2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

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

表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 3

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1　用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観

本申請は，既承認の製剤についての一部変更承認申請であり，本項目についての記載事項はない.

2.7.1.1.2　ヒト血清中ニボルマブ測定法

ONO-4538-41 試験におけるヒト血清中ニボルマブ濃度は，バリデートされた ECLIA 法（測定法番号 [redacted]）で測定した（eCTD251209002，eCTD270715002，eCTD281208001 及び［5.3.1.4-3］）.

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当資料なし.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし.

2.7.1.4　付録

該当資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 特別な試験 16

表

表 2.7.2.1-1 悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの臨床試験の概要 4
表 2.7.2.3-1 PPK 解析対象データ 5
表 2.7.2.3-2 フルモデルにおけるパラメータ推定値 8
表 2.7.2.3-3 フルモデルにおける共変量が CL に及ぼす影響 9
表 2.7.2.3-4 フルモデルにおける共変量が VC に及ぼす影響 10
表 2.7.2.3-5 ONO-4538-41 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの予測曝露量 11
表 2.7.2.4-1 ONO-4538-41 試験における抗薬物抗体の発現状況 16

図

図 2.7.2.3-1 各用法用量におけるニボルマブの予測曝露量（定常状態） 12
図 2.7.2.3-2 各がん腫におけるニボルマブの予測曝露量（定常状態） 14

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
Cavg	Time-averaged serum concentration	平均血清中濃度
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高血清中濃度
Cmin	Trough concentration	トラフ濃度
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
MPM	Malignant pleural mesothelioma	悪性胸膜中皮腫
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	Non-squamous cell non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺がん
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔投与
SQ-NSCLC	Squamous cell non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺がん
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VP	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，悪性胸膜中皮腫患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）の単剤療法の根拠となる臨床薬理評価について要約する．

悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブの母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，ニボルマブの薬物動態を評価した．ニボルマブの免疫原性については，ONO-4538-41 試験のデータを利用して評価した．

ニボルマブの製造販売承認及び既承認の製造販売承認事項一部変更承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり，再掲しなかった．

表 2.7.2.1-1 悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量
国内試験		
第Ⅱ相 ONO-4538-41	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫	ニボルマブ 240 mg/kg を Q2W で静脈内投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ONO-4538-41 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，ニボルマブの有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度は PPK 解析で利用された．

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

ONO-4538-41 試験を含む 9 試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの薬物動態を評価した．［5.3.3.5-2］

PPK 解析対象，PPK モデルの構築並びにがん腫の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響の評価について，以下に要約した．

2.7.2.3.1.1 解析対象

ニボルマブの PPK 解析では，表 2.7.2.3-1 に示した 9 試験で得られたデータを解析対象とした．解析対象には，1025 名の被験者から得られた 7080 時点の血清中ニボルマブ濃度データが含まれた．

表 2.7.2.3-1 PPK 解析対象データ

試験番号	対象	被験者数	血清中ニボルマブ濃度データ数
第Ⅰ相試験			
CA209001	固形がん	39	800
CA209003	固形がん	304	3218
ONO-4538-01	固形がん	17	268
第Ⅱ相試験			
CA209063	SQ-NSCLC	115	430
ONO-4538-05	SQ-NSCLC	35	244
ONO-4538-06	NSQ-NSCLC	76	505
ONO-4538-41	悪性胸膜中皮腫	34	101
第Ⅲ相試験			
CA209017	SQ-NSCLC	125	454
CA209057	NSQ-NSCLC	280	1060
合計		1025	7080

SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん

2.7.2.3.1.2 モデル構築

次の手順でニボルマブの PPK モデルを構築した．まず，PPK モデルの基本構造として，これまでに構築されたニボルマブの PPK モデルを利用することとした（（1））．次に，ONO-4538-41 試験のデータを含む解析対象について PPK パラメータを再推定することで基本モデルを構築した（（2））．その後，検討すべき共変量の組み込みを検討してフルモデルを構築した（（3））．

（1） ニボルマブ単剤投与のデータに基づく PPK モデル

19 試験（CA209001 試験，CA209003 試験，CA209009 試験，CA209010 試験，CA209017 試験，ONO-4538-03/CA209025 試験，ONO-4538-10/CA209026 試験，CA209032 試験，CA209037 試験，CA209039 試験，CA209057 試験，CA209063 試験，CA209066 試験，CA209067 試験，ONO-4538-11/CA209141 試験，CA209205 試験，ONO-4538-22/CA209275 試験，ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験）から得られたニボルマブ単剤投与のデータ（3458 名，18645 時点）を解析対象として PPK 解析を実施し（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの PPK モデルを構築した．［5.3.3.5-3］

構築したモデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，全身クリアランス（CL）が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に変動するモデルが選択された．個体間変動は，CL，中心コンパートメントの分布容積（VC），末梢コンパートメントの分布容積（VP）及び Sigmoidal-Emax 式における最大効果（Emax）に組み込まれた．残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，推定糸球体濾過量（eGFR），performance status（PS），性別，人種及びがん腫が組み込まれたが，年齢及び肝機能は組み込まれなかった．がん腫は，既治療の NSCLC，胃がん，古典的ホジキンリンパ腫及びその他に分類されて組み込まれた．VC に対しては，共変量として体重及び性別が組み込まれた．

（2） 基本モデルの構築

表 2.7.2.3-1 に示した 9 試験から得られたデータを解析対象として，（1）で構築したモデルから CL の共変量であるがん腫を除いた上で PPK パラメータを再推定し，基本モデルを構築した．共変量としてがん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響は，フルモデル構築時に検討することとした．

（3） フルモデルの構築

基本モデル構築後，CL に対する共変量としてがん腫を組み込むことでフルモデルを構築した．がん腫は，悪性胸膜中皮腫，NSCLC 及びその他に分類した．

構築したフルモデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，個体間変動は CL，VC，VP 及び Emax に組み込まれ，残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，eGFR，PS，性別，人種及びがん腫が組み込まれ，VC に対して体重及び性別が組み込まれた．

フルモデルのモデル式は以下の式で表される．

$$CL_i = CL_{REF} \times (BBWT_i / BBWT_{REF})^{CL_{BBWT}} \times (BGFR_i / BGFR_{REF})^{CL_{GFR}} \times e^{CL_{SEX}} \times e^{CL_{PS}} \times e^{CL_{RAAA}} \times e^{CL_{RAAS}} \times e^{CL_{OTH}} \times e^{CL_{MPM}}$$

$$CL_{t,i} = CL_i \times \exp\left(EMAX_i \times t^{HILL} / (T50_i^{HILL} + t^{HILL})\right)$$

$$CL_{SS,i} = CL_i \times \exp(EMAX_i)$$

$$VC_i = VC_{REF} \times (BBWT_i / BBWT_{REF})^{VC_{BBWT}} \times e^{VC_{SEX}}$$

式中の CL_{REF} 及び VC_{REF} は，性別（SEX）が男性，人種が白人／その他，がん腫が NSCLC，体重（BBWT）が 80 kg，PS が 0，eGFR（BGFR）が 90 mL/min/1.73m^2 の被験者における CL 及び VC の母集団平均値を示す．CL_{BBWT}，CL_{GFR}，CL_{SEX}，CL_{PS}，CL_{RAAA}，CL_{RAAS}，CL_{OTH}，CL_{MPM}，VC_{BBWT} 及び VC_{SEX} は各共変量効果に関するモデルパラメータである．RAAA は人種の Afriacn American を，RAAS は人種の Asian を，OTH はその他のがん腫を，MPM は悪性胸膜中皮腫を表している．Emax は CL の変化の最大効果を，T50 は CL_{REF} が Emax の 50%に変化する際の時間を，HILL は Hill 係数を表している．CL_i は被験者 i におけるベースラインの CL を，$CL_{t,i}$ は被験者 i における時間 t の CL を，$CL_{SS,i}$ は被験者 i における定常状態の CL を表している．

構築したフルモデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-2 に示した．

表 2.7.2.3-2　フルモデルにおけるパラメータ推定値

Parameter	Estimate [a)]	Standard Error (RSE%) [b)]
Fixed Effects		
CL (L/h)	0.0112	0.000501 (4.5)
VC (L)	4.14	0.0568 (1.4)
Q (L/h)	0.0301	0.00293 (9.7)
VP (L)	2.76	0.140 (5.1)
CL_{BBWT}	0.529	0.0679 (12.8)
CL_{GFR}	0.144	0.0490 (34.0)
CL_{SEX}	-0.173	0.0333 (19.2)
CL_{PS}	0.140	0.0279 (19.9)
CL_{RAAA}	-0.00182	0.0499 (2741.8)
CL_{RAAS}	-0.107	0.0343 (32.1)
CL_{OTH}	0.0690	0.0379 (54.9)
CL_{MPM}	0.286	0.0596 (20.8)
VC_{BBWT}	0.748	0.0443 (5.9)
VC_{SEX}	-0.116	0.0265 (22.8)
EMAX	-0.340	0.0684 (20.1)
T50 (h)	1430	224 (15.7)
HILL	2.04	0.707 (34.7)
Random Effects		
ω_{CL}^2	0.125 (0.354)	0.0116 (9.3)
ω_{VC}^2	0.0965 (0.311)	0.0164 (17.0)
ω_{VP}^2	0.277 (0.526)	0.0396 (14.3)
ω_{Emax}^2	0.0927 (0.304)	0.0317 (34.2)
ω_{CLVC}	0.0545 (0.496)	0.00913 (16.8)
Residual Error		
PERR	0.223	0.0100 (4.5)

Fixed Effects：PPK モデル式を参照
Random Effects：ω_{CL}^2，ω_{VC}^2，ω_{VP}^2 及び ω_{Emax}^2 は各 PPK パラメータの個体間変動分散，ω_{CLVC} は CL と VC の個体間変動の共分散
PERR：残差変動（比例誤差）
a)　括弧内は分散については標準偏差を，共分散については相関を表す
b)　RSE%は相対標準誤差（%）の絶対値を表す

2.7.2.3.1.3　　共変量がニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

フルモデルにおいて，各共変量が CL 及び VC に及ぼす影響をそれぞれ表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示した．共変量の変動に伴う CL の変動をフルモデルにおける CL の個体間変動（35.4%）と比較したところ，共変量が CL に及ぼす影響の程度はいずれも個体間変動の範囲内であった．また，共変量の変動に伴う VC の変動をフルモデルにおける VC の個体間変動（31.1%）と比較したところ，共変量が VC に及ぼす影響の程度はいずれも個体間変動の範囲内であった．

表 2.7.2.3-3　フルモデルにおける共変量が CL に及ぼす影響

Covariate						CL (L/hr)	Covariate effect (% Reference value)
Tumor type	Race	Sex	Body Weight (kg)	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Performance Status		
NSCLC	White/Others	Male	80	90	0	0.0112	100
NSCLC	White/Others	Male	48.9 a)	90	0	0.00863	77.1
NSCLC	White/Others	Male	107.8 b)	90	0	0.0131	117.1
NSCLC	White/Others	Male	80	47.02 a)	0	0.0102	91.1
NSCLC	White/Others	Male	80	111.755 b)	0	0.0116	103.2
NSCLC	Black/African American	Male	80	90	0	0.0112	99.8
NSCLC	Asian	Male	80	90	0	0.0101	89.9
Other	White/Others	Male	80	90	0	0.0120	107.1
MPM	White/Others	Male	80	90	0	0.0149	133.1
NSCLC	White/Others	Female	80	90	0	0.00942	84.1
NSCLC	White/Others	Male	80	90	>0	0.0129	115.0

Covariate effect (%): (CL of subject/ CL of reference subject)*100
Reference subject: white/others, NSCLC, male, PS=0, eGFR= 90 ml/min/1.73m^2 and body weight=80kg
a) 5th percentile of the covariate
b) 95th percentile of the covariate

表 2.7.2.3-4　フルモデルにおける共変量が VC に及ぼす影響

Covariate		VC (L)	Covariate effect (% Reference value)
Sex	Body Weight (kg)		
Male	80	4.14	100
Male	48.9 [a)]	2.86	69.2
Male	107.8 [b)]	5.17	125.0
Female	80	3.69	89.0

Covariate effect (%): (VC of subject/ VC of reference subject)*100
Reference subject: white/others, NSCLC, male, PS=0, eGFR= 90 ml/min/1.73m^2 and body weight=80kg
a) 5th percentile of the covariate
b) 95th percentile of the covariate

2.7.2.3.1.4 悪性胸膜中皮腫患者の曝露量予測

構築したフルモデルを利用して，ONO-4538-41 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量を予測した．曝露量の指標として，初回投与後 14 日間の平均血清中濃度（Cavgd14），初回投与後の最高血清中濃度（Cmax1），初回投与後 14 日のトラフ濃度（Cmind14），定常状態の平均血清中濃度（Cavgss），定常状態の最高血清中濃度（Cmaxss）及び定常状態のトラフ濃度（Cminss）を算出した．各曝露量パラメータの要約統計量は表 2.7.2.3-5 に示した．

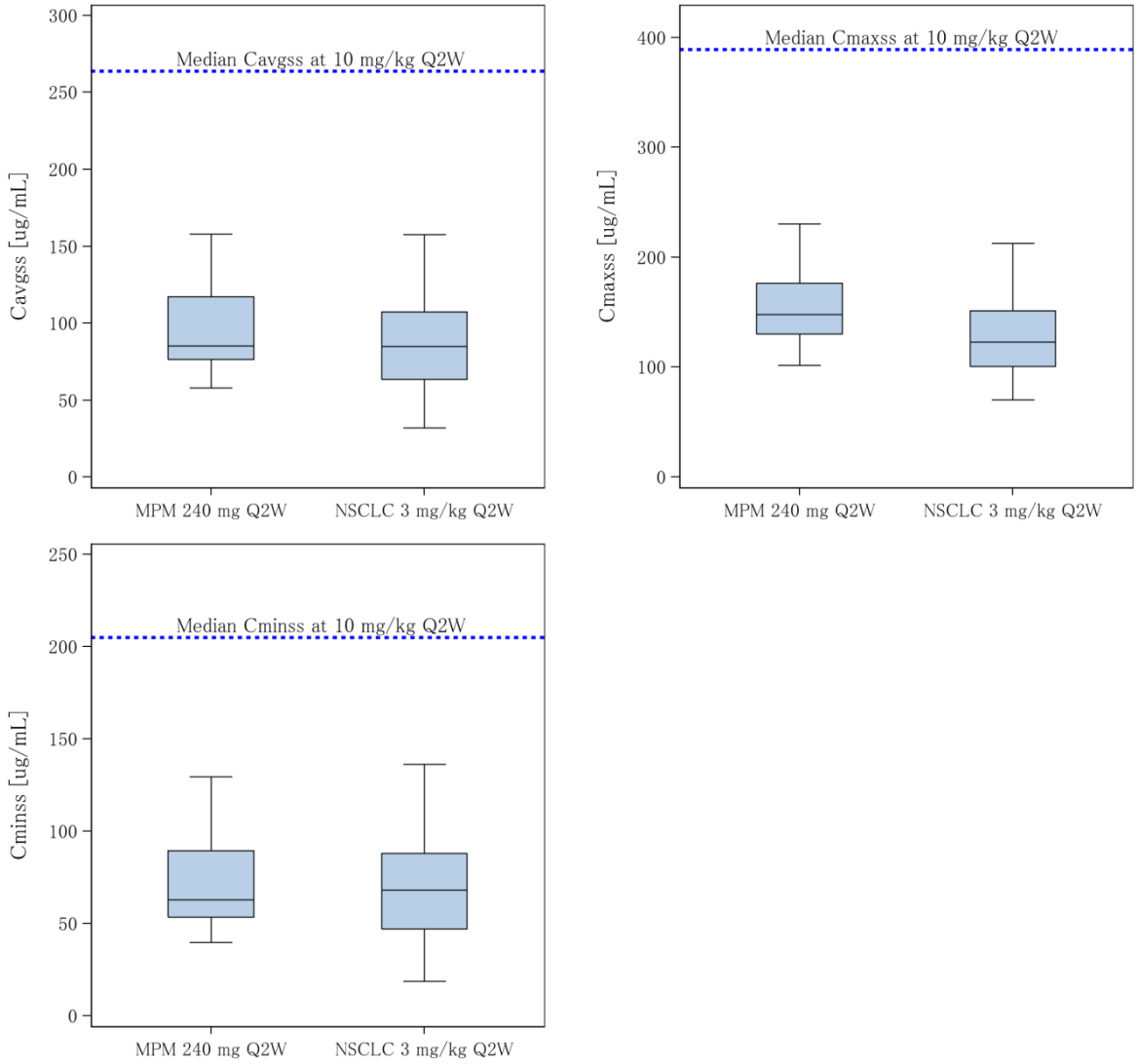
表 2.7.2.3-5 ONO-4538-41 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの予測曝露量

Parameter	Geometric Mean [ug/mL] (% CV)	Median [ug/mL] (5th - 95th percentile)
Cavgd14	33.1 (16.9)	32.6 (25.1 - 42.6)
Cmax1	81.6 (15.2)	79.0 (64.1 - 107)
Cmind14	20.1 (23.2)	20.0 (14.0 - 28.4)
Cavgss	93.3 (26.5)	85.3 (65.6 - 144)
Cmaxss	153 (20.6)	148 (114 - 226)
Cminss	69.7 (31.9)	63.0 (46.7 - 113)

N=34

ONO-4538-41 試験でニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量について，NSCLC などの他がん腫においてニボルマブの有効性が確認されている用法用量（3 mg/kg Q2W）及び忍容性が確認されている用法用量（10 mg/kg Q2W）で得られるニボルマブの曝露量との位置関係を評価した．ONO-4538-41 試験でニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量，ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験で NSCLC 患者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量並びに ONO-4538-01 試験，CA209001 試験及び CA209003 試験でがん患者にニボルマブを 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量を図 2.7.2.3-1 に示した．ONO-4538-41 試験でニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量は，ニボルマブを 3 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量と同程度若しくは上回っており，また，ニボルマブを 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量を上回っていないことが示された．したがって，悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量は，これまで忍容性が認められている 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量の範囲に収まると考えられた．

