照）．レボチロキシンの投与が継続された．治験薬に対する措置は取られなかった．同日，健忘及び精神状態変化は回復した．
投与開始 68 日目，3 回目の治験薬投与 11 日後，疲労が発現し，被験者は Grade 4 の高カルシウム血症（下表を参照）により入院した．本事象は治験薬と関連なしと判断された．ゾレドロン酸及び静脈内輸液が投与された．翌日，血清カルシウム値は正常となり（10.3 mg/dL），投与開始 70 日目，被験者は退院し，本事象は回復したと判断された．
投与開始 95 日目，平衡障害は回復し，治験薬投与が再開された．投与開始 154 日目，甲状腺機能低下症は回復した．
投与開始 225 日目，疾患進行により治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は投与開始 211 日目であった．投与開始 306 日目，被験者は追跡不能となった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

Thyroid – SI

	FT3	TSH	FT4	T3
Units	pmol/L	mU/L	pmol/L	nmol/L
Range	3.5 - 6.5	0.55 - 4.78	11.6 - 23.2	0.92 - 2.77
Day-11	NULL	4.66	NULL	NULL
Day113	2.5	6.25	15.5	0.99
Day155	NULL	1.23	NULL	NULL
Day197	NULL	0.86	NULL	NULL

Calcium – SI

	Ca
Units	mmol/L
Range	2.13 – 2.63
-11	2.28
1	2.5
8	2.63
43	2.6
57	2.7
68*	3.55
69*	2.58
95	2.25
113	2.1
155	2.35
180*	2.45
211	2.3

* Range: 2.23 - 2.58

	臨床検査結果（US 単位） Thyroid - US FT3 / TSH / FT4 / T3 Units: pg/dL / uU/mL / ng/dL / ng/dL Range: 230 - 420 / 0.55 - 4.78 / 0.9 - 1.8 / 60 - 180 Day-11: NULL / 4.66 / NULL / NULL Day113: 160 / 6.25 / 1.2 / 64 Day155: NULL / 1.23 / NULL / NULL Day197: NULL / 0.86 / NULL / NULL Calcium - US Ca Units: mg/dL Range: 8.5 – 10.5 -11: 9.1 1: 10 8: 10.5 43: 10.4 57: 10.8 68*: 14.2 69*: 10.3 95: 9.0 113: 8.4 155: 9.4 180*: 9.8 211: 9.2 * Range: 8.9 – 10.3
治験薬との関連性	髄膜炎：関連あり 肺炎：関連なし 高カルシウム血症：関連なし

被験者識別コード CA209205-41-54

人種	黒人／アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	46 歳
臨床診断名	古典的ホジキンリンパ腫
重篤な有害事象名	注入に伴う反応（Grade 2）
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：3 mg/kg×21 回 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 18 日 データベースロック時点までの治験薬の最終投与日：翌年 9 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は 46 歳女性，IV期の古典的ホジキンリンパ腫であり，腋窩，肺門，後腹膜，骨盤，鼠径部，下腿後方リンパ節，腹膜及び骨盤部に病変があった．前治療歴にはブレンツキシマブが含まれていた．関連する病歴には，急性腎不全症候群及び血小板減少症があり，また数種類の抗生物質（ペニシリン，バンコマイシン及びブレオマイシン）に対する蕁麻疹，レッドマン症候群及び肺毒性といったアレルギーがあった． 投与開始 1 日目，特に事象の発現なく 1 回目の治験薬投与が終了してから約 2 時間後，Grade 2 の注入に伴う反応が報告された．接触によって重度のびまん性全身疼痛が悪化したことにより，被験者は近医を来院した．緊急治療室での治療中，疼痛は軽減し始めたが，被験者は悪寒及び呼吸困難を発現し，非胆汁性嘔吐の発作が数回認められた．被験者は発熱（103°F）及び頻脈（心拍数：130）を呈していた．入院検査として，血液培養及び尿培養検査，胸部，脊髄及び腹部 X 線検査，並びに心電図検査が実施され，結果はすべて陰性であった．臨床検査でクレアチンキナーゼ低値（17 IU/L，基準範囲：29～201 IU/L）及び乳酸脱水素酵素増加（277 IU/L，基準範囲：98～192 IU/L）が認められた．入院中，静脈内輸液，オンダンセトロン，アセトアミノフェン，

モルヒネ及びポリエチレングリコールが投与された．24 時間以内にすべての症状は回復し，投与開始 4 日目，被験者は退院した．
被験者は治験薬の投与を継続した．更に 13 回の治験薬投与が実施され，前投薬，投与中断又は新たに報告された注入に伴う反応はなかった．
データベースロック時点で，被験者の直近の治験薬投与日は投与開始 298 日目であった．

臨床検査結果［国際（SI）単位］

CBC – SI

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*9 c/L	vol	g/L
Range	150 - 400	4.5 - 11	0.36 - 0.46	120 - 160
Day-14	45	5.29	0.296	96
Day-11	44	5.18	0.28	93
Day-4	58	7.28	0.292	94
Day1	52	5.31, 9.07	0.263, 0.26	84, 82
Day8	65	5.3	0.346	111
Day15	84	5.94	0.356	114
Day29	120	6.11	0.357	115
Day50	124	6.43	0.343	116
Day64	106	5.76	0.314	105
Day80	99	6.06	0.324	108
Day95	90	5.5	0.338	113
Day113	106	4.93	0.295	97
Day129	103	4.14	0.326	108
Day143	121	5.91	0.343	115
Day155	114	5.24	0.349	114
Day169	111	5.18	0.346	112
Day183	116	4.97	0.353	116
Day199	112	4.97	0.294	97
Day211	107	4.68	0.317	104
Day225	112	6.57	0.329	108
Day241	119	4.28	0.336	111
Day253	111	5.23	0.34	114
Day267	121	5.03	0.343	114
Day283	120	5.35	0.339	115
Day298	123	6.58	0.333	112

臨床検査結果（US 単位）

CBC – US

	PLAT	WBC	HCT	HB
Units	x10*9 c/L	x10*3 c/uL	%	g/dL
Range	150 - 400	4.5 - 11	36 - 46	12 - 16
Day-14	45	5.29	29.6	9.6
Day-11	44	5.18	28	9.3
Day-4	58	7.28	29.2	9.4
Day1	52	5.31, 9.07	26.3, 26	8.4, 8.2
Day8	65	5.3	34.6	11.1
Day15	84	5.94	35.6	11.4
Day29	120	6.11	35.7	11.5
Day50	124	6.43	34.3	11.6
Day64	106	5.76	31.4	10.5
Day80	99	6.06	32.4	10.8
Day95	90	5.5	33.8	11.3
Day113	106	4.93	29.5	9.7
Day129	103	4.14	32.6	10.8
Day143	121	5.91	34.3	11.5
Day155	114	5.24	34.9	11.4
Day169	111	5.18	34.6	11.2
Day183	116	4.97	35.3	11.6
Day199	112	4.97	29.4	9.7
Day211	107	4.68	31.7	10.4
Day225	112	6.57	32.9	10.8
Day241	119	4.28	33.6	11.1
Day253	111	5.23	34	11.4
Day267	121	5.03	34.3	11.4
Day283	120	5.35	33.9	11.5
Day298	123	6.58	33.3	11.2

治験薬との関連性	注入に伴う反応：関連あり