図 2.7.2.3-1　各用法用量におけるニボルマブの予測曝露量（定常状態）



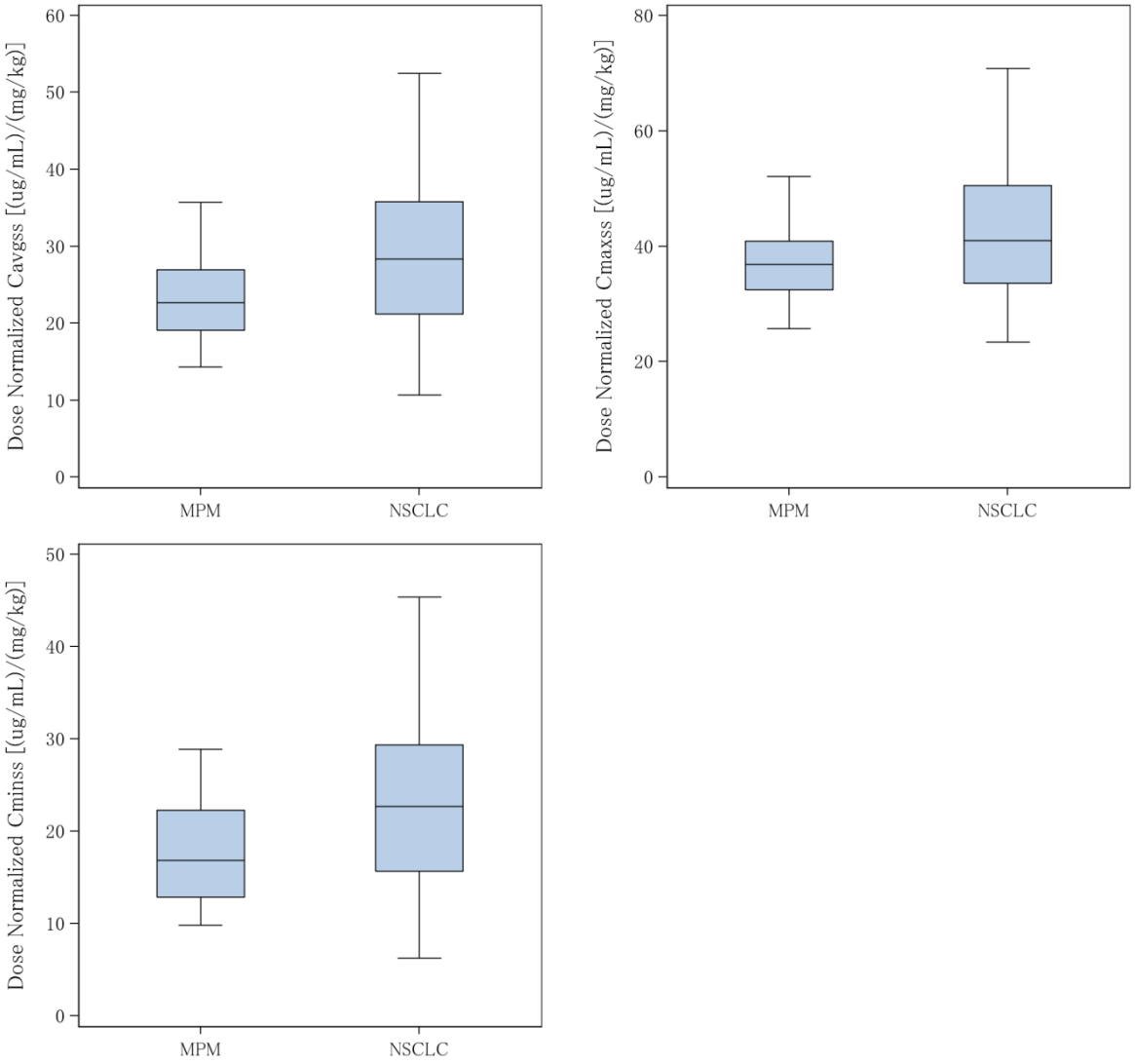
MPM 240 mg Q2W: 34 patients from ONO-4538-41
NSCLC 3 mg/kg Q2W: 111 patients from ONO-4538-05 and ONO-4538-06
Dotted lines are calculated from 157 patients receiving 10 mg/kg Q2W nivolumab from CA209001, CA209003 and ONO-4538-01

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

2.7.2.3.1.5 がん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響

がん腫の違い（悪性胸膜中皮腫と NSCLC）がニボルマブの曝露量に及ぼす影響を評価するために，ONO-4538-41 試験で悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量（体重当たりの投与量で補正したパラメータ）と，ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験で NSCLC 患者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量（体重当たりの投与量で補正したパラメータ）を比較した．曝露量の比較結果は図 2.7.2.3-2 に示した．両がん腫の曝露量の分布の範囲は概ね重なっており，両がん腫で曝露量に大きな違いはないと考えられた．また，構築したフルモデルにおいて，NSCLC 患者に比較して悪性胸膜中皮腫患者で CL が約 33%高値となることが示されたものの，がん腫の違い（悪性胸膜中皮腫と NSCLC の違い）が CL に及ぼす影響の程度は CL の個体間変動の範囲内であり（2.7.2.3.1.3），がん腫の違い（悪性胸膜中皮腫と NSCLC の違い）はニボルマブの薬物動態に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．

図 2.7.2.3-2　各がん腫におけるニボルマブの予測曝露量（定常状態）



MPM: 34 patients from ONO-4538-41
NSCLC: 111 patients from ONO-4538-05 and ONO-4538-06

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

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析の結論

ONO-4538-41 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブの PPK 解析を実施した.

構築したフルモデルは CL が時間依存的に低下するモデルであり，共変量として CL には体重，eGFR，PS，性別，人種及びがん腫が組み込まれ，VC には体重及び性別が組み込まれた．フルモデルを利用して ONO-4538-41 試験におけるニボルマブの曝露量を予測したところ，ニボルマブを 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量を上回っていないことが示されたため，悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与したときの曝露量は忍容性が認められている曝露量の範囲に収まると考えられた．また，がん腫の違い（悪性胸膜中皮腫と NSCLC の違い）はニボルマブの薬物動態に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

ONO-4538-41 試験におけるニボルマブの免疫原性を評価した．

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

ヒト血清中抗ニボルマブ抗体は，バリデートされた ECLIA 法（測定法番号 [redacted]）で測定した（eCTD251209002，eCTD271130001，eCTD280316001，eCTD281208001 及び［5.3.1.4-1］）．抗薬物抗体を測定した時点の血清中ニボルマブ濃度は，いずれも無影響濃度（800 μg/mL）以下であり，抗薬物抗体の判定に影響していないと考えられた．

2.7.2.4.1.2 抗薬物抗体の発現状況

ONO-4538-41 試験における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-1 に示した．評価対象とした 34 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 5 名（14.7%）認められたが，persistent positive の被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-1 ONO-4538-41 試験における抗薬物抗体の発現状況

	ONO-4538 n / N （%）
ベースライン陽性被験者[a)]	5 / 34 (14.7)
抗ONO-4538抗体陽性被験者[b)]	5 / 34 (14.7)
persistent positive (pp)[c)]	0 / 34 (0.0)
not pp - last sample positive[d)]	1 / 34 (2.9)
other positive[e)]	4 / 34 (11.8)
抗ONO-4538抗体陰性被験者[f)]	29 / 34 (85.3)

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

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 35
2.7.3.6　付録 36

表

表 2.7.3.1-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の概要 6
表 2.7.3.1-2　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の有効性評価項目及び解析対象集団 8
表 2.7.3.2-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の主な有効性の結果の要約 12
表 2.7.3.3-1　治療期を終了した被験者の理由 15
表 2.7.3.3-2　治験の中止・脱落理由 16
表 2.7.3.3-3　国内第Ⅱ相試験（41 試験）における被験者の主な選択基準及び除外基準 18
表 2.7.3.3-4　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria） 19
表 2.7.3.3-5　奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria） 19
表 2.7.3.3-6　奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版） 20
表 2.7.3.3-7　病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria） 20
表 2.7.3.3-8　全生存期間 21
表 2.7.3.3-9　無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 23
表 2.7.3.3-10　奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 25
表 2.7.3.3-11　奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 27
表 2.7.3.3-12　最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria） 29
表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約 36
表 2.7.3.6-2　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析 42

図

図 2.7.3.1-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の試験デザイン 8
図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 22

図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線 24
図 2.7.3.3-3　奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線 26
図 2.7.3.3-4　奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線 28
図 2.7.3.3-5　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）の waterfall plot 30
図 2.7.3.3-6　標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） 31

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
Cavgss	－	定常状態における平均血中濃度
CD	Cluster of differentiation	分子抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EQ-5D	EuroQOL 5 Dimension	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	Human immunodeficiency virus-2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus-1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NE	Not Evaluable	評価不能
PD	Progressive Disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	－
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Stable Disease	安定
SMRP	Soluble mesothelin related peptides	可溶性メソテリン関連ペプチド
TNM	Tumor-node-metastasis	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）の有効性は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験，以下 41 試験）の結果に基づき評価した．41 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．

なお，海外ではペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）が実施されている．海外学会で報告された MAPS2 試験の有効性の成績は 2.7.3.2 個々の試験結果の要約に示した．

表 2.7.3.1-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の概要

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	有効性評価 対象者数	主要評価項目	報告書の状況	データカットオフ日
国内第Ⅱ相試験 ONO-4538-41	非盲検 非対照	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者	有効性 安全性	本薬：240 mg 2 週間間隔 静脈内投与	34 名	奏効率 （中央判定， Modified RECIST criteria）	継続 完全な報告書	2017 年 4 月 21 日

2.7.3.1.1 試験デザイン

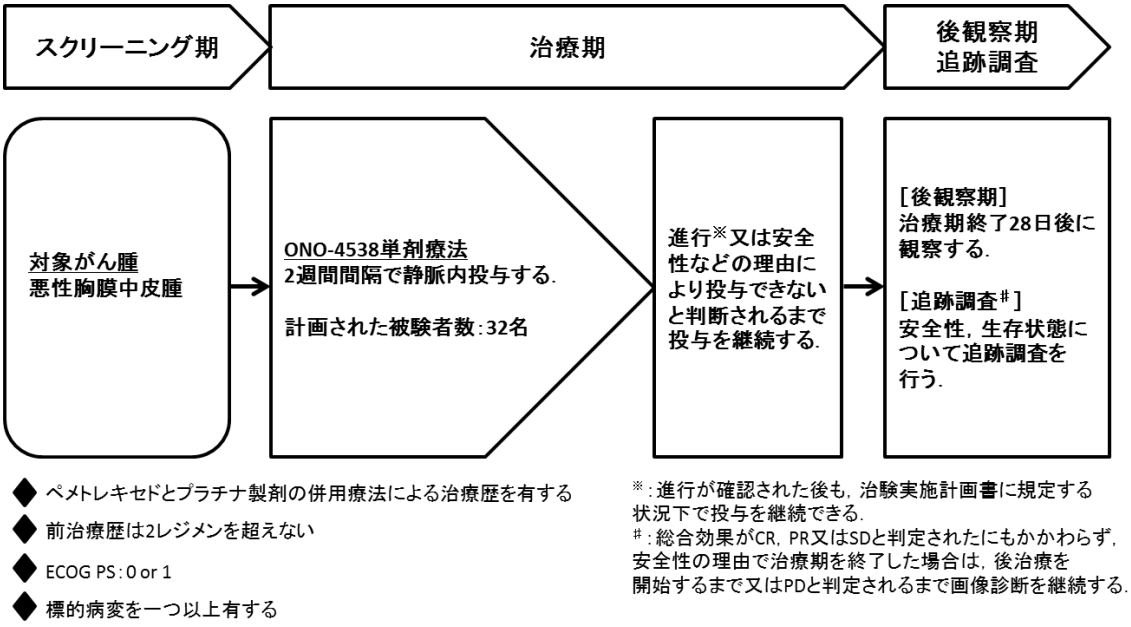
41 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した．

本試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．

本試験は，スクリーニング期，治療期，後観察期及び追跡調査から構成された．被験者の選択基準を満たし，かつ除外基準に該当せず，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適格と判断した患者を組み入れた．被験者には本薬 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した．2 週間を 1 サイクルとして，3 サイクル間隔で画像診断（CT/MRI など）を実施し，治験薬の投与中止基準に該当するまで，投与を継続することとした．治験薬の投与中止基準のいずれかに該当した場合には，治療期終了時（中止時）の評価を行い，後観察期に移行することとした．ただし，治験薬の投与中止基準に該当した場合でも，急速な病勢進行を認めず，本薬投与を継続することにより臨床的有用性が期待され，安全に本薬の投与継続が可能と判断される場合は，治験依頼者と協議の上，本薬の投与を継続することを許容した．

主要評価項目は奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）とし，胸膜病変については Modified RECIST criteria 及び胸膜病変以外については RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を評価した．本試験は標準的な治療法のない患者を対象とすることを考慮し，閾値奏効率を 5.0%，期待奏効率を 19.2%と設定した．有意水準を片側 2.5%とした際に奏効率について二項検定（正規近似）により 80%以上の検出力で有意差を検出できる被験者数を算出し，早期脱落などにより評価不能となる被験者がいる可能性を考慮して，目標被験者数を 32 名とした．

図 2.7.3.1-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の試験デザイン



2.7.3.1.2　有効性評価項目

41 試験の有効性の主な評価項目及び解析対象集団を表 2.7.3.1-2 に示した.

表 2.7.3.1-2　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の有効性評価項目及び解析対象集団

試験の種類 試験番号	評価項目	有効性解析 対象集団
国内第Ⅱ相試験 ONO-4538-41	主要評価項目： 奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria） 副次評価項目： 1. 奏効率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） 2. 奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版） 3. 病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria） 4. 全生存期間 5. 無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 6. 奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 7. 奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria） 8. 最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria） 9. 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） 10. QOL（EQ-5D，LCSS-Meso）	FAS

FAS：Full Analysis Set，QOL：生活の質

以下に，41 試験の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した.

1） 主要評価項目：奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）

有効性の主要評価項目は奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）とし，割合及びその両側 95％CI（Wilson 法）を算出した．奏効率（中央判定）は，画像中央解析機関が Modified RECIST criteria に従い，最良総合効果が完全奏効（Complete Response：CR）又は部分奏効（Partial Response：PR）と判定された被験者の割合と定義した．なお，悪性胸膜中皮腫は，他の固形がんと異なり，びまん性に腫瘍が進展することから，本薬の客観的な腫瘍縮小効果を判定するために Modified RECIST criteria を用いて評価することとした．Modified RECIST criteria における測定可能病変（胸膜病変）の最長径とは，胸壁又は縦隔面と直行する最も長い腫瘍径（厚み）を指す．

最良総合効果はデータカットオフ時点までに判定された総合効果から判定した．ただし，悪性胸膜中皮腫に対する後治療の開始後又は調査終了後の総合効果及び PD と判定された後の総合効果は最良総合効果の判定に用いなかった．なお，本試験において最良総合効果を SD と判定する場合，初回投与から 43 日目以降の判定まで総合効果が PD ではなく，かつ 1 回以上の SD 以上の評価が得られた場合とした．

2） 副次評価項目

（1） 奏効率［実施医療機関の医師判定（Modified RECIST criteria）及び中央判定（RECIST ガイドライン 1.1 版）］

奏効率（実施医療機関の医師判定）は実施医療機関の医師が Modified RECIST criteria に従い，また奏効率（中央判定）は画像中央解析機関が RECIST ガイドライン 1.1 版に従い，最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義し，それぞれの割合及びその両側 95％CI（Wilson 法）を算出した．

（2） 病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）

病勢制御率は，最良総合効果（Modified RECIST criteria）が CR，PR 又は安定（Stable Disease：SD）と判定された被験者の割合と定義した．なお，病勢制御率の算出では，画像中央解析機関によって判定された最良総合効果を使用した．

（3） 全生存期間

全生存期間に対して，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95％CI を推定した．全生存期間は以下の式より算出した．

全生存期間（日）＝「あらゆる原因による死亡日」－「治験薬投与開始日」＋1

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

（4） 無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

無増悪生存期間に対して，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%CI を推定した．無増悪生存期間は以下の式より算出した．

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

総合効果が PD と判定されておらず，かつ死亡もしていない被験者は，最後の評価可能な画像診断が行われた日を打切り日とした．評価可能な画像診断が行われておらず，かつ死亡もしていない被験者は，治験薬投与開始日を打切り日とした．総合効果が PD と判定される又は死亡する前に，がんに対する後治療を受けた被験者は，がんに対する後治療開始前における最後の評価可能な画像診断が行われた日を打切り日とした．

（5） 奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効期間に対して，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%CI を推定した．奏効期間は以下の式より算出した．

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

評価対象は試験を通じて確定された CR 又は PR を示した被験者とした．

（6） 奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効に至るまでの期間に対して，要約統計量を算出した．奏効に至るまでの期間は以下の式より算出した．

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

奏効を示さなかった被験者の奏効に至るまでの期間は，奏効を示した被験者の奏効に至るまでの期間の最大値＋1 日目で打切りとした．

（7） 最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria）

最良総合効果に対して，CR，PR，SD，進行（Progressive Disease：PD）及び評価不能（Not Evaluable：NE）の割合を算出した．また，CR，PR 及び SD の割合に対して，両側 95%CI（Wilson 法）を算出した．

（8） 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）

標的病変を有する被験者を対象に，標的病変の腫瘍径和の変化率を以下の計算式を用いて算出した．ただし，総合効果が PD と判定された後の腫瘍径和の変化率は算出するが，がんに対する後治療が行われた後又は後治療の有無の調査終了後の腫瘍径和の変化率は算出しなかった．

$$\text{標的病変の腫瘍径和の変化率（\%）} = \left(\frac{\text{「各評価時点の標的病変の径和」}}{\text{「治験薬投与前の標的病変の径和」}} - 1 \right) \times 100$$

（9） QOL（EQ-5D，LCSS-Meso）

EQ-5D に対して，要約統計量を評価時期別に算出した．項目スコアは，5 項目の質問（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）における 3 段階評価（1 が最も良い状態，3 が最も悪い状態）とした．

LCSS-Meso に対して，要約統計量を評価時期別に算出した．Total Score は全 8 項目（食欲，疲労感，咳，息切れ，痛み，肺疾患の症状，日常活動，今日の生活の質）の平均とし，Average Symptom Burden Index は症状に関する 5 項目（食欲，疲労感，咳，息切れ，痛み）の平均とした．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内第Ⅱ相試験（41 試験）の試験結果の要約を以下に示した．また，海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）の試験の概要及び試験成績についても本項に示した．

1） 国内第Ⅱ相試験（41 試験）

41 試験の主な有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示した．

表 2.7.3.2-1 国内第Ⅱ相試験（41 試験）の主な有効性の結果の要約
解析対象集団：FAS

有効性評価項目	**ONO-4538 N = 34**
主要評価項目：	
奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数）	29.4%（10 名）
［95%CI］[a)]	［16.8，46.2］
副次評価項目	
奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数）	29.4%（10 名）
［95%CI］[a)]	［16.8，46.2］
奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）	
%（奏効を示した被験者数）	17.6%（6 名）
［95%CI］[a)]	［8.3，33.5］
病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（CR，PR 又は SD を示した被験者数）	67.6%（23 名）
［95%CI］[a)]	［50.8，80.9］
全生存期間	
中央値［95%CI］[b)]	-［-，-］
無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	6.1 カ月［2.9，-］
奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	5.8 カ月［3.5，-］
奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値（最小値～最大値）	2.63 カ月（1.0～6.9）

CI：信頼区間
a）Wilson 法を用いて推定した．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2-1～7］

2） 海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）

MAPS2 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検無作為化試験である．用法・用量は，本薬単剤群では本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，本薬とイピリムマブの併用群では本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与することとされた．本試験では 125 名が無作為化され（本薬単剤群 63 名，本薬とイピリムマブの併用群 62 名），全例が有効性の解析対象集団の ITT に採用された．本試験は継続中であり，2017 年 3 月 31 日時点のカットオフデータの成績が学会報告された．［5.3.5.4-1］

主要評価項目は画像中央解析機関の判定（以下，中央判定）に基づく 12 週時点の病勢制御率とされ，Modified RECIST criteria に従い抗腫瘍効果が評価された．

主要評価項目の 12 週時点の中央判定に基づく病勢制御率は本薬単剤群で 39.7%（95%CI［27.6，51.8］），本薬とイピリムマブの併用群で 51.6%（95%CI［39.2，64.1］）であった．また，奏効率は本薬単剤群で 17.5%（95%CI［8.1，26.8］），本薬とイピリムマブの併用群で 24.2%（95%CI［13.5，34.9］）であった．

10.4 カ月の追跡期間（中央値）での無増悪生存期間の中央値は本薬単剤群で 4.0 カ月（95%CI［2.8，5.7］），本薬とイピリムマブの併用群で 5.65 カ月（95%CI［3.25，10.4］）であった．OS の中央値は本薬単剤群で 10.4 カ月（95%CI［6.7，-］），本薬とイピリムマブの併用群は未達（95%CI［-，-］）であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

41 試験における人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.3.6-1 に示した.

Safety Set（SAF）に採用された被験者 34 名において，性別は男性 29 名（85.3%），女性 5 名（14.7%）であり，年齢の中央値（最小値～最大値）は 68.0（43～78）歳であり，65 歳以上の被験者は 23 名（67.6%）であった.

アスベストへの曝露歴のない被験者は 4 名（11.8%），曝露歴のある被験者は 30 名（88.2%）であった．ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）は 0 が 13 名（38.2%），1 が 21 名（61.8%）であった．悪性胸膜中皮腫の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 303.5（14～2452）日であった．試験開始時の病期はⅣ期の被験者が 27 名（79.4%）と最も多かった．組織型分類は，上皮型が 27 名（79.4%），肉腫型が 3 名（8.8%），二相型が 4 名（11.8%）であった．悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の総レジメン数は 1 レジメンが 24 名（70.6%），2 レジメンが 10 名（29.4%）であった.

2.7.3.3.1.2 試験の中止・脱落理由の内訳

41 試験における治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.3.3-1 に，治験の中止・脱落理由を表 2.7.3.3-2 に示した.

本試験では，登録された 34 名に本薬が投与された．そのうち 17 名（50.0%）はデータカットオフ時点で治療期を継続し，17 名（50.0%）は治療期を終了していた．治療期を終了した理由として最も多かったのは，「Modified RECIST criteria に従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため」が 14 名（82.4%）であり，次いで「病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定されたため」が 4 名（23.5%）で多かった.

データカットオフ時点で治験を中止していたのは 4 名（11.8%）であった．治験中止の理由は，「被験者より治験中止の申出があったため（病勢進行）」が 3 名（75.0%），「病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」が 1 名（25.0%）であった.

表 2.7.3.3-1　治療期を終了した被験者の理由
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
治療期継続例	17 (50.0)
治療期終了例	17 (50.0)
Modified RECIST criteriaに従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果がPDと判定されたため	14 (82.4)
病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定されたため	4 (23.5)
ONO-4538との因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現したため	2 (11.8)
局所治療によりGrade 1以下に軽快しないONO-4538との因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現したため	0 (　0.0)
ONO-4538との因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣，神経毒性，過敏症反応，注入反応（発熱，悪寒，悪心，疼痛，頭痛，咳，そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現したため	0 (　0.0)
有害事象の発現などにより，ONO-4538の最終投与日から6週間以内にONO-4538が投与されなかったため	1 (　5.9)
その他，有効性又は安全性を考慮して，治験による治療の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	0 (　0.0)
治験薬の投与中止基準以外の理由	0 (　0.0)

治療期終了理由について，1被験者が複数の治療期終了理由に該当する場合がある．

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

表 2.7.3.3-2　治験の中止・脱落理由
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
治験継続例	30 (88.2)
治験中止例	4 (11.8)
被験者より治験中止の申出があったため	3 (75.0)
有害事象	0 (0.0)
病勢進行	3 (100.0)
上記以外の理由により被験者が同意を撤回	0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	1 (25.0)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-2］

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

41 試験における被験者の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-3 に示した．対象とした悪性胸膜中皮腫患者は，標準治療に不応又は不耐の進行又は転移性の患者であった．予後が不良である ECOG PS が 2 以上の患者，及び臨床症状を有し治療を必要とする脳又は髄膜転移を有する患者は除外した．

既に本薬の添付文書の使用上の注意で投与について注意喚起されている，自己免疫疾患及び間質性肺疾患の合併又は既往を有する患者は除外した．

有効性及び安全性の評価への影響を考慮し，薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者，前治療による副作用の影響が考慮される患者，重複がんを有する患者，憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者，胸水，心嚢液又は腹水の貯留を認める患者，腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者，一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症の既往を有する患者，管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者，抗凝固療法を受けている患者，管理不能な糖尿病を合併している患者，全身性感染症を有する患者，HIV-1 抗体検査，HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者，T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者，局所，表面麻酔又は全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者，胸膜癒着術を受けた患者，ピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者，心膜癒着術を受けた患者，腹膜癒着術の既往のある患者，抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者は除外した．

また，患者の安全を考慮し，全身性副腎皮質ホルモン，免疫抑制剤，放射性療法，放射性医薬品の使用について制限を設け，本薬とこれらの治療が併用されないようにした．

市販後の使用においては，臨床試験で除外した患者にも本薬が使用される可能性があるが，安易に投与されることがないよう，添付文書又は適正使用ガイド等の資材により注意喚起する．

表 2.7.3.3-3　国内第Ⅱ相試験（41 試験）における被験者の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
・ 組織診により悪性胸膜中皮腫と診断された患者 ・ 悪性胸膜中皮腫に対する手術歴がない切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 ・ ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない悪性胸膜中皮腫患者．なお，前治療歴が 2 レジメンの場合は直近の治療に不応又は不耐が確認されていることとした． ・ 登録前 14 日以内の画像診断において，CT 又は MRI により，Modified RECIST criteria に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者．ただし，測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は，胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限ることとした． ・ ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者 ・ 90 日以上の生存が期待される患者
主な除外基準
・ 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 ・ 前治療による副作用の影響のため，治験責任医師又は治験分担医師が本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者 ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 ・ 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん，Stage Ⅰ の有棘細胞がん，上皮内がん，粘膜内がん又は表在性膀胱がん，あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とした） ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者 ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 ・ 2 週間に 1 回を超える頻度で排液を必要とする胸水の貯留を認める患者 ・ 治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者 ・ 腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者 ・ 登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 ・ 管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・ 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又はそれらを必要とする疾患を有する患者 ・ 管理不能な糖尿病を合併している患者 ・ 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 ・ HIV-1 抗体検査，HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・ 過去に本薬（MDX-1106 又は BMS-936558），抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体，抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者 ・ 登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者 ・ 登録前 14 日以内に胸膜癒着術を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内にピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に心膜癒着術を受けた患者 ・ 腹膜癒着術の既往のある患者 ・ 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法及び免疫療法など）の投与を受けた患者 ・ 登録前 14 日以内に疼痛緩和を目的とした放射線療法を受けた患者 ・ 登録前 56 日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査，アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-4 に示した．

34 名中 10 名が奏効と判定され，奏効率は 29.4%（95%CI［16.8，46.2］）であり，事前に設定した期待奏効率 19.2%を上回った．また，奏効率の 95%CI の下限は，事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．

表 2.7.3.3-4 奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
奏効率（CR+PR）	10 (29.4)
[95%CI][a)]	[16.8, 46.2]

a）Wilson法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1］

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

1） 奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）

奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-5 に示した．

34 名中 10 名が奏効と判定され，奏効率は 29.4%（95%CI［16.8，46.2］）であり，Modified RECIST criteria に基づいた中央判定による奏効率と同様の結果であった．

表 2.7.3.3-5 奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
奏効率（CR+PR）	10 (29.4)
[95%CI][a)]	[16.8, 46.2]

a）Wilson法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-1］

2） 奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）

奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）を表 2.7.3.3-6 に示した.

34 名中 6 名が奏効と判定され，奏効率は 17.6%（95%CI［8.3，33.5］）であった.

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいた中央判定による奏効率は，Modified RECIST criteria に基づいた中央判定による奏効率と比較して数値的に低かった.

表 2.7.3.3-6 奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
奏効率（CR+PR）	6 (17.6)
[95%CI][a)]	[8.3, 33.5]

a）Wilson法を用いて推定した.
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-2］

3） 病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）

病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-7 に示した.

病勢制御率は 67.6%（23/34 名）（95%CI［50.8，80.9］）であった.

表 2.7.3.3-7 病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
病勢制御率（CR+PR+SD）	23 (67.6)
[95%CI][a)]	[50.8, 80.9]

a）Wilson法を用いて推定した.
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-3］

4） 全生存期間

全生存期間を表 2.7.3.3-8 に，全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した．

Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は推定できなかった．

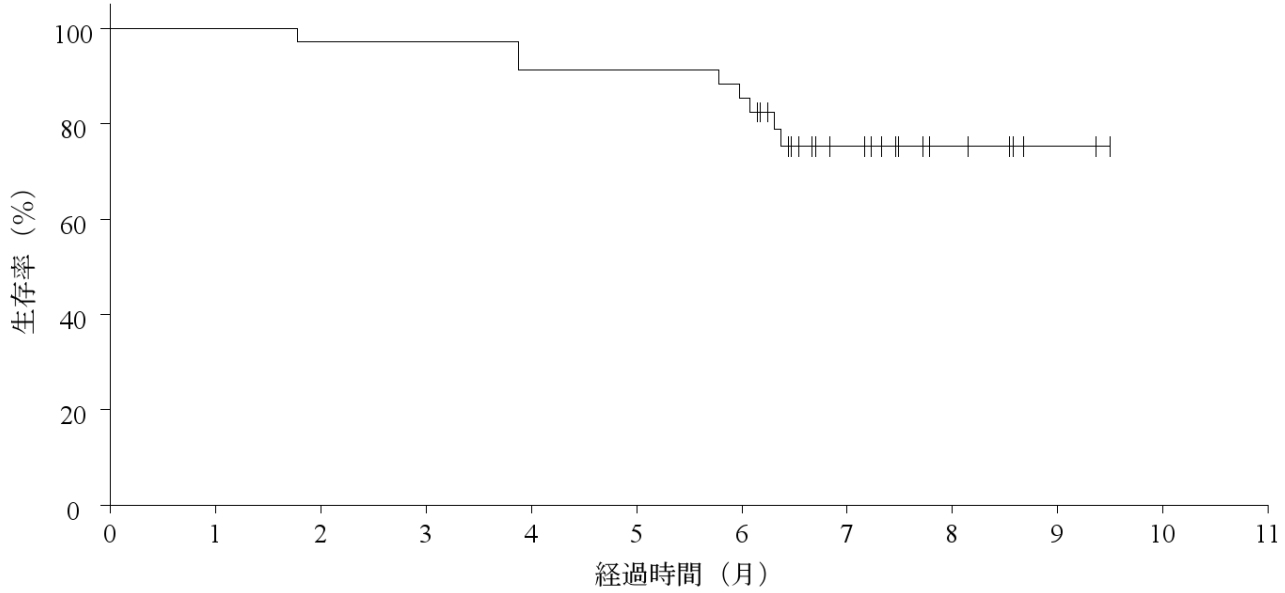
Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は 3 カ月時点で 97.1%（95%CI［80.9，99.6］），6 カ月時点で 85.3%（95%CI［68.2，93.6］）であった．

表 2.7.3.3-8 全生存期間
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
イベント数	8 (23.5)
打切り数	26 (76.5)
on-study[a)]	26 (100.0)
off-study[b)]	0 (0.0)
Median [95%CI][c)]	- [-, -]
25th percentile, 75th percentile[c)]	-, -
Min - Max[d)]	1.8 - 9.5+
3カ月	
生存率[c)]	97.1
[95%CI][c)]	[80.9, 99.6]
6カ月	
生存率[c)]	85.3
[95%CI][c)]	[68.2, 93.6]

期間の単位は月数とし，1カ月は30.4375日とした．
a）治療期，後観察期又は追跡調査期継続中の被験者
b）観察から脱落した被験者若しくは転帰不明の被験者
c）Kaplan-Meier法を用いて推定した．
d）打切りデータであれば「+」を表示した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-4］

図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



At risk 数 経過時間（月）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ONO-4538	34	34	33	33	31	31	29	14	6	2	0	0

解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-1］

5） 無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-9 に，無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した.

Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（中央判定）の中央値は 6.1 カ月（95%CI［2.9，-］）であった.

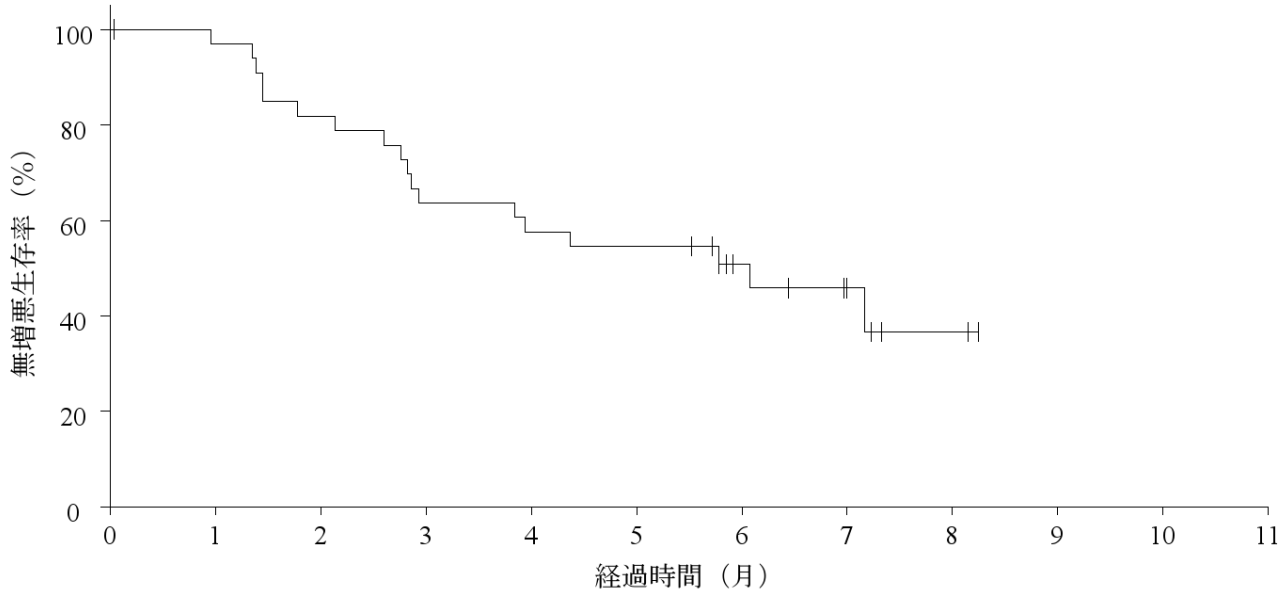
Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 3 カ月時点で 63.6%（95%CI［44.9，77.5］），6 カ月時点で 50.9%（95%CI［32.7，66.5］）であった.

表 2.7.3.3-9 無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
イベント数	18 (52.9)
PD	15 (83.3)
死亡	3 (16.7)
打切り数	16 (47.1)
Median [95%CI][a)]	6.1 [2.9, -]
25th percentile, 75th percentile[a)]	2.8, -
Min - Max[b)]	0.0 - 8.2+
3カ月	
無増悪生存率[a)]	63.6
[95%CI][a)]	[44.9, 77.5]
6カ月	
無増悪生存率[a)]	50.9
[95%CI][a)]	[32.7, 66.5]

期間の単位は月数とし，1カ月は30.4375日とした.
a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
b）打切りデータであれば「+」を表示した.
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-5］

図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線



At risk 数 経過時間（月）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ONO-4538	34	32	27	21	19	18	10	5	2	0	0	0

解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-2］

6） 奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-10 に，奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した．

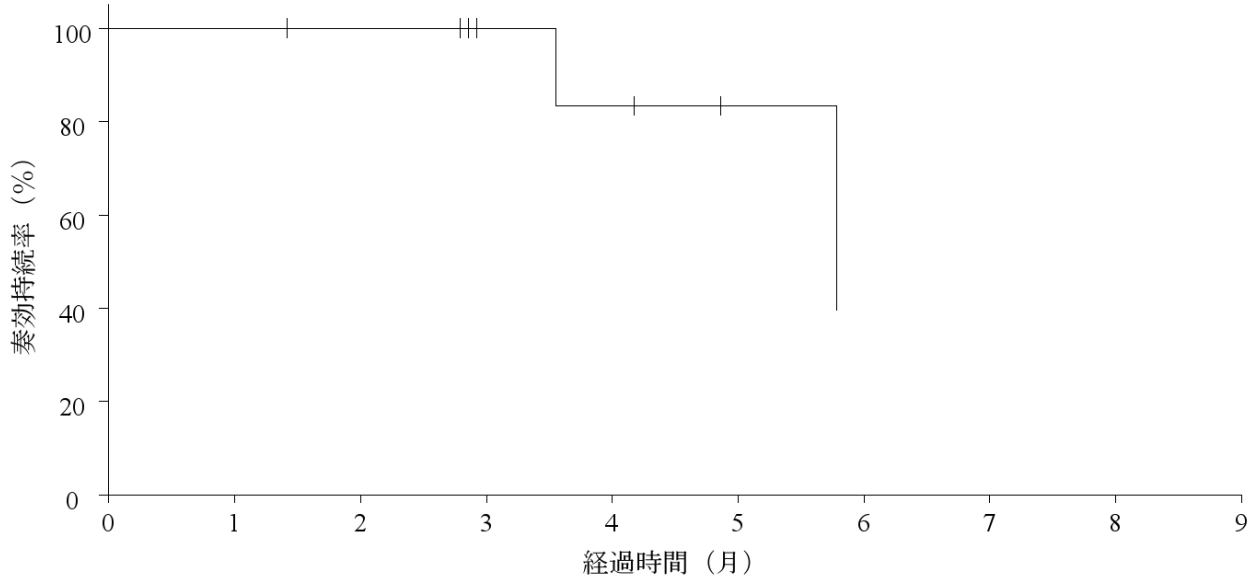
データカットオフ時点で，奏効が持続していた被験者は 10 名中 8 名（80.0%）であり，Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 5.8 カ月（95%CI［3.5，-］）であった．

表 2.7.3.3-10 奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 10 n （%）
イベント数	2 (20.0)
PD	1 (50.0)
死亡	1 (50.0)
打切り数	8 (80.0)
Median [95%CI][a)]	5.8 [3.5, -]
Min - Max[b)]	1.4 - 5.8+

期間の単位は月数とし，1カ月は30.4375日とした．
a）Kaplan-Meier法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「+」を表示した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-6］

図 2.7.3.3-3　奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線



At risk 数 経過時間（月）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ONO-4538	10	10	9	6	5	2	0	0	0	0

解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-3］

7） 奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-11 に，奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した．

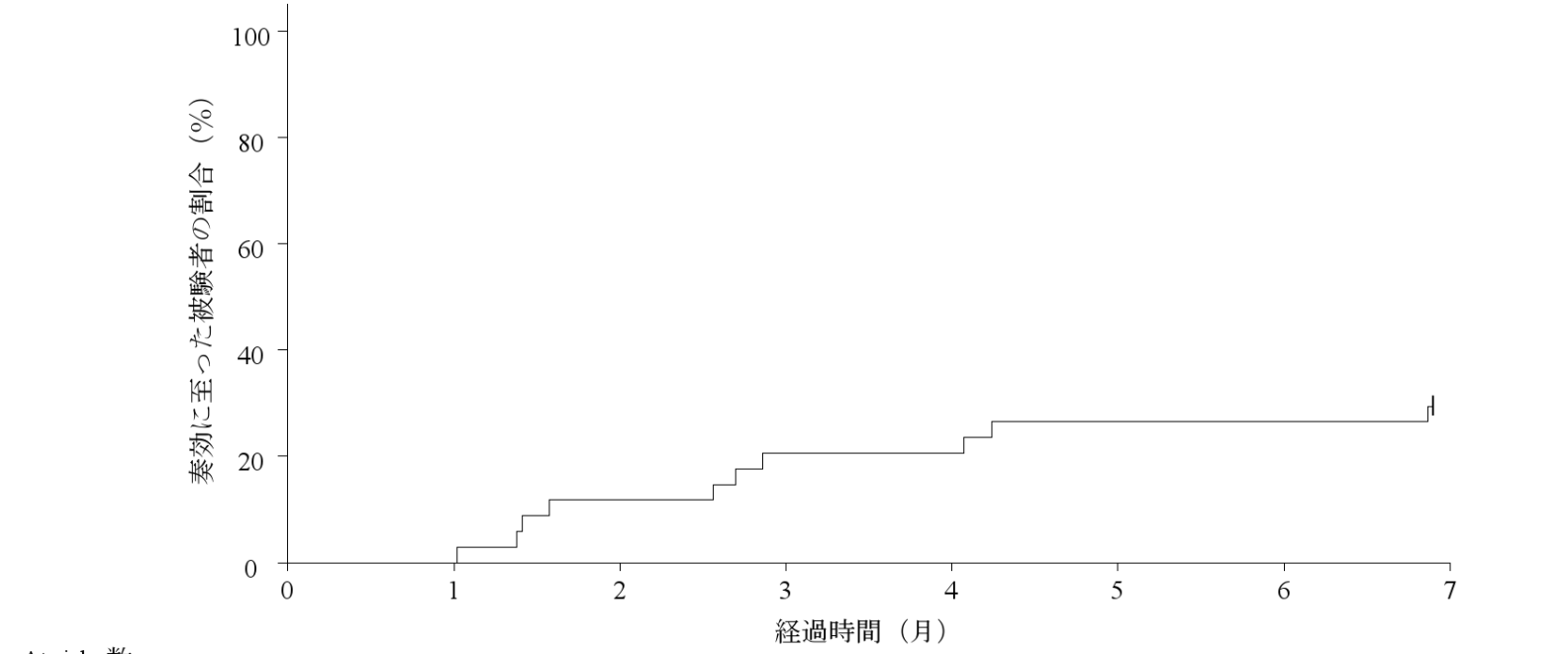
奏効が認められた 10 名の被験者において，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.63（1.0～6.9）カ月であった．

表 2.7.3.3-11 奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
奏効者数	10
Mean (SD)	2.87 (1.79)
Median	2.63
Min - Max	1.0 - 6.9

期間の単位は月数とし，1カ月は30.4375日とした．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-7］

図 2.7.3.3-4　奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の Kaplan-Meier 曲線



At risk 数 経過時間（月）	0	1	2	3	4	5	6	7
ONO-4538	34	34	30	27	27	25	25	0

解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-4］

8） 最良総合効果

最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria）を表 2.7.3.3-12 に示した．

Modified RECIST criteria に基づいて中央判定した最良総合効果は，34 名の被験者のうち CR が 0 名（0%），PR が 10 名（29.4%），SD が 13 名（38.2%），PD が 9 名（26.5%），NE が 2 名（5.9%）であり，1 名は中央判定にて測定可能病変なしと判定された．

表 2.7.3.3-12 最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34 n （%）
CR	0 (0.0)
[95%CI][a)]	[0.0, 10.2]
PR	10 (29.4)
[95%CI][a)]	[16.8, 46.2]
SD	13 (38.2)
[95%CI][a)]	[23.9, 55.0]
PD	9 (26.5)
NE	2 (5.9)
測定可能病変なし	1 (50.0)
測定可能病変あり	1 (50.0)

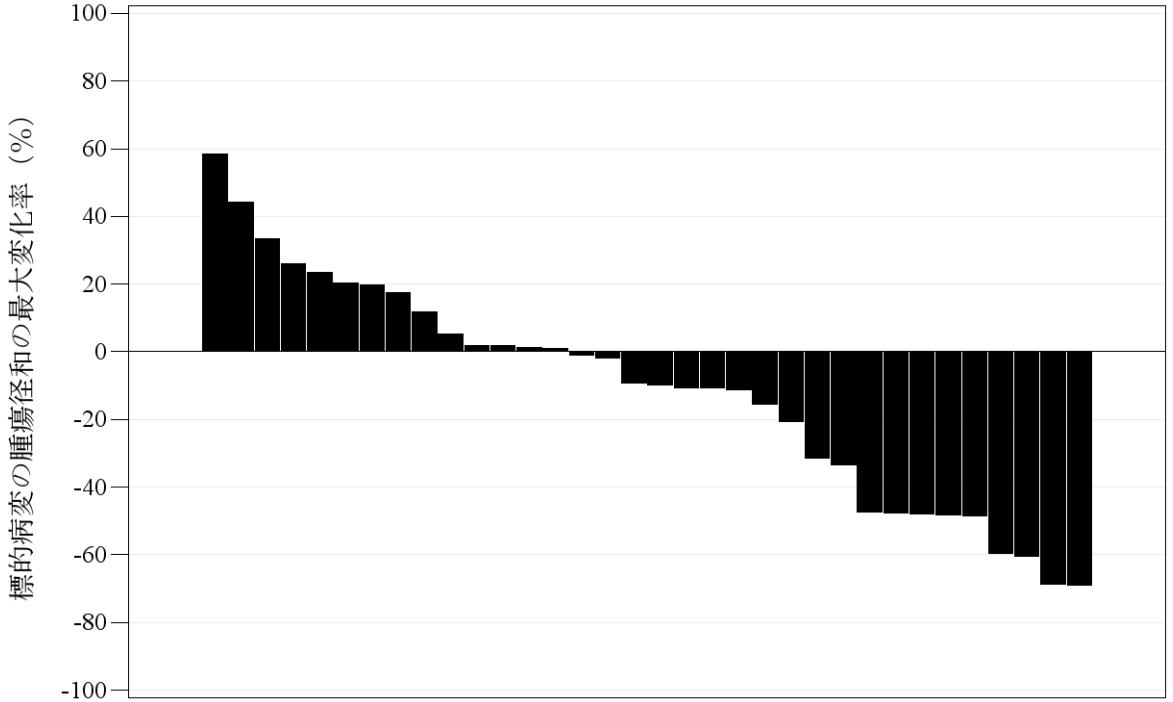
a）Wilson法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-8］

9） 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）

標的病変の腫瘍径和の最大変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）の waterfall plot を図 2.7.3.3-5 に，腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）の推移を図 2.7.3.3-6 に示した．

半数以上の被験者に腫瘍の縮小が認められた．また，腫瘍の縮小が認められた被験者において，抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった．

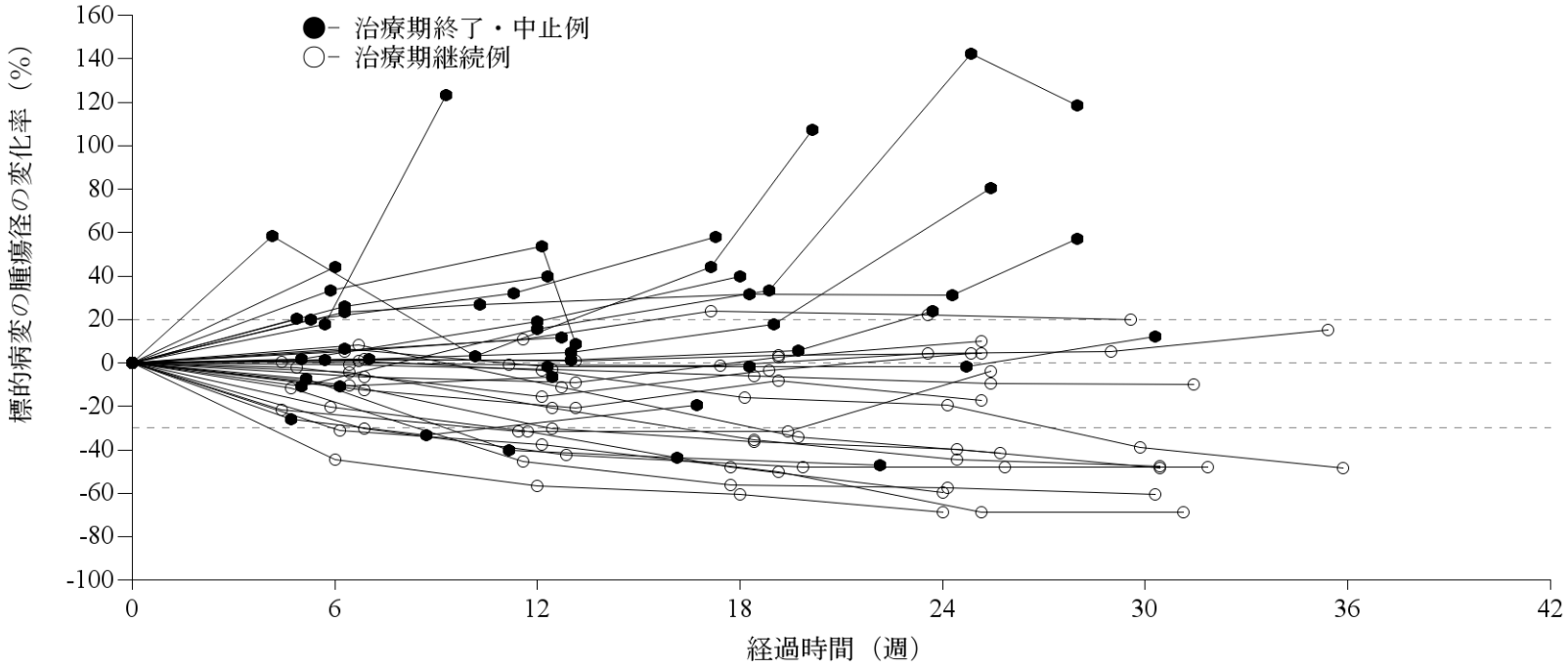
図 2.7.3.3-5　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）の waterfall plot



解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-7］

図 2.7.3.3-6　標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）



解析対象集団：FAS

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.2-8］

10） QOL

（1） EQ-5D

EQ-5D index スコアの要約及び EQ-VAS スコアの要約は，それぞれ総括報告書 5.3.5.2-1 の［11.4.1.2.9.1 EQ-5D］に示した．

EQ-5D index スコア及び EQ-VAS スコアの平均値は，いずれも投与開始前と比較して悪化傾向は認められなかった．

（2） LCSS-Meso

LCSS-Meso の要約は，総括報告書 5.3.5.2-1 の［11.4.1.2.9.2 LCSS-Meso］に示した．

LCSS-Meso スコアの平均値は投与開始前と比較して悪化傾向は認められなかった．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析

主要評価項目である奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対して，層別因子による部分集団解析を行った結果を表 2.7.3.6-2 に示した．

性別，年齢，アスベストへの曝露歴の有無，ECOG Performance Status，原疾患診断日から登録日までの期間，原発部位，TNM 分類，組織型分類，がんに対する治療歴（放射線治療歴），化学療法の総レジメン数，胸膜癒着術の有無，心膜癒着術の有無，標的病変の腫瘍径和，PD-L1 及び SMRP を層別因子として部分集団解析を実施した．

対象被験者が 1 名であった TNM 分類の T1a，標的病変の腫瘍径和の不明を除いて，いずれの部分集団においても奏効例が認められた．また，組織型分類別の奏効率は，上皮型 25.9%（7/27 名），肉腫型 66.7%（2/3 名）及び二相型 25.0%（1/4 名）であり，予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫患者においても本薬の抗腫瘍効果が示された．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）では，悪性腫瘍患者を対象に本薬を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った．当該試験には主に非小細胞肺がん，悪性黒色腫，腎細胞がんなどの患者 306 名が組み入れられ，本薬は 3 mg/kg 以上の用量で高い抗腫瘍効果を示すと考えられた．

安全性に関しては，国内外における本薬単剤の第 I 相試験（ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験）において，日本では 20 mg/kg まで，海外では 10 mg/kg までの用量で 2 週間間隔の反復静脈内投与したときの忍容性がそれぞれ確認されている．

これらの有効性及び安全性データに基づき，本薬は主に 3 mg/kg（2 週に 1 回投与）の用法・用量で非小細胞肺がん，悪性黒色腫，腎細胞がんなどを対象とした第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験を実施中である．また，近年の本薬の臨床試験においては，利便性を考慮し，本薬を体重で補正しない一定用量（mg）を投与する用法を検討しており，240 mg（2 週に 1 回投与）の用法・用量を用いて卵巣がんや食道がんなどを対象とした第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験を実施中である．

悪性胸膜中皮腫を対象とした 41 試験の用法・用量として本薬 240 mg の 2 週間間隔を選択した理由を以下に示す．母集団薬物動態（PPK）解析の結果から，本薬の薬物動態（PK）は線形であり，曝露量は 0.1～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加することが示され，またがん腫による PK の違いは認められなかった．本薬のクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴い大きくなることが示されたが，その程度は体重の増加に比べると小さかった．非小細胞肺がん患者のデータを用いてこれまでに構築した PPK モデルを，悪性黒色腫，非小細胞肺がん及び腎細胞がんを対象とした本薬の 7 つの試験（CA209003 試験，CA209017 試験，CA209037 試験，CA209057 試験，CA209063 試験，CA209066 試験及び CA209067 試験）における 1544 名のデータを利用して更新した．このデータセットにおいて，体重の中央値（最小値～最大値）は 77 kg（35～160 kg）であったため，80 kg の被験者への 3 mg/kg の投与とほぼ同等の用量として，本薬 240 mg の 2 週間間隔投与を選択した．本薬 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの曝露量を予測するため，この PPK モデルを用いて，本薬 3 mg/kg の 2 週間間隔投与及び 240 mg の 2 週間間隔投与をシミュレーションした．シミュレーションの際には，上述のがん患者のデータから無作為抽出した 1000 名ずつの患者集団で各投与群を構成した．民族及びがん腫による PK の違いは認められていないため，これらの悪性黒色腫，非小細胞肺がん及び腎細胞がんについてのシミュレーション結果は他のがん腫の被験者にも当てはまると考えられる．曝露量の指標である 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの定常状態における平均血中濃度（Cavgss）は，被験者全体では，80 kg の被験者に 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときと同様であると予測された．

さらに，臨床試験（CA209003 試験）の結果から，本薬は 10 mg/kg の用量まで安全性と忍容性が確認されており，また 3 mg/kg を投与したときの曝露量と有効性の関係は比較的一定であったことから，本薬を 240 mg の用量で投与したときの安全性及び有効性プロファイルは，本薬を 3 mg/kg の用量で投与したときと同様と考えられる．

これらの情報を総合的に勘案し，240 mg（2 週間間隔，静脈内投与）を 41 試験の用法・用量として選択した．

41 試験の有効性の結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示したとおりであり，本薬 240 mg の 2 週間間隔，静脈内投与は「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」に対して有効性が示されたと判断した.

悪性胸膜中皮腫における本薬の安全性に関して，41 試験で発現率が高かった（10%以上）副作用は，下痢，発疹及びリパーゼ増加で各 11.8%（4/34 名）であった．最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日のいずれか早い時点までに死亡に至った有害事象は認められず，2 名以上に認められた重篤な副作用もなかった.

本薬のリスクとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction が特定されている．41 試験で本薬を投与された悪性胸膜中皮腫患者におけるこれらリスクの発現状況について，Grade 5 の副作用は認められなかったが，重篤な副作用として内分泌障害［1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症各 2.9%（1/34 名）］，胃腸障害［下痢 2.9%（1/34 名）］及び肺毒性［間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）］，投与中止に至った副作用として肺毒性［間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）］が認められた.

注入反応及び過敏症反応に対して用量との相関が認められることが報告されている．41 試験における本薬の注入時間は 30 分，既承認の適応がん腫を対象とした試験における注入時間は 60 分である．41 試験における過敏症／注入反応（あらゆる原因又は治療との因果関係が否定できない反応）の発現頻度は，60 分かけて注入した既承認の適応がん腫における報告と比較して，臨床的に意義のある差異はなかった．したがって，悪性胸膜中皮腫においてニボルマブは 30 分で安全に投与可能であることが示された.

既承認の適応がん腫の臨床試験［悪性黒色腫（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がん（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がん（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15 試験），頭頸部がん（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がん（ONO-4538-12 試験）］では認められておらず，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）の悪性胸膜中皮腫患者で認められた新たな副作用は，遊離トリヨードチロニン異常，喉頭炎，網膜浮腫及び女性化乳房で各 2.9%（1/34 名）であったが，いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった.

以上より，本薬の悪性胸膜中皮腫におけるリスクは，既承認の適応がん腫で認められた本薬のリスクを上回るものではないと考えられ，本薬の使用に際しては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，コントロール可能な範囲であると判断し，「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」に対する本薬の用法・用量を「通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する．」と設定した．また，用法・用量に関連

する使用上の注意として，「悪性胸膜中皮腫では 1 回投与量として 240 mg となるように必要量を抜き取る．1 回 240 mg 投与の場合は 30 分以上かけて点滴静注すること．」と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.3.2.2 1）及び 6）に示したように，41 試験において奏効は 34 名中 10 名に認められ，Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は，5.8 カ月（95%CI［3.5，-］）であった．

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 人口統計学的特性及び観察基準値の要約
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
性別	
男性	29 (85.3)
女性	5 (14.7)
年齢（歳）	
<65	11 (32.4)
>=65	23 (67.6)
Mean (SD)	67.0 (7.9)
Median	68.0
Min - Max	43 - 78
身長（cm）	
n	34
Mean (SD)	163.82 (8.50)
Median	164.80
Min - Max	142.5 - 178.4
体重（kg）	
n	34
Mean (SD)	59.37 (10.37)
Median	58.45
Min - Max	43.3 - 84.5
BMI（kg/m^2）	
<18.5	3 (8.8)
18.5 - <25.0	26 (76.5)
>=25.0	5 (14.7)
Mean (SD)	22.05 (2.95)
Median	22.13
Min - Max	15.8 - 29.0

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-1］

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 1）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
既往歴	
無	20 (58.8)
有	14 (41.2)
合併症	
無	2 (5.9)
有	32 (94.1)
入院・外来	
入院	9 (26.5)
外来	25 (73.5)
喫煙歴（喫煙状況）	
以前は吸っていた	17 (50.0)
吸わない	10 (29.4)
毎日5本未満	0 (0.0)
毎日5本以上19本以下	2 (5.9)
毎日20本以上	5 (14.7)
喫煙歴（喫煙年数）	
<35	8 (33.3)
35 - <42	9 (37.5)
>=42	7 (29.2)
Mean (SD)	36.25 (9.32)
Median	39.50
Min - Max	18.0 - 50.0
アスベストへの曝露歴の有無	
無	4 (11.8)
有	30 (88.2)
ECOG Performance Status	
0	13 (38.2)
1	21 (61.8)

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 2）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
原疾患診断日から登録日までの期間（日）	
<360	19 (55.9)
360 - <540	6 (17.6)
>=540	9 (26.5)
Mean (SD)	466.4 (491.1)
Median	303.5
Min - Max	14 - 2452
原発部位	
右胸膜	20 (58.8)
左胸膜	14 (41.2)
両方	0 (0.0)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
病期分類	
IA	1 (2.9)
IB	0 (0.0)
II	2 (5.9)
III	4 (11.8)
IV	27 (79.4)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
TNM分類（T）	
TX	0 (0.0)
T0	0 (0.0)
T1	1 (2.9)
T1a	1 (2.9)
T1b	1 (2.9)
T2	5 (14.7)
T3	6 (17.6)
T4	20 (58.8)
NA	0 (0.0)

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 3）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
TNM分類（N）	
NX	0 (0.0)
N0	20 (58.8)
N1	0 (0.0)
N2	5 (14.7)
N3	9 (26.5)
NA	0 (0.0)
TNM分類（M）	
MX	0 (0.0)
M0	24 (70.6)
M1	10 (29.4)
NA	0 (0.0)
組織型分類	
上皮型	27 (79.4)
肉腫型	3 (8.8)
2相型	4 (11.8)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
転移臓器数	
0	22 (64.7)
1	9 (26.5)
>=2	3 (8.8)
Mean (SD)	0.5 (0.8)
Median	0.0
Min - Max	0 - 3
がんに対する治療歴（放射線治療歴）	
無	34 (100.0)
有	0 (0.0)
がんに対する治療歴（薬物治療歴）	
無	0 (0.0)
有	34 (100.0)

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 4）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
がんに対する治療歴（薬物治療歴）の内容	
Bevacizumab	1 (2.9)
Carboplatin	7 (20.6)
Cisplatin	29 (85.3)
Gemcitabine	4 (11.8)
Pemetrexed	34 (100.0)
Vinorelbine	1 (2.9)
BBI608	2 (5.9)
REIC	1 (2.9)
化学療法の総レジメン数	
1	24 (70.6)
2	10 (29.4)
>=3	0 (0.0)
胸膜癒着術の有無	
無	25 (73.5)
有	9 (26.5)
不明	0 (0.0)
心膜癒着術の有無	
無	34 (100.0)
有	0 (0.0)
不明	0 (0.0)
標的病変の腫瘍径和（mm）	
<50	14 (42.4)
50 - <90	11 (33.3)
>=90	8 (24.2)
不明	1
Mean (SD)	64.83 (47.72)
Median	55.41
Min - Max	10.4 - 267.2

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 5）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
PD-L1	
陽性（1%以上）	20 (58.8)
陰性（1%未満）	12 (35.3)
評価不能	2 (5.9)
陽性（5%以上）	13 (38.2)
陰性（5%未満）	19 (55.9)
評価不能	2 (5.9)
陽性（10%以上）	10 (29.4)
陰性（10%未満）	22 (64.7)
評価不能	2 (5.9)
SMRP	
<1.5	15 (44.1)
1.5 - <6.0	13 (38.2)
>=6.0	6 (17.6)

表 2.7.3.6-2　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34	
	n / N （%）	[95%CI][a)]
性別		
男性	7 / 29 (24.1)	[12.2, 42.1]
女性	3 / 5 (60.0)	[23.1, 88.2]
年齢（歳）		
<65	3 / 11 (27.3)	[9.7, 56.6]
>=65	7 / 23 (30.4)	[15.6, 50.9]
アスベストへの曝露歴の有無		
無	2 / 4 (50.0)	[15.0, 85.0]
有	8 / 30 (26.7)	[14.2, 44.4]
ECOG Performance Status		
0	4 / 13 (30.8)	[12.7, 57.6]
1	6 / 21 (28.6)	[13.8, 50.0]
原疾患診断日から登録日までの期間		
<360	8 / 19 (42.1)	[23.1, 63.7]
360 - <540	1 / 6 (16.7)	[3.0, 56.4]
>=540	1 / 9 (11.1)	[2.0, 43.5]
原発部位		
右胸膜	6 / 20 (30.0)	[14.5, 51.9]
左胸膜	4 / 14 (28.6)	[11.7, 54.6]
両方	-	[-, -]
不明	-	[-, -]
その他	-	[-, -]

a）Wilson法を用いて推定した.

出典［5.3.5.1-1 表 11.4.2.8-1］

表 2.7.3.6-2　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34	
	n / N （%）	[95%CI][a)]
TNM分類（T）		
TX	-	[-, -]
T0	-	[-, -]
T1	1 / 1 (100.0)	[20.7, 100.0]
T1a	0 / 1 (0.0)	[0.0, 79.3]
T1b	1 / 1 (100.0)	[20.7, 100.0]
T2	1 / 5 (20.0)	[3.6, 62.4]
T3	1 / 6 (16.7)	[3.0, 56.4]
T4	6 / 20 (30.0)	[14.5, 51.9]
NA	-	[-, -]
TNM分類（N）		
NX	-	[-, -]
N0	5 / 20 (25.0)	[11.2, 46.9]
N1	-	[-, -]
N2	2 / 5 (40.0)	[11.8, 76.9]
N3	3 / 9 (33.3)	[12.1, 64.6]
NA	-	[-, -]
TNM分類（M）		
MX	-	[-, -]
M0	7 / 24 (29.2)	[14.9, 49.2]
M1	3 / 10 (30.0)	[10.8, 60.3]
NA	-	[-, -]
組織型分類		
上皮型	7 / 27 (25.9)	[13.2, 44.7]
肉腫型	2 / 3 (66.7)	[20.8, 93.9]
2相型	1 / 4 (25.0)	[4.6, 69.9]
不明	-	[-, -]
その他	-	[-, -]
がんに対する治療歴（放射線治療歴）		
無	10 / 34 (29.4)	[16.8, 46.2]
有	-	[-, -]

a）Wilson法を用いて推定した.

表 2.7.3.6-2　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34	
	n / N （%）	[95%CI][a)]
化学療法の総レジメン数		
1	9 / 24 (37.5)	[21.2, 57.3]
2	1 / 10 (10.0)	[1.8, 40.4]
>=3	-	[-, -]
胸膜癒着術の有無		
無	7 / 25 (28.0)	[14.3, 47.6]
有	3 / 9 (33.3)	[12.1, 64.6]
不明	-	[-, -]
心膜癒着術の有無		
無	10 / 34 (29.4)	[16.8, 46.2]
有	-	[-, -]
不明	-	[-, -]
標的病変の腫瘍径和		
<50	3 / 14 (21.4)	[7.6, 47.6]
50 - <90	5 / 11 (45.5)	[21.3, 72.0]
>=90	2 / 8 (25.0)	[7.1, 59.1]
不明	0 / 1 (0.0)	[0.0, 79.3]
PD-L1		
陽性（1%以上）	8 / 20 (40.0)	[21.9, 61.3]
陰性（1%未満）	1 / 12 (8.3)	[1.5, 35.4]
評価不能	1 / 2 (50.0)	[9.5, 90.5]
陽性（5%以上）	6 / 13 (46.2)	[23.2, 70.9]
陰性（5%未満）	3 / 19 (15.8)	[5.5, 37.6]
評価不能	1 / 2 (50.0)	[9.5, 90.5]
陽性（10%以上）	4 / 10 (40.0)	[16.8, 68.7]
陰性（10%未満）	5 / 22 (22.7)	[10.1, 43.4]
評価不能	1 / 2 (50.0)	[9.5, 90.5]

a）Wilson法を用いて推定した.

表 2.7.3.6-2　奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対する部分集団解析（続き 3）

解析対象集団：FAS

	ONO-4538 N = 34	
	n / N （%）	[95%CI][a)]
SMRP		
<1.5	4 / 15 (26.7)	[10.9, 52.0]
1.5 - <6.0	5 / 13 (38.5)	[17.7, 64.5]
>=6.0	1 / 6 (16.7)	[3.0, 56.4]

a）Wilson法を用いて推定した.

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.3 臨床検査値の評価 41
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.7.4.6 市販後データ 48
2.7.4.7 付録 49

表

表 2.7.4.1-1 国内第Ⅱ相試験（41 試験）の概要 4
表 2.7.4.1-2 治験薬の曝露及び投与状況 6
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約 8
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 11
表 2.7.4.2-3 死亡理由の内訳 22
表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 23
表 2.7.4.2-5 投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 27
表 2.7.4.2-6 休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 29
表 2.7.4.2-7 留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度 37
表 2.7.4.3-1 肝機能異常の発現頻度 42
表 2.7.4.3-2 甲状腺機能異常の発現頻度 43
表 2.7.4.5-1 性別，年齢及び PD-L1 発現を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 45
表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の一覧表 49
表 2.7.4.7-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合） 56
表 2.7.4.7-3 留意すべき有害事象の定義 157
表 2.7.4.7-4 ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル 162

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IMS	Intercontinental Marketing Services	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Oxyhemoglobin saturation measured by pulse oximetry	経皮的酸素飽和度
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）の安全性は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験，以下 41 試験）の結果に基づき評価した．本試験結果は，2017 年 4 月 21 日にデータカットオフしたデータに基づいている．41 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した．

なお，海外ではペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）が実施されている．海外学会で報告された MAPS2 試験の安全性の成績は 2.7.4.2.1.1 2） 海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）に示した．

表 2.7.4.1-1 国内第Ⅱ相試験（41 試験）の概要

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	安全性評価 対象者数
国内第Ⅱ相 試験 ONO-4538-41	非盲検 非対照	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者	有効性 安全性	本薬：240 mg, 2 週間間隔, 静脈内投与	34 名

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

41 試験における安全性の評価対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者［Safety Set（SAF）］とした．

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査，免疫学的検査及びホルモン検査），バイタルサイン［収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び体温］，体重，12 誘導心電図，胸部 X 線及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）とした．

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0J に従い基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）ver 4.0 を用いて評価した．

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

41 試験における治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した．

投与回数の中央値（最小値～最大値）は 12.5（1～19）回であった．投与期間の中央値（最小値～最大値）は 185.5（1～260）日であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 3000.0（240～4560）mg であった．相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 96.85（51.9～112.0）％であった．

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
投与回数（回）	
<10	12 (35.3)
10 - <15	10 (29.4)
>=15	12 (35.3)
Mean (SD)	11.1 (5.1)
Median	12.5
Min - Max	1 - 19
投与期間（日）[a)]	
<120	11 (32.4)
120 - <180	4 (11.8)
>=180	19 (55.9)
Mean (SD)	154.4 (75.6)
Median	185.5
Min - Max	1 - 260
サイクル数[b)]	
<10	11 (32.4)
10 - <15	10 (29.4)
>=15	13 (38.2)
Mean (SD)	11.8 (5.0)
Median	14.0
Min - Max	1 - 19

a）投与期間（日）＝最終投与日－投与開始日＋1
b）サイクル数は移行したサイクル数とし，サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とした.

出典［5.3.5.2-1 表 11.3-1］

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

	ONO-4538 N = 34 n （%）
総投与量（mg）[c)]	
<2000	11 (32.4)
2000 - <4000	18 (52.9)
>=4000	5 (14.7)
Mean (SD)	2675.3 (1231.1)
Median	3000.0
Min - Max	240 - 4560
相対用量強度（%）[d)]	
<50	0 (0.0)
50 - <70	1 (2.9)
70 - <90	4 (11.8)
90 - <110	28 (82.4)
>=110	1 (2.9)
Mean (SD)	94.63 (9.97)
Median	96.85
Min - Max	51.9 - 112.0

c）総投与量は，各時点の投与量の総和とした.
d）相対用量強度（ONO-4538）（%）＝「総投与量（mg）」／「｛最終投与日－初回投与日＋14（日）｝×240（mg）／14（日）」×100

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

41 試験で SAF に採用された被験者 34 名の患者背景，人口統計学的特性及びその他の特性は［2.7.3.3.1.1 試験対象集団］に示した.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

41 試験における有害事象の要約を以下に示した．また，海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）の試験の概要及び試験成績についても本項に示した．

1） 国内第Ⅱ相試験（41 試験）

41 試験における有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
	n （%）	n （%）	n （%）
有害事象発現者数	32 (94.1)	13 (38.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現者数	0 (0.0)		
副作用発現者数	23 (67.6)	7 (20.6)	0 (0.0)
重篤な副作用発現者数	7 (20.6)	4 (11.8)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った副作用発現者数	9 (26.5)	6 (17.6)	0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)		

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した．
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1］

2） 海外医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）

MAPS2 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検無作為化試験である．用法・用量は，本薬単剤群では本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，本薬とイピリムマブの併用群では本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与することとされた．本試験は継続中であり，2017 年 3 月 31 日時点のカットオフデータの成績が学会報告された．［5.3.5.4-1］

初回から 6 回目投与までに，副作用は本薬単剤群で 77.8%（49/63 名）及び本薬とイピリムマブの併用群で 86.9%（53/61 名）に認められた．Grade 3 以上の副作用は，本薬群 9.5%（6/63 名）及び本薬とイピリムマブの併用群で 21.3%（13/61 名）に認められた．初回から 6 回目投与までに死亡した被験者は，本薬単剤群では認められず，本薬とイピリムマブの併用群では 4.9%（3/61 名）に認められた．本薬とイピリムマブの併用群で認められた死亡の理由は，劇症肝炎，脳炎及び急性腎障害各 1 名であった．急性腎障害は投与開始 12 週以降に発現した．

発現率が 10%以上の副作用は，本薬単剤群で無力症／疲労 39.7%（25/63 名），食欲減退 19.0%（12/63 名），貧血 15.9%（10/63 名）及び悪心／嘔吐 12.7%（8/63 名）であり，本薬とイピリムマブの併用群では無力症／疲労 42.6%（26/61 名），下痢 19.7%（12/61 名），貧血 19.7%（12/61 名），食欲減退 13.1%（8/61 名），悪心／嘔吐 13.1%（8/61 名）及びそう痒症 11.5%（7/61 名）であった．

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

41 試験における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

1） 全有害事象

発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」及び「臨床検査」が各 44.1%（15/34 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」41.2%（14/34 名）であった．発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「胃腸障害」及び「臨床検査」が各 26.5%（9/34 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 23.5%（8/34 名）であった.

発現率が 10%以上の有害事象は，ウイルス性上気道感染 23.5%（8/34 名），発熱 17.6%（6/34 名），下痢及び口内炎各 14.7%（5/34 名）並びに悪心，リパーゼ増加，体重減少，関節痛及び発疹各 11.8%（4/34 名）であり，発現率が 10%以上の副作用は，下痢，リパーゼ増加及び発疹各 11.8%（4/34 名）であった.

2） Grade 3 以上の有害事象

Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 38.2%（13/34 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用は 20.6%（7/34 名）に認められた.

2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，下痢及びリパーゼ増加が各 5.9%（2/34 名）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	32 (94.1)	13 (38.2)	0 (0.0)	23 (67.6)	7 (20.6)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.3.5-1］

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 1）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
視神経乳頭陥凹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜浮腫	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	15 (44.1)	3 (8.8)	0 (0.0)	9 (26.5)	3 (8.8)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	5 (14.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
胃炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 2）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
口内炎	5 (14.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)
嘔吐	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性咬合	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 3）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
発熱	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	14 (41.2)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙嚢炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 4）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喉頭炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	15 (44.1)	4 (11.8)	0 (0.0)	9 (26.5)	3 (8.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 5）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
リパーゼ増加	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
リンパ球数減少	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 6）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
甲状腺機能検査異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊離トリヨードチロニン異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (20.6)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
脱水	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 7）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
低ナトリウム血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
高アミラーゼ血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
１型糖尿病	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 8）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
筋肉痛	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 9）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
女性化乳房	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (14.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
気胸	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (32.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 10）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
水疱	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

2.7.4.2.1.3 死亡

41 試験における死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-3 に示した．

本薬を投与された 34 名において，データカットオフ時点までに死亡した被験者は 23.5%（8 名）であった．死亡理由は，原疾患が 87.5%（7 名）及びその他の理由が 12.5%（1 名）であった．

治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに認められた死亡は 5.9%（2 名）であった．死亡理由はいずれも原疾患であった．

表 2.7.4.2-3 死亡理由の内訳
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
死亡者数	8 (23.5)
INITIAL DISEASE	7 (87.5)
OTHER	1 (12.5)
死亡者数（治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点まで）	2 (5.9)
INITIAL DISEASE	2 (100.0)

出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1］

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

41 試験における重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-1 に示した．

重篤な有害事象は 32.4%（11/34 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象はなく，貧血，甲状腺機能低下症，下痢，発熱，過敏症，気管支炎，胆道感染，食欲減退，1 型糖尿病，癌疼痛，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．重篤な副作用は 20.6%（7/34 名）に認められた．重篤な副作用は，甲状腺機能低下症，下痢，発熱，食欲減退，1 型糖尿病，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)	7 (20.6)	4 (11.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
下痢	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-1］

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
免疫系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)
食欲減退	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
１型糖尿病	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した．

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 2）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
癌疼痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

1）　投与中止に至った有害事象

41 試験における投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した.

投与中止に至った有害事象は 5.9%（2/34 名）に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなく，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった.

表 2.7.4.2-5　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.3-1］

2） 休薬に至った有害事象

41 試験における休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

休薬に至った有害事象は 32.4%（11/34 名）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 8.8%（3/34 名）及びリパーゼ増加 5.9%（2/34 名）であった．休薬に至った副作用は 26.5%（9/34 名）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，下痢 8.8%（3/34 名）及びリパーゼ増加 5.9%（2/34 名）であった．

表 2.7.4.2-6　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)	9 (26.5)	6 (17.6)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (11.8)	3 (8.8)	0 (0.0)	4 (11.8)	3 (8.8)	0 (0.0)
下痢	3 (8.8)	2 (5.9)	0 (0.0)	3 (8.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
口内炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.3-2］

表 2.7.4.2-6　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
臨床検査	3 (8.8)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (8.8)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
リパーゼ増加	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
１型糖尿病	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-6　休薬に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
SOC PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

3） 悪性胸膜中皮腫患者と本薬の既承認の適応がん腫の患者における本薬の安全性プロファイルの比較検討

悪性胸膜中皮腫と本薬の既承認の適応がん腫（悪性黒色腫，非小細胞肺がん，腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん及び胃がん）の患者における本薬の安全性プロファイルの差異を検討するため，悪性胸膜中皮腫の患者を対象とした 41 試験及び既承認の適応がん腫の患者を対象とした臨床試験［悪性黒色腫（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がん（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がん（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15 試験），頭頸部がん（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がん（ONO-4538-12 試験）の併合集計］で発現した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-2 に示した．

有害事象の発現率は悪性胸膜中皮腫患者で 94.1%（32/34 名）及び既承認の適応がん腫の患者で 95.6%（1108/1159 名），副作用の発現率はそれぞれ 67.6%（23/34 名）及び 64.9%（752/1159 名）であった．Grade 別の有害事象及び副作用の発現状況について，Grade 5 の有害事象の発現率はそれぞれ 0%（0/34 名）及び 6.7%（78/1159 名），Grade 5 の副作用の発現率はそれぞれ 0%（0/34 名）及び 0.4%（5/1159 名）であった．Grade 3-4 の有害事象の発現率はそれぞれ 38.2%（13/34 名）及び 44.2%（512/1159 名），Grade 3-4 の副作用の発現率はそれぞれ 20.6%（7/34 名）及び 15.0%（174/1159 名）であった．

既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，悪性胸膜中皮腫患者で 2 名以上に認められた新たな有害事象はなかった．悪性胸膜中皮腫患者で新たに認められた有害事象は，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症，黄斑変性，視神経乳頭陥凹，網膜浮腫，外傷性咬合及び遊離トリヨードチロニン異常各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの有害事象も Grade 1 又は 2 であった．悪性胸膜中皮腫患者で新たに認められた副作用は，遊離トリヨードチロニン異常，喉頭炎，網膜浮腫及び女性化乳房各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった．

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

- 非免疫療法によって引き起こされる有害事象と比較して，種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象
- 管理の一環として，免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象
- 早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象

・ 単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象

これらの基準及びこれまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果，内分泌障害，下痢・大腸炎，肝炎，肺臓炎，間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた．これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象カテゴリーとして，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カテゴリーとして検討した．

各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定義）は表 2.7.4.7-3 に，留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには，副腎障害，糖尿病，下垂体障害及び甲状腺障害のサブカテゴリーを設定し，それぞれに関連する事象（PT）を含めた（表 2.7.4.7-3）．なお，甲状腺障害及び糖尿病のサブカテゴリーに属する内分泌障害をモニタリングするために，甲状腺機能検査（TSH，free T3 及び free T4）及び血中ブドウ糖の定期検査を実施した．

内分泌障害の留意すべき有害事象は 17.6%（6/34 名）に認められた．認められた事象は，糖尿病 1 名［1 型糖尿病 2.9%（1/34 名）］及び甲状腺障害 5 名［甲状腺機能低下症 5.9%（2/34 名）並びに血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺機能検査異常各 2.9%（1/34 名）］であった．内分泌障害の留意すべき副作用は 14.7%（5/34 名）に認められた．認められた事象は，糖尿病 1 名［1 型糖尿病 2.9%（1/34 名）］及び甲状腺障害 4 名［甲状腺機能低下症 5.9%（2/34 名）並びに血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺機能検査異常各 2.9%（1/34 名）］であった．

内分泌障害の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は 1 型糖尿病であった．重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象が 5.9%（2/34 名）に認められた．認められた事象は，1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．投与中止に至った有害事象は認められなかった．

2） 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，下痢又は大腸炎に関連する，又はこれらを発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）として，自己免疫性大腸

炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎，腸炎，排便回数増加，消化管穿孔，下部消化管穿孔及び上部消化管穿孔を含めた（表 2.7.4.7-3）．

胃腸毒性の留意すべき有害事象は 14.7%（5/34 名）に認められた．認められた事象は，下痢 14.7%（5/34 名）であった．このうち 1 名を除いて，治験薬との因果関係は否定されなかった．

胃腸毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 5.9%（2/34 名），重篤な有害事象が 2.9%（1/34 名），休薬に至った有害事象が 8.8%（3/34 名）に認められた．認められた事象はいずれも下痢であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．投与中止に至った有害事象は認められなかった．

3） 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肝炎に関連する，又は肝炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）として，急性肝不全，慢性肝不全の急性増悪，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，抱合ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症，肝障害，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（表 2.7.4.7-3）．なお，肝毒性の有害事象をモニタリングするために，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの定期検査を実施した．

肝毒性の留意すべき有害事象は 5.9%（2/34 名）に認められた．認められた事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2.9%（1/34 名）であった．肝毒性の留意すべき副作用は 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2.9%（1/34 名）であった．

肝毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 5.9%（2/34 名）に認められた．認められた事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2.9%（1/34 名）であった．休薬に至った有害事象が 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった．これらの事象のうち，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加については治験薬との因果関係が否定されなかった．重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

4） 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，肺臓炎に関連する，又は肺臓炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）として，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，特発性間質性肺炎，間質性肺疾患，肺浸潤及び肺臓炎を含めた（表 2.7.4.7-3）．なお，低酸素症及び呼吸困難は，肺臓炎の随伴症状として認められることもあるが，必ずしも肺臓炎に起因したものであるかどうかを明確にできないため，含めなかった．肺炎は主として感染性疾患を意味する事象名であり，また，肺炎を含めると肺臓炎の真の発現頻度の評価が難しくなると考え，含めなかった．

肺毒性の留意すべき有害事象は 5.9%（2/34 名）に認められた．認められた事象は，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．

肺毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象が 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は肺臓炎 2.9%（1/34 名）であった．重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が各 5.9%（2/34 名）に認められた．認められた事象は，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．休薬に至った有害事象は認められなかった．

5） 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，腎炎に関連する，又は腎毒性を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）として，急性腎障害，自己免疫性腎炎，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，腫瘍随伴性糸球体腎炎，腎不全，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた（表 2.7.4.7-3）．なお，腎毒性の有害事象をモニタリングするために，血清クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）などの定期検査を実施した．

腎毒性の留意すべき有害事象は 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は，血中クレアチニン増加 2.9%（1/34 名）であり，治験薬との因果関係は否定された．

腎毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった．

6） 皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，発疹に関連する，又は発疹を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）として，自己免疫性皮膚炎，水疱，皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，湿疹，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，固

定疹，結節性発疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，類天疱瘡，光線過敏性反応，そう痒症，アレルギー性そう痒症，全身性そう痒症，乾癬，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，小水疱性皮疹，皮膚剥脱，皮膚色素減少，皮膚刺激，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，中毒性皮疹，蕁麻疹及び尋常性白斑を含めた（表 2.7.4.7-3）．

皮膚毒性の留意すべき有害事象は 26.5%（9/34 名）に認められた．認められた事象は，発疹 11.8%（4/34 名），斑状丘疹状皮疹 5.9%（2/34 名）並びに水疱，薬疹，湿疹，皮膚剥脱及び蕁麻疹各 2.9%（1/34 名）であった．皮膚毒性の留意すべき副作用は 23.5%（8/34 名）に認められた．認められた事象は，発疹 11.8%（4/34 名），斑状丘疹状皮疹 5.9%（2/34 名）並びに湿疹，皮膚剥脱及び蕁麻疹各 2.9%（1/34 名）であった．

皮膚毒性の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった．

7）　過敏症／注入反応

過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した．過敏症／注入反応に関連する事象（PT）としてアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，気管支痙攣，過敏症及び注入に伴う反応を含めた（表 2.7.4.7-3）．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は，過敏症 2.9%（1/34 名）であり，治験薬との因果関係は否定された．

過敏症／注入反応の留意すべき有害事象について，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が各 2.9%（1/34 名）に認められた．認められた事象は過敏症 2.9%（1/34 名）であり，治験薬との因果関係は否定された．投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-7　留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
カテゴリー	有害事象			副作用		
サブカテゴリー	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	19 (55.9)	5 (14.7)	0 (0.0)	17 (50.0)	4 (11.8)	0 (0.0)
内分泌障害	6 (17.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (14.7)	1 (2.9)	0 (0.0)
糖尿病	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
１型糖尿病	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
甲状腺障害	5 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能検査異常	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した．

治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した．

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1.1-14］

表 2.7.4.2-7　留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
カテゴリー	有害事象			副作用		
サブカテゴリー PT	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
胃腸毒性	5 (14.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
下痢	5 (14.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (5.9)	0 (0.0)
肝毒性	2 (5.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
肺毒性	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-7　留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
カテゴリー	有害事象			副作用		
サブカテゴリー	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腎毒性	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	9 (26.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

表 2.7.4.2-7　留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（続き 3）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
カテゴリー	有害事象			副作用		
サブカテゴリー	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
蕁麻疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症／注入反応	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver 20.0J，CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

41 試験において，データカットオフ時点までに原疾患以外の理由により死亡した被験者，及び最終投与後 28 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-41 試験）に示した．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査，血液生化学的検査

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．

以下では，シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し，臨床検査値の変動について検討した．また，肝機能検査について，Hy's law[1)] に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した．

41 試験のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-4 に示した．また，肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した．

投与期間を通じて，ヘモグロビン増加，白血球数減少，白血球数増加，好中球数減少，リンパ球数増加，血小板数減少及び総ビリルビン増加は 80%以上の被験者で Grade の変化が認められなかった．また，認められた異常値についても，いずれの検査項目でも多くが Grade 1 又は 2 であった．

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった被験者が認められた検査項目は，白血球数減少（Grade 0→4），好中球数減少（Grade 0→4），リンパ球数減少（Grade 1→3），ALP 増加（Grade 0→3），AST（GOT）増加（Grade 0→3），ALT（GPT）増加（Grade 0→3），総ビリルビン増加（Grade 0→3）であった．

施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超える ALT 又は AST が認められた被験者は 5.9%（2/34 名）であり，ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST が認められた被験者は 5.9%（2/34 名）であった．また，ULN の 2 倍を超える総ビリルビンが認められた被験者は 2.9%（1/34 名）であった．ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN に該当する被験者は認められなかった．

表 2.7.4.3-1　肝機能異常の発現頻度
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
ALT or AST > 3xULN	2 (5.9)
ALT or AST > 5xULN	2 (5.9)
ALT or AST > 10xULN	1 (2.9)
ALT or AST > 20xULN	0 (0.0)
総ビリルビン > 2xULN	1 (2.9)
ALT or AST > 3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン > 2xULN	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULNかつ前後30日以内での総ビリルビン > 2xULN	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン >= 2xULNかつALP < 2xULN	0 (0.0)

ULNはUpper Limit of Normalを示す.
出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1.2-2］

2.7.4.3.2　甲状腺機能検査

41 試験の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した.

ベースラインにおいて TSH が ULN 以下で TSH 増加（ULN 超）が認められた被験者は 17.6%（6/34 名）であった. 少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少［基準値下限（LLN）未満］を伴う TSH 増加が認められた被験者は 14.7%（5/34 名）であった. ベースラインにおいて TSH が LLN 以上で TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 20.6%（7/34 名）であった. 少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（ULN 超）を伴う TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 8.8%（3/34 名）であった.

表 2.7.4.3-2　甲状腺機能異常の発現頻度
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
TSH > ULN	9 (26.5)
TSH > ULN かつ 　ベースラインにおいて，TSH <= ULN	6 (17.6)
TSH > ULN かつ 　少なくとも1時点においてfree T3又はfree T4 < LLN[a)]	5 (14.7)
すべての時点においてfree T3及びfree T4 >= LLN[a)]	4 (11.8)
free T3又はfree T4が欠測[b)]	0 (　0.0)
TSH < LLN	8 (23.5)
TSH < LLN かつ 　ベースラインにおいてTSH >= LLN	7 (20.6)
TSH < LLN かつ 　少なくとも1時点においてfree T3又はfree T4 > ULN[a)]	3 (　8.8)
すべての時点においてfree T3及びfree T4 <= ULN[a)]	5 (14.7)
free T3又はfree T4が欠測[b)]	0 (　0.0)

ULNはUpper Limit of Normalを示す.
LLNはLower Limit of Normalを示す.
a）TSHの異常値発現以降，2週間以内に実施した検査を対象とした.
b）TSHの異常値発現以降，以下の①～③に該当する被験者
①2週間以内のfree T3及びfree T4がすべて欠測
②2週間以内のfree T3に異常がなくfree T4が欠測
③2週間以内のfree T3が欠測及びfree T4に異常がない
出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1.3-1］

2.7.4.4　　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

41 試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，SpO_2，体温，体重，Performance Status（ECOG）などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．これらの観察項目について，本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

41 試験について，性別，年齢及び PD-L1 発現を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示した.

性別，年齢及び PD-L1 発現による部分集団解析を行った結果，各部分集団に含まれる被験者数が少なく対象者数に偏りがあることから，結果の解釈には限界があるものの，各部分集団における有害事象及び副作用の発現率に明らかな差は認められず，層別因子が有害事象及び副作用の発現率に与える影響はないものと考えられた.

表 2.7.4.5-1　性別，年齢及び PD-L1 発現を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
項目	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）
性別						
男性	27 / 29 (93.1)	11 / 29 (37.9)	0 / 29 (0.0)	20 / 29 (69.0)	5 / 29 (17.2)	0 / 29 (0.0)
女性	5 / 5 (100.0)	2 / 5 (40.0)	0 / 5 (0.0)	3 / 5 (60.0)	2 / 5 (40.0)	0 / 5 (0.0)
年齢（歳）						
<65	11 / 11 (100.0)	6 / 11 (54.5)	0 / 11 (0.0)	7 / 11 (63.6)	1 / 11 (9.1)	0 / 11 (0.0)
>=65	21 / 23 (91.3)	7 / 23 (30.4)	0 / 23 (0.0)	16 / 23 (69.6)	6 / 23 (26.1)	0 / 23 (0.0)
PD-L1						
陽性（1%以上）	19 / 20 (95.0)	8 / 20 (40.0)	0 / 20 (0.0)	14 / 20 (70.0)	6 / 20 (30.0)	0 / 20 (0.0)
陰性（1%未満）	11 / 12 (91.7)	4 / 12 (33.3)	0 / 12 (0.0)	7 / 12 (58.3)	0 / 12 (0.0)	0 / 12 (0.0)
評価不能	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.

治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.3.6-1］

表 2.7.4.5-1　性別，年齢及び PD-L1 発現を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（続き）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
項目	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）
陽性（5%以上）	13 / 13 (100.0)	5 / 13 (38.5)	0 / 13 (0.0)	9 / 13 (69.2)	3 / 13 (23.1)	0 / 13 (0.0)
陰性（5%未満）	17 / 19 (89.5)	7 / 19 (36.8)	0 / 19 (0.0)	12 / 19 (63.2)	3 / 19 (15.8)	0 / 19 (0.0)
評価不能	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)
陽性（10%以上）	10 / 10 (100.0)	5 / 10 (50.0)	0 / 10 (0.0)	8 / 10 (80.0)	3 / 10 (30.0)	0 / 10 (0.0)
陰性（10%未満）	20 / 22 (90.9)	7 / 22 (31.8)	0 / 22 (0.0)	13 / 22 (59.1)	3 / 22 (13.6)	0 / 22 (0.0)
評価不能	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)	0 / 2 (0.0)

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

2.7.4.5.2 薬物相互作用

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

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが，ヒト免疫グロブリン G（IgG）は乳汁中に移行するため，本薬も移行する可能性がある．国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠する可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている．

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

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

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

2.7.4.5.4 過量投与

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

2.7.4.5.5 薬物乱用

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

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の報告はない．

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え，これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない．

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られた本薬の市販後安全性情報を，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及びブリストル・マイヤーズ スクイブ社による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6］に基づいて以下に示した．

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

日本における本薬の使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界における本薬の使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2017 年 3 月 31 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデータから，[redacted]名と推定される．以上より，日本を含む全世界における本薬の使用患者数は[redacted]名と推定される．

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

本薬について，2017 年 1 月 4 日から 2017 年 7 月 3 日までの調査期間データで，副作用は 11833 件（重篤な副作用：8154 件，非重篤な副作用：3679 件）が報告された．重篤な副作用のうち 5507 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2647 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 7 月 3 日までの累積データで，副作用は 35239 件（重篤な副作用：23730 件，非重篤な副作用：11509 件）報告され，重篤な副作用のうち 15445 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），8285 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4101001	Pneumonitis [肺臓炎/Pneumonitis]	Serious[3]	- - [redacted] - -	[redacted]	Drug Withdrawn	Yes	Related	[redacted]	168	Resolving
4103002	Cancer pain exacerbation [癌疼痛/Cancer pain]	Serious[3]	- - [redacted] - -	[redacted]	Drug Interrupted	Yes	Not Related	[redacted]	61	Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），　6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 1）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration (Days)（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4104001	Anemia [貧血/Anaemia]	Serious[3]	- [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Dose Not Changed	Yes	Not Related	[redacted]20[redacted]	41	Not Resolved
4104002	Bronchitis [気管支炎/Bronchitis]	Serious[3]	[redacted]20[redacted] - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Drug Interrupted	No	Not Related	[redacted]20[redacted]	14	Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 2）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4107001	Type 1 diabetes mellitus [１型糖尿病/Type 1 diabetes mellitus]	Serious[3]	- - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] Ongoing [redacted]20[redacted]	Drug Interrupted	Yes	Related	[redacted]20[redacted]	148	Resolving
4107001	Biliary tract infections [胆道感染/Biliary tract infection]	Serious[3]	- - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] Ongoing [redacted]20[redacted]	Drug Interrupted	No	Not Related	[redacted]20[redacted]	99	Resolving

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 3）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4108003	Interstitial Pneumonia [間質性肺疾患/Interstitial lung disease]	Serious[1,3]	- [redacted]	[redacted]	Drug Withdrawn	Yes	Related	[redacted]	108	Fatal
4108003	Pneumocystis infections [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/Pneumocystis jirovecii pneumonia]	Serious[2,3]	- [redacted] -	[redacted]	Not Applicable	Yes	Related	[redacted]	31	Not Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 4）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4109008	Hypothyroidism [甲状腺機能低下症/Hypothyroidism]	Serious[3]	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] - - -	[redacted]20[redacted] Ongoing [redacted]20[redacted]	Drug Interrupted	Yes	Related	[redacted]20[redacted]	173	Resolving
4110001	Fever [発熱/Pyrexia]	Serious[3]	[redacted]20[redacted] - - - -	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Dose Not Changed	No	Related	[redacted]20[redacted]	4	Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 5）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4114001	Allergic reaction [過敏症/Hypersensitivity]	Serious[3]	- - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] Ongoing [redacted]20[redacted]	Dose Not Changed	Yes	Not Related	[redacted]20[redacted]	7	Resolved
4114005	anorexia [食欲減退/Decreased appetite]	Serious[3]	- - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Dose Not Changed	Yes	Related	[redacted]20[redacted]	94	Not Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象の一覧表（続き 6）

Subject（被験者識別コード）	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms(J)/(E)]（有害事象名（医師記載名）[MedDRA基本語（日）/（英）]）	Is the adverse event serious?[a)]（重篤度）	Applicable Date for Each Grade Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5（各Grade判定日）	First Date of Treatment Last Date of Treatment First Date of Anticancer treatment（治験薬投与開始日 治験薬投与終了日 抗がん治療開始日）	Action Taken with Study Drug（治験薬の投与継続の判断）	Any Treatments for Adverse Events?（治験薬以外の処置）	Causal Relationship to Study Drug（治験薬との因果関係）	Date of Final Assessment or Resolution（経過観察日）	Duration（Days）（持続期間（日数））	Outcome（経過）
4114005	pancreatitis [膵炎/Pancreatitis]	Serious[3]	- - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]	Drug Withdrawn	Yes	Related	[redacted]20[redacted]	32	Not Resolved
4114006	diarrhea [下痢/Diarrhoea]	Serious[3]	[redacted]20[redacted] - [redacted]20[redacted] - -	[redacted]20[redacted] Ongoing [redacted]20[redacted]	Drug Interrupted	Yes	Related	[redacted]20[redacted]	52	Resolved

MedDRA ver20.0J
CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
a）1：Death（死に至るもの），2：Life Threatening（生命を脅かすもの），3：Initial or Prolonged Hospitalization（治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの），
4：Persistent or Significant Disability or Incapacity（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの），5：Congenital Anomaly（先天異常を来すもの），6：Other Medically Important Events（その他，医学的に重要な状態と判断される事象）

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	32	94.1	13	38.2	0		23	67.6	7	20.6	0		1108	95.6	512	44.2	78	6.7	752	64.9	174	15.0	5	0.4
胃腸障害	15	44.1	3	8.8	0		9	26.5	3	8.8	0		699	60.3	106	9.1	0		275	23.7	24	2.1	0	
下痢	5	14.7	2	5.9	0		4	11.8	2	5.9	0		213	18.4	12	1.0	0		101	8.7	8	0.7	0	
口内炎	5	14.7	1	2.9	0		3	8.8	1	2.9	0		51	4.4	3	0.3	0		24	2.1	1	0.1	0	
悪心	4	11.8	0		0		2	5.9	0		0		259	22.3	7	0.6	0		108	9.3	2	0.2	0	
嘔吐	2	5.9	0		0		2	5.9	0		0		153	13.2	9	0.8	0		45	3.9	1	0.1	0	
上腹部痛	1	2.9	0		0		0		0		0		43	3.7	3	0.3	0		9	0.8	0		0	
口唇炎	1	2.9	0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
便秘	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		197	17.0	5	0.4	0		37	3.2	1	0.1	0	
胃炎	1	2.9	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
外傷性咬合	1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腹部不快感	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		1	0.1	0		0	
腹部膨満	0		0		0		0		0		0		36	3.1	5	0.4	0		7	0.6	0		0	
腹痛	0		0		0		0		0		0		119	10.3	19	1.6	0		12	1.0	0		0	
下腹部痛	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
肛門びらん	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
裂肛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
肛門出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肛門失禁	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
肛門の炎症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肛門直腸不快感	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
アフタ性潰瘍	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腹水	0		0		0		0		0		0		26	2.2	14	1.2	0		1	0.1	1	0.1	0	
呼気臭	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
頬粘膜のあれ	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
大腸炎	0		0		0		0		0		0		12	1.0	6	0.5	0		11	0.9	6	0.5	0	
齲歯	0		0		0		0		0		0		9	0.8	1	0.1	0		0		0		0	
糖尿病性胃不全麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
憩室	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
口内乾燥	0		0		0		0		0		0		39	3.4	1	0.1	0		21	1.8	1	0.1	0	
十二指腸潰瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
消化不良	0		0		0		0		0		0		37	3.2	0		0		6	0.5	0		0	
嚥下障害	0		0		0		0		0		0		44	3.8	12	1.0	0		4	0.3	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腸炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
変色便	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
軟便	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
鼓腸	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		5	0.4	0		0	
食中毒	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
胃障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
胃瘻	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
胃出血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
胃潰瘍	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
胃腸障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
胃腸出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
胃腸管閉塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
消化器痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	0		0		0		0		0		0		15	1.3	0		0		3	0.3	0		0	
歯肉萎縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯肉出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
歯肉痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯肉退縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
舌炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
舌痛	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
吐血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
血便排泄	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血性腹水	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
痔出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
痔核	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
口の感覚鈍麻	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
イレウス	0		0		0		0		0		0		10	0.9	8	0.7	0		0		0		0	
単径ヘルニア	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腸閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
大腸閉塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
大腸穿孔	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
口唇乾燥	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
口唇浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
口唇腫脹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
口唇潰瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
下部消化管出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
機械的イレウス	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
メレナ	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
口腔内出血	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
口腔内潰瘍形成	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
胃閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
嚥下痛	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
食道閉塞症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
食道痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
食道痙攣	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
食道狭窄	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
食道炎	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
口腔瘻	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
口腔障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
口腔粘膜紅斑	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
口腔内痛	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
経口毒性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
膵不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
膵炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
口の錯感覚	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
耳下腺腫大	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
耳下腺出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯周病	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
気腹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肛門周囲痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
直腸出血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
直腸閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
直腸しぶり	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
吐き戻し	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
流涎過多	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		2	0.2	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
歯の知覚過敏	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
小腸閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
脂肪便	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
舌腫脹	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
舌出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
歯の障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯痛	0		0		0		0		0		0		12	1.0	0		0		1	0.1	0		0	
臍ヘルニア	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
上部消化管出血	0		0		0		0		0		0		4	0.3	3	0.3	0		1	0.1	1	0.1	0	
食道静脈瘤	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
臨床検査	15	44.1	4	11.8	0		9	26.5	3	8.8	0		447	38.6	126	10.9	0		224	19.3	45	3.9	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.

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.

ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リパーゼ増加	4	11.8	2	5.9	0		4	11.8	2	5.9	0		14	1.2	8	0.7	0		6	0.5	4	0.3	0	
体重減少	4	11.8	0		0		1	2.9	0		0		103	8.9	4	0.3	0		27	2.3	2	0.2	0	
アミラーゼ増加	3	8.8	1	2.9	0		3	8.8	1	2.9	0		16	1.4	9	0.8	0		8	0.7	3	0.3	0	
リンパ球数減少	2	5.9	0		0		2	5.9	0		0		43	3.7	18	1.6	0		27	2.3	10	0.9	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		71	6.1	22	1.9	0		33	2.8	10	0.9	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		93	8.0	28	2.4	0		41	3.5	10	0.9	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.9	0		0		0		0		0		23	2.0	7	0.6	0		10	0.9	4	0.3	0	
血中クレアチニン増加	1	2.9	0		0		0		0		0		79	6.8	4	0.3	0		34	2.9	1	0.1	0	
血中カリウム増加	1	2.9	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	2.9	0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		8	0.7	0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		22	1.9	0		0		18	1.6	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．

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．

ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.9	1	2.9	0		1	2.9	1	2.9	0		41	3.5	17	1.5	0		14	1.2	6	0.5	0	
甲状腺機能検査異常	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		4	0.3	0		0		4	0.3	0		0	
遊離トリヨードチロニン異常	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
抗甲状腺抗体陽性	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
抗核抗体増加	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
抗リン脂質抗体陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
細菌検査陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
抱合ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血中アルブミン減少	0		0		0		0		0		0		9	0.8	2	0.2	0		2	0.2	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		0		0		0		78	6.7	17	1.5	0		30	2.6	3	0.3	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		26	2.2	16	1.4	0		8	0.7	1	0.1	0	
血中カルシウム増加	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
血中クロール減少	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
血中コレステロール減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0		0		0		7	0.6	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
血中コルチコトロピン異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血中コルチコトロピン減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
血液培養陽性	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	0		0		0		0		0		0		7	0.6	2	0.2	0		2	0.2	0		0	
血中鉄減少	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		0		0		0		20	1.7	3	0.3	0		5	0.4	1	0.1	0	
血中マグネシウム減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
血中リン減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
血中リン増加	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
血中カリウム減少	0		0		0		0		0		0		3	0.3	2	0.2	0		1	0.1	0		0	
血圧低下	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
血中ナトリウム減少	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
血中尿素減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血中尿素増加	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		3	0.3	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血中尿酸減少	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
血中尿酸増加	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		3	0.3	0		0	
体温上昇	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
呼吸音異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
Ｃ－反応性蛋白増加	0		0		0		0		0		0		28	2.4	3	0.3	0		7	0.6	1	0.1	0	
心雑音	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
細胞マーカー増加	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		4	0.3	0		0	
補体成分Ｃ３増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
補体成分Ｃ４増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
補体因子増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
心電図ＱＴ延長	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		4	0.3	0		0	
心電図Ｔ波振幅増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
好酸球数増加	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		7	0.6	0		0	
尿中ブドウ糖	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
ヘマトクリット減少	0		0		0		0		0		0		8	0.7	4	0.3	0		1	0.1	1	0.1	0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		0		0		0		16	1.4	8	0.7	0		7	0.6	3	0.3	0	
肝酵素上昇	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
国際標準比増加	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
肝機能検査異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34									ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159								
因果関係	有害事象				副作用					有害事象				副作用				
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肝機能検査値上昇	0		0		0		0		0	0	3	0.3	2	0.2	0	1	0.1	1	0.1	0
リンパ球百分率減少	0		0		0		0		0	0	1	0.1	0		0	0		0		0
平均赤血球容積異常	0		0		0		0		0	0	2	0.2	0		0	0		0		0
単球数増加	0		0		0		0		0	0	1	0.1	0		0	1	0.1	0		0
好中球数減少	0		0		0		0		0	0	8	0.7	2	0.2	0	6	0.5	1	0.1	0
好中球数増加	0		0		0		0		0	0	6	0.5	1	0.1	0	2	0.2	0		0
好中球百分率増加	0		0		0		0		0	0	1	0.1	0		0	0		0		0
酸素飽和度低下	0		0		0		0		0	0	6	0.5	1	0.1	0	3	0.3	0		0
血小板数減少	0		0		0		0		0	0	24	2.1	7	0.6	0	12	1.0	2	0.2	0
血小板数増加	0		0		0		0		0	0	2	0.2	0		0	0		0		0
総蛋白減少	0		0		0		0		0	0	8	0.7	0		0	0		0		0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
総蛋白増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
尿蛋白	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
赤血球数減少	0		0		0		0		0		0		8	0.7	4	0.3	0		2	0.2	1	0.1	0	
尿中赤血球陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
リウマチ因子増加	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
ブドウ球菌検査	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
サーファクタントプロテイン増加	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		4	0.3	0		0	
遊離サイロキシン減少	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		6	0.5	0		0	
遊離サイロキシン増加	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		0		0		0		5	0.4	2	0.2	0		4	0.3	2	0.2	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
トリヨードチロニン減少	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
遊離トリヨードチロニン減少	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		9	0.8	0		0	
遊離トリヨードチロニン増加	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
トロポニン増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
尿沈渣異常	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
尿量減少	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
尿量増加	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
視野検査異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
体重増加	0		0		0		0		0		0		31	2.7	4	0.3	0		8	0.7	0		0	
白血球数減少	0		0		0		0		0		0		23	2.0	0		0		18	1.6	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4	Grade 5	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n (%)	n (%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n (%)	n (%)
白血球数増加	0		0		0		0		0	0	9	0.8	0		0		2	0.2	0	0
尿中白血球陽性	0		0		0		0		0	0	4	0.3	0		0		0		0	0
感染症および寄生虫症	14	41.2	2	5.9	0		1	2.9	0	0	398	34.3	93	8.0	3	0.3	65	5.6	10 0.9	1 0.1
ウイルス性上気道感染	8	23.5	0		0		0		0	0	77	6.6	0		0		3	0.3	0	0
胆道感染	1	2.9	1	2.9	0		0		0	0	1	0.1	1	0.1	0		0		0	0
気管支炎	1	2.9	1	2.9	0		0		0	0	16	1.4	2	0.2	0		3	0.3	1 0.1	0
涙嚢炎	1	2.9	0		0		0		0	0	1	0.1	0		0		0		0	0
憩室炎	1	2.9	0		0		0		0	0	3	0.3	0		0		1	0.1	0	0
インフルエンザ	1	2.9	0		0		0		0	0	13	1.1	1	0.1	0		0		0	0
喉頭炎	1	2.9	0		0		1	2.9	0	0	3	0.3	1	0.1	0		0		0	0
口腔カンジダ症	1	2.9	0		0		0		0	0	11	0.9	0		0		1	0.1	0	0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
気管炎	1	2.9	0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0	
上気道感染	1	2.9	0		0		0		0		0		50	4.3	0		0		3	0.3	0		0	
膿瘍	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
頚部膿瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
軟部組織膿瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
口角口唇炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
虫垂炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
非定型マイコバクテリア感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
非定型マイコバクテリア肺炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
細菌感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
体部白癬	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
脳膿瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
細気管支炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
熱傷部感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
カンジダ感染	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		1	0.1	0		0	
よう	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
カテーテル留置部位感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		0		0		0		8	0.7	3	0.3	0		2	0.2	0		0	
慢性副鼻腔炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
クロストリジウム･ディフィシレ感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
結膜炎	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		1	0.1	0		0	
膀胱炎	0		0		0		0		0		0		12	1.0	1	0.1	0		0		0		0	
医療機器関連感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
耳感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
感染性腸炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
感染性小腸結腸炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
喉頭蓋炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
丹毒	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
眼瞼感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
熱性感染症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
ノミ寄生	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
毛包炎	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		1	0.1	0		0	
真菌感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
皮膚真菌感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
真菌性気管炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
せつ	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
胃腸炎	0		0		0		0		0		0		7	0.6	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
性器カンジダ症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
陰部ヘルペス	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
女性性器感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
真菌性性器感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
歯肉膿瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
歯肉炎	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		3	0.3	0		0	
鼡径部膿瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
鼡径部感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
A型肝炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
単純ヘルペス	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
帯状疱疹	0		0		0		0		0		0		18	1.6	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
膿痂疹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
感染性皮膚潰瘍	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
感染	0		0		0		0		0		0		5	0.4	2	0.2	1	0.1	0		0		0	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
限局性感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
下気道感染	0		0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		0		0		0	
肺感染	0		0		0		0		0		0		16	1.4	7	0.6	0		2	0.2	0		0	
リンパ管炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
粘膜感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
爪感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
鼻咽頭炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
好中球減少性敗血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
爪真菌症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
口腔真菌感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
口腔ヘルペス	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
中咽頭カンジダ症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
骨髄炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
外耳炎	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
中耳炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
急性中耳炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
爪囲炎	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
耳下腺炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯周炎	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		3	0.3	0		0	
眼窩周囲蜂巣炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腹膜炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		0		0		0	
感染性静脈炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肺炎球菌性菌血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
肺炎	0		0		0		0		0		0		49	4.2	23	2.0	2	0.2	10	0.9	1	0.1	1	0.1
細菌性肺炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		1	0.1	1	0.1	0	
クレブシエラ菌性肺炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
処置後感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
シュードモナス感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肺結核	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
化膿性分泌物	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腎盂腎炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
急性腎盂腎炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
膿尿	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
膿疱性皮疹	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
気道感染	0		0		0		0		0		0		11	0.9	3	0.3	0		1	0.1	0		0	
鼻炎	0		0		0		0		0		0		19	1.6	0		0		3	0.3	0		0	
敗血症	0		0		0		0		0		0		12	1.0	11	0.9	0		0		0		0	
敗血症性ショック	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
副鼻腔炎	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0		0		0		11	0.9	2	0.2	0		1	0.1	0		0	
軟部組織感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
脊髄感染	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
脾感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
ブドウ球菌性菌血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
ブドウ球菌感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ストーマ部感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
頭部白癬	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
白癬感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
足部白癬	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
真菌性舌感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
扁桃炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯膿瘍	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
歯感染	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		0		0		0	
尿路感染	0		0		0		0		0		0		39	3.4	13	1.1	0		2	0.2	1	0.1	0	
尿路性敗血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
膣感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ウイルス性下痢	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ウイルス感染	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
創傷感染	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	12	35.3	0		0		8	23.5	0		0		645	55.7	79	6.8	2	0.2	360	31.1	26	2.2	1	0.1
発熱	6	17.6	0		0		2	5.9	0		0		171	14.8	8	0.7	0		72	6.2	1	0.1	0	
倦怠感	3	8.8	0		0		3	8.8	0		0		76	6.6	2	0.2	0		45	3.9	0		0	
疲労	2	5.9	0		0		2	5.9	0		0		312	26.9	31	2.7	0		203	17.5	18	1.6	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
炎症	1	2.9	0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
粘膜の炎症	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		25	2.2	0		0		14	1.2	0		0	
浮腫	1	2.9	0		0		0		0		0		17	1.5	1	0.1	0		4	0.3	0		0	
末梢性浮腫	1	2.9	0		0		0		0		0		111	9.6	4	0.3	0		28	2.4	0		0	
無力症	0		0		0		0		0		0		86	7.4	21	1.8	0		31	2.7	3	0.3	0	
腋窩痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
カテーテル留置部位内出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
カテーテル留置部位皮膚炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
カテーテル留置部位出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
カテーテル留置部位炎症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
カテーテル留置部位損傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
カテーテル留置部位疼痛	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
胸部不快感	0		0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		3	0.3	0		0	
胸痛	0		0		0		0		0		0		19	1.6	0		0		5	0.4	0		0	
悪寒	0		0		0		0		0		0		32	2.8	0		0		22	1.9	0		0	
嚢胞	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1
活動性低下	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
疾患進行	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
早期満腹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
顔面浮腫	0		0		0		0		0		0		18	1.6	0		0		7	0.6	0		0	
顔面痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
異常感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
冷感	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
熱感	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
歩行障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
全身健康状態低下	0		0		0		0		0		0		8	0.7	5	0.4	0		3	0.3	2	0.2	0	
全身性浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
ヘルニア	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ヘルニア痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
異常高熱	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高熱	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
治癒不良	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
硬結	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		0		0		0		0		24	2.1	2	0.2	0		10	0.9	2	0.2	0	
注入部位血管外漏出	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
注入部位発疹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
注入部位反応	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
注射部位反応	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
局所腫脹	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
限局性浮腫	0		0		0		0		0		0		12	1.0	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
腫瘤	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
医療機器による疼痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
粘膜変色	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
粘膜乾燥	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
多臓器障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
多臓器機能不全症候群	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
小結節	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
非心臓性胸痛	0		0		0		0		0		0		19	1.6	1	0.1	0		5	0.4	0		0	
疼痛	0		0		0		0		0		0		39	3.4	9	0.8	0		6	0.5	2	0.2	0	
活動状態低下	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
末梢腫脹	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		3	0.3	0		0	
先行疾患の改善	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
穿刺部位疼痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
穿刺部位反応	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
分泌物分泌	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
異物感	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
温度変化不耐症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
口渇	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
潰瘍性出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
乾燥症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚および皮下組織障害	11	32.4	0		0		8	23.5	0		0		440	38.0	12	1.0	0		303	26.1	6	0.5	0	
発疹	4	11.8	0		0		4	11.8	0		0		141	12.2	3	0.3	0		101	8.7	2	0.2	0	
斑状丘疹状皮疹	2	5.9	0		0		2	5.9	0		0		40	3.5	2	0.2	0		35	3.0	1	0.1	0	
水疱	1	2.9	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
薬疹	1	2.9	0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34								ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159							
因果関係	有害事象				副作用				有害事象				副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚乾燥	1	2.9	0		0		0		0		64	5.5	1	0.1	0		39	3.4	0		0	
湿疹	1	2.9	0		0		1	2.9	0		19	1.6	0		0		8	0.7	0		0	
皮脂欠乏性湿疹	1	2.9	0		0		0		0		5	0.4	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚剥脱	1	2.9	0		0		1	2.9	0		5	0.4	0		0		4	0.3	0		0	
蕁麻疹	1	2.9	0		0		1	2.9	0		14	1.2	1	0.1	0		8	0.7	0		0	
ざ瘡	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
脱毛症	0		0		0		0		0		14	1.2	0		0		8	0.7	0		0	
血管浮腫	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
冷汗	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
褥瘡性潰瘍	0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		0		0		0	
皮膚嚢腫	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚炎	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		3	0.3	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	0		0		0		0		0		0		25	2.2	0		0		24	2.1	0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
水疱性皮膚炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
接触皮膚炎	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		2	0.2	0		0	
乾癬様皮膚炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
斑状出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
雀卵斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
紅斑	0		0		0		0		0		0		27	2.3	0		0		15	1.3	0		0	
多形紅斑	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
過剰肉芽組織	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34								ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159							
因果関係	有害事象				副作用				有害事象				副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
剥脱性発疹	0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0	
腫瘍自潰創	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0	
環状肉芽腫	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0	
毛髪変色	0		0		0		0		0		2	0.2	0		2	0.2	0	
毛髪成長異常	0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0	
毛質異常	0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0	
男性型多毛症	0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0	
多汗症	0		0		0		0		0		12	1.0	0		5	0.4	0	
過角化	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0	
嵌入爪	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0	
白斑	0		0		0		0		0		11	0.9	0		11	0.9	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
扁平苔癬	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
苔癬様角化症	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		4	0.3	0		0	
爪変色	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
爪の障害	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
寝汗	0		0		0		0		0		0		13	1.1	0		0		4	0.3	0		0	
爪痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
爪破損	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
爪甲脱落症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚疼痛	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0		0		0		0		0		0		13	1.1	0		0		6	0.5	0		0	
脂肪織炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
丘疹	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
陰茎潰瘍形成	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
光線過敏性反応	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
痒疹	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
そう痒症	0		0		0		0		0		0		180	15.5	1	0.1	0		132	11.4	1	0.1	0	
全身性そう痒症	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
乾癬	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
紫斑	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
老人性紫斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
紅斑性皮疹	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
全身性皮疹	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		4	0.3	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
斑状皮疹	0		0		0		0		0		0		8	0.7	1	0.1	0		4	0.3	1	0.1	0	
丘疹性皮疹	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
そう痒性皮疹	0		0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		3	0.3	0		0	
小水疱性皮疹	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
脂漏性皮膚炎	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		3	0.3	0		0	
皮膚変色	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚亀裂	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚色素過剰	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
皮膚色素減少	0		0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		6	0.5	0		0	
皮膚硬結	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚刺激	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚病変	0		0		0		0		0		0		9	0.8	1	0.1	0		4	0.3	0		0	
皮膚腫瘤	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚局面	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚反応	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚毒性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
皮膚潰瘍	0		0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		0		0		0	
日光皮膚炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
顔面腫脹	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
中毒性皮疹	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	7	20.6	4	11.8	0		4	11.8	2	5.9	0		453	39.1	144	12.4	1	0.1	168	14.5	35	3.0	1	0.1
食欲減退	3	8.8	1	2.9	0		2	5.9	1	2.9	0		239	20.6	25	2.2	0		101	8.7	7	0.6	0	
低リン酸血症	2	5.9	1	2.9	0		1	2.9	0		0		21	1.8	10	0.9	0		6	0.5	3	0.3	0	
脱水	1	2.9	0		0		0		0		0		33	2.8	12	1.0	0		4	0.3	3	0.3	0	
痛風	1	2.9	0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		1	0.1	0		0	
高アミラーゼ血症	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
高カリウム血症	1	2.9	0		0		0		0		0		46	4.0	8	0.7	0		6	0.5	1	0.1	0	
高尿酸血症	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		26	2.2	6	0.5	0		7	0.6	0		0	
低アルブミン血症	1	2.9	0		0		0		0		0		56	4.8	14	1.2	0		6	0.5	1	0.1	0	
低ナトリウム血症	1	2.9	1	2.9	0		1	2.9	1	2.9	0		62	5.3	36	3.1	0		17	1.5	10	0.9	0	
１型糖尿病	1	2.9	1	2.9	0		1	2.9	1	2.9	0		4	0.3	2	0.2	0		3	0.3	2	0.2	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
悪液質	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
糖尿病	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
糖尿病性ケトアシドーシス	0		0		0		0		0		0		3	0.3	3	0.3	0		3	0.3	3	0.3	0	
脂質異常症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
体液貯留	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
耐糖能障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
高アルブミン血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高カルシウム血症	0		0		0		0		0		0		48	4.1	18	1.6	1	0.1	4	0.3	0		1	0.1
異化亢進	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高コレステロール血症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
高血糖	0		0		0		0		0		0		52	4.5	20	1.7	0		12	1.0	7	0.6	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
高脂血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
高マグネシウム血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高ナトリウム血症	0		0		0		0		0		0		5	0.4	2	0.2	0		1	0.1	0		0	
高リン酸塩血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高アルカリホスファターゼ血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
高蛋白血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		0		0		22	1.9	3	0.3	0		5	0.4	0		0	
低カルシウム血症	0		0		0		0		0		0		13	1.1	0		0		2	0.2	0		0	
低クロール血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
低血糖	0		0		0		0		0		0		5	0.4	2	0.2	0		1	0.1	0		0	
低カリウム血症	0		0		0		0		0		0		31	2.7	7	0.6	0		7	0.6	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
低マグネシウム血症	0		0		0		0		0		0		12	1.0	0		0		3	0.3	0		0	
過小食	0		0		0		0		0		0		8	0.7	1	0.1	0		0		0		0	
食欲亢進	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
栄養障害	0		0		0		0		0		0		4	0.3	3	0.3	0		0		0		0	
代謝性アシドーシス	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
肥満	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ビタミンＢ１２欠乏	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	6	17.6	0		0		4	11.8	0		0		405	34.9	53	4.6	1	0.1	113	9.7	10	0.9	0	
関節痛	4	11.8	0		0		3	8.8	0		0		109	9.4	4	0.3	0		42	3.6	1	0.1	0	
筋肉痛	2	5.9	0		0		0		0		0		59	5.1	1	0.1	0		37	3.2	1	0.1	0	
関節炎	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		12	1.0	0		0		8	0.7	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
筋萎縮症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
背部痛	0		0		0		0		0		0		130	11.2	21	1.8	0		8	0.7	1	0.1	0	
骨障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
骨痛	0		0		0		0		0		0		25	2.2	5	0.4	1	0.1	1	0.1	0		0	
尾骨痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
筋膜炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
側腹部痛	0		0		0		0		0		0		27	2.3	0		0		2	0.2	0		0	
痛風性関節炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
鼡径部痛	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		0		0		0	
椎間板突出	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
関節滲出液	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
関節可動域低下	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
関節硬直	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
関節腫脹	0		0		0		0		0		0		12	1.0	0		0		8	0.7	0		0	
脊柱後弯症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
四肢不快感	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
腰部脊柱管狭窄症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
筋固縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
筋痙縮	0		0		0		0		0		0		28	2.4	0		0		10	0.9	0		0	
筋攣縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
筋力低下	0		0		0		0		0		0		26	2.2	7	0.6	0		6	0.5	2	0.2	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
筋骨格系胸痛	0		0		0		0		0		0		34	2.9	1	0.1	0		0		0		0	
筋骨格不快感	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0		0		0		57	4.9	4	0.3	0		6	0.5	1	0.1	0	
筋骨格硬直	0		0		0		0		0		0		11	0.9	1	0.1	0		4	0.3	1	0.1	0	
肋間筋肉痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
筋炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
頚部腫瘤	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
頚部痛	0		0		0		0		0		0		32	2.8	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
変形性関節症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
骨溶解	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
顎骨壊死	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
骨粗鬆症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
四肢痛	0		0		0		0		0		0		61	5.3	7	0.6	0		10	0.9	0		0	
顎痛	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		0		0		0	
病的骨折	0		0		0		0		0		0		7	0.6	3	0.3	0		0		0		0	
関節周囲炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
足底筋膜炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
多発性関節炎	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
リウマチ性多発筋痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
乾癬性関節症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
シェーグレン症候群	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		2	0.2	1	0.1	0	
変形性脊椎症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脊椎痛	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
滑液嚢腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腱炎	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
狭窄性腱鞘炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
弾発指	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
開口障害	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	14.7	1	2.9	0		2	5.9	1	2.9	0		466	40.2	90	7.8	3	0.3	147	12.7	25	2.2	1	0.1
呼吸困難	2	5.9	0		0		0		0		0		154	13.3	28	2.4	1	0.1	34	2.9	5	0.4	0	
低酸素症	1	2.9	0		0		0		0		0		10	0.9	4	0.3	0		3	0.3	1	0.1	0	
間質性肺疾患	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		15	1.3	4	0.3	0		15	1.3	4	0.3	0	
肺臓炎	1	2.9	1	2.9	0		1	2.9	1	2.9	0		29	2.5	10	0.9	0		23	2.0	9	0.8	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
気胸	1	2.9	0		0		0		0		0		6	0.5	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
湿性咳嗽	1	2.9	0		0		0		0		0		36	3.1	0		0		7	0.6	0		0	
急性呼吸不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
無呼吸	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
無呼吸発作	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
喘息	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
無気肺	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		1	0.1	0		0	
気管支閉塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
気管支分泌物貯留	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
気管支狭窄	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
カタル	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
慢性閉塞性肺疾患	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
咳嗽	0		0		0		0		0		0		191	16.5	1	0.1	0		44	3.8	1	0.1	0	
咽喉乾燥	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
発声障害	0		0		0		0		0		0		42	3.6	0		0		13	1.1	0		0	
労作性呼吸困難	0		0		0		0		0		0		23	2.0	1	0.1	1	0.1	8	0.7	1	0.1	1	0.1
鼻出血	0		0		0		0		0		0		18	1.6	0		0		4	0.3	0		0	
喀血	0		0		0		0		0		0		38	3.3	3	0.3	0		3	0.3	1	0.1	0	
しゃっくり	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
喉頭不快感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
喉頭出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
喉頭浮腫	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		2	0.2	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
喉頭痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
喉頭狭窄	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
肺障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
肺浸潤	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
鼻閉	0		0		0		0		0		0		32	2.8	0		0		5	0.4	0		0	
鼻乾燥	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
上咽頭逆流	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
夜間呼吸困難	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
閉塞性気道障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
器質化肺炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
口腔咽頭不快感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 56）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
口腔咽頭痛	0		0		0		0		0		0		29	2.5	0		0		5	0.4	0		0	
起坐呼吸	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
咽頭の炎症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
咽頭浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
胸水	0		0		0		0		0		0		40	3.5	19	1.6	0		5	0.4	3	0.3	0	
胸膜炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
胸膜痛	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		1	0.1	0		0	
気縦隔症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
誤嚥性肺炎	0		0		0		0		0		0		12	1.0	9	0.8	0		1	0.1	1	0.1	0	
自然気胸	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
肺うっ血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 57）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肺塞栓症	0		0		0		0		0		0		9	0.8	8	0.7	0		1	0.1	1	0.1	0	
肺出血	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		3	0.3	0		0	
肺高血圧症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肺水腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ラ音	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
呼吸障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
呼吸窮迫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
呼吸不全	0		0		0		0		0		0		6	0.5	5	0.4	0		0		0		0	
気道うっ血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
気道の炎症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		2	0.2	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 58）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
鼻漏	0		0		0		0		0		0		23	2.0	0		0		5	0.4	0		0	
副鼻腔うっ血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
副鼻腔障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
副鼻腔痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
くしゃみ	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
変色痰	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
上気道性喘鳴	0		0		0		0		0		0		3	0.3	2	0.2	0		0		0		0	
頻呼吸	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
咽喉刺激感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
気管痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 59）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
上気道の炎症	0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
上気道咳症候群	0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		1	0.1	0		0	
喘鳴	0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		4	0.3	0		0	
内分泌障害	2	5.9	0		0		2	5.9	0		108	9.3	6	0.5	0		88	7.6	5	0.4	0	
甲状腺機能低下症	2	5.9	0		0		2	5.9	0		78	6.7	1	0.1	0		64	5.5	1	0.1	0	
副腎機能不全	0		0		0		0		0		7	0.6	3	0.3	0		6	0.5	2	0.2	0	
自己免疫性甲状腺炎	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
クッシング症候群	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
クッシング様症状	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
甲状腺機能亢進症	0		0		0		0		0		17	1.5	0		0		14	1.2	0		0	
性腺機能低下	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 60）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副甲状腺機能低下症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
下垂体炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	2	0.2	0		3	0.3	2	0.2	0	
下垂体機能低下症	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
下垂体過形成	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
続発性副腎皮質機能不全	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		3	0.3	1	0.1	0	
続発性甲状腺機能低下症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
甲状腺障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
甲状腺炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
慢性甲状腺炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
神経系障害	2	5.9	0		0		2	5.9	0		0		296	25.5	40	3.5	2	0.2	92	7.9	2	0.2	0	
味覚異常	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		31	2.7	0		0		23	2.0	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 61）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
末梢性ニューロパチー	1	2.9	0		0		1	2.9	0		0		24	2.1	1	0.1	0		7	0.6	0		0	
アカシジア	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
意識変容状態	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
健忘	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
失語症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
運動失調	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
平衡障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
脳浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
灼熱感	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
頚動脈狭窄	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
手根管症候群	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 62）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
中枢神経系出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
脳出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
脳梗塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
脳虚血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
脳血管発作	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	1	0.1	0		0		0	
頚髄圧迫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
頚腕症候群	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
認知障害	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
協調運動異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
脳神経麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
意識レベルの低下	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 63）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
注意力障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0		0		0		62	5.3	2	0.2	0		17	1.5	1	0.1	0	
硬膜動静脈瘻	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
異常感覚	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
ジスキネジア	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
脳症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
顔面神経障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
認知障害発作	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
頭蓋内出血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
頭部不快感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
頭痛	0		0		0		0		0		0		100	8.6	2	0.2	0		31	2.7	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 64）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
水頭症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
知覚過敏	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		2	0.2	0		0	
味覚減退	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
筋緊張低下	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
第３脳神経障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
第３脳神経麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
脳室内出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
虚血性脳卒中	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
嗜眠	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
意識消失	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 65）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
記憶障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
前兆を伴う片頭痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
不全単麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
単麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
神経系障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
神経痛	0		0		0		0		0		0		7	0.6	1	0.1	0		0		0		0	
視神経炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
錯感覚	0		0		0		0		0		0		20	1.7	1	0.1	0		2	0.2	0		0	
麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
対麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
嗅覚錯誤	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 66）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
部分発作	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
末梢性運動ニューロパチー	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	0		0		0		0		0		0		16	1.4	1	0.1	0		9	0.8	0		0	
多発ニューロパチー	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
ヘルペス後神経痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
失神寸前の状態	0		0		0		0		0		0		4	0.3	3	0.3	0		0		0		0	
精神運動亢進	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
神経根障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
逆行性健忘	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
坐骨神経麻痺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 67）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
坐骨神経痛	0		0		0		0		0		0		8	0.7	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
痙攣発作	0		0		0		0		0		0		3	0.3	2	0.2	0		0		0		0	
感覚障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
傾眠	0		0		0		0		0		0		20	1.7	0		0		4	0.3	0		0	
会話障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	2	0.2	0		0		0		0	
脊髄圧迫	0		0		0		0		0		0		9	0.8	9	0.8	0		0		0		0	
失神	0		0		0		0		0		0		5	0.4	5	0.4	0		0		0		0	
一過性脳虚血発作	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
振戦	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
第６脳神経麻痺	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 68）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管原性脳浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		207	17.9	91	7.9	0		64	5.5	15	1.3	0	
貧血	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		174	15.0	80	6.9	0		48	4.1	11	0.9	0	
赤芽球癆	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
播種性血管内凝固	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
好酸球増加症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
出血性障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
内出血発生の増加傾向	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
白血球増加症	0		0		0		0		0		0		9	0.8	1	0.1	0		0		0		0	
白血球減少症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 69）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
リンパ節痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
リンパ節症	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
リンパ球減少症	0		0		0		0		0		0		13	1.1	7	0.6	0		8	0.7	4	0.3	0	
小球性貧血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
好中球減少症	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		3	0.3	0		0	
好中球増加症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血小板減少症	0		0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		6	0.5	0		0	
心臓障害	1	2.9	0		0		0		0		0		70	6.0	21	1.8	5	0.4	11	0.9	1	0.1	1	0.1
頻脈	1	2.9	0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		2	0.2	1	0.1	0	
急性冠動脈症候群	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
急性心筋梗塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 70）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
狭心症	0		0		0		0		0		0		7	0.6	2	0.2	0		0		0		0	
心房細動	0		0		0		0		0		0		10	0.9	3	0.3	0		2	0.2	0		0	
心房粗動	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
心房頻脈	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
心房血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
房室ブロック	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
徐脈	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		3	0.3	0		0	
心停止	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	1	0.1	1	0.1	0		1	0.1
心不全	0		0		0		0		0		0		8	0.7	5	0.4	1	0.1	0		0		0	
うっ血性心不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
心粗動	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 71）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
心タンポナーデ	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
心肺停止	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
心肺不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
伝導障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
期外収縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
心臓内血栓	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
左室機能不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
心筋梗塞	0		0		0		0		0		0		6	0.5	5	0.4	1	0.1	0		0		0	
動悸	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		2	0.2	0		0	
心嚢液貯留	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
心膜炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 72）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
洞性徐脈	0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0		0	
洞性頻脈	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0		0	
上室性頻脈	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0		0	
頻脈性不整脈	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0		0	
眼障害	1	2.9	0		1	2.9	0		0		95	8.2	7	0.6	0		33	2.8	1	0.1	0		0	
黄斑変性	1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
視神経乳頭陥凹	1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
網膜浮腫	1	2.9	0		1	2.9	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
眼精疲労	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0		0	
眼瞼炎	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 73）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
失明	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
片側失明	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
白内障	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		0		0		0	
霰粒腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
結膜出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
結膜充血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
角膜障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
複視	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		2	0.2	0		0	
眼乾燥	0		0		0		0		0		0		15	1.3	1	0.1	0		8	0.7	1	0.1	0	
眼瞼内反	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
眼瞼紅斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 74）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34								ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159							
因果関係	有害事象				副作用				有害事象				副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
眼脂	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0	
眼の障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		1	0.1
眼出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0	
眼刺激	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0	
眼球浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		1	0.1
眼痛	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		1	0.1
眼そう痒症	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		1	0.1
眼部腫脹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0	
眼瞼出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0	
眼瞼浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		1	0.1
眼瞼下垂	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 75）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
緑内障	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
虹彩毛様体炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
角膜炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
涙器障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
流涙増加	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		5	0.4	0		0	
黄斑円孔	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
眼充血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
視神経障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
眼傍結合織炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
眼窩周囲浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
羞明	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 76）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
瞼裂斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
翼状片	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
網膜剥離	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
網膜出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
網膜静脈閉塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
斜視	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
ぶどう膜炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
霧視	0		0		0		0		0		0		14	1.2	0		0		5	0.4	0		0	
視力低下	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
視力障害	0		0		0		0		0		0		9	0.8	1	0.1	0		5	0.4	0		0	
硝子体剥離	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 77）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
硝子体浮遊物	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
硝子体出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
眼球乾燥症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
免疫系障害	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		29	2.5	2	0.2	0		12	1.0	2	0.2	0	
過敏症	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		18	1.6	0		0		10	0.9	0		0	
アナフィラキシー反応	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
造影剤アレルギー	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
造影剤反応	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
食物アレルギー	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	0		0		0		0		0		0		6	0.5	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 78）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		175	15.1	69	6.0	57	4.9	4	0.3	0		0	
癌疼痛	1	2.9	1	2.9	0		0		0		0		18	1.6	10	0.9	1	0.1	0		0		0	
基底細胞癌	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
良性新生物	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
真珠腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
頭頚部癌	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
感染性新生物	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
頭蓋内腫瘍出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
口唇扁平上皮癌	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
脂肪腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肺腺癌	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 79）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
悪性腹水	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
悪性黒色腫	0		0		0		0		0		0		4	0.3	3	0.3	1	0.1	0		0		0	
表皮内悪性黒色腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
悪性新生物進行	0		0		0		0		0		0		89	7.7	29	2.5	54	4.7	0		0		0	
悪性胸水	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
メラノサイト性母斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
副腎転移	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
骨転移	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
中枢神経系転移	0		0		0		0		0		0		9	0.8	8	0.7	0		0		0		0	
肺転移	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	1	0.1	0		0		0	
膵転移	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 80）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0		0		0		0		0		0		4	0.3	4	0.3	0		0		0		0	
新生物	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
悪性新生物	0		0		0		0		0		0		2	0.2	2	0.2	0		0		0		0	
新生物進行	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
新生物腫脹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
前立腺癌	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
脂漏性角化症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
扁平上皮癌	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
皮膚有棘細胞癌	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
腫瘍熱	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腫瘍出血	0		0		0		0		0		0		12	1.0	4	0.3	1	0.1	0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 81）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腫瘍壊死	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
腫瘍疼痛	0		0		0		0		0		0		27	2.3	6	0.5	0		1	0.1	0		0	
腫瘍の潰瘍形成	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
精神障害	1	2.9	0		0		0		0		0		158	13.6	8	0.7	2	0.2	13	1.1	0		0	
不眠症	1	2.9	0		0		0		0		0		71	6.1	1	0.1	0		6	0.5	0		0	
異常な夢	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
無為	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
感情障害	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
激越	0		0		0		0		0		0		6	0.5	1	0.1	0		0		0		0	
不安	0		0		0		0		0		0		37	3.2	0		0		2	0.2	0		0	
不安障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 82）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
自殺既遂	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		2	0.2	0		0		0	
錯乱状態	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		1	0.1	0		0	
譫妄	0		0		0		0		0		0		11	0.9	3	0.3	0		0		0		0	
抑うつ気分	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
うつ病	0		0		0		0		0		0		30	2.6	0		0		2	0.2	0		0	
抑うつ症状	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
失見当識	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
睡眠異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
摂食障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
多幸気分	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
幻覚	0		0		0		0		0		0		8	0.7	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 83）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
幻視	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
リビドー減退	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		2	0.2	0		0	
精神障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
精神状態変化	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		0		0		0	
気分変化	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
気分動揺	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
神経過敏	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
パニック発作	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
人格変化	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 84）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
睡眠障害	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
社会逃避行動	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	2.9	0		0		1	2.9	0		36	3.1	2	0.2	0		5	0.4	0		0	
女性化乳房	1	2.9	0		0		1	2.9	0		1	0.1	0		0		0		0		0	
亀頭包皮炎	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
乳房不快感	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
乳房うっ滞	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
乳房痛	0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
乳房圧痛	0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
勃起不全	0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 85）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
性器不快感	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
性器発疹	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
性器潰瘍形成	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
月経過多	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
乳頭障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
乳頭痛	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
性器浮腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
卵巣嚢胞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
骨盤痛	0		0		0		0		0		0		6	0.5	2	0.2	0		0		0		0	
陰茎痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
前立腺障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 86）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34										ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159									
因果関係	有害事象						副作用				有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
前立腺炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
前立腺腫大	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
陰部そう痒症	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
陰嚢浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
陰嚢痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
精巣浮腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腟出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
血管障害	1	2.9	0		0		0		0		0		142	12.3	28	2.4	1	0.1	33	2.8	5	0.4	0	
高血圧	1	2.9	0		0		0		0		0		62	5.3	20	1.7	0		13	1.1	5	0.4	0	
動脈硬化症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
動静脈瘻	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 87）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腕頭静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
深部静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		6	0.5	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
塞栓症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
潮紅	0		0		0		0		0		0		7	0.6	0		0		5	0.4	0		0	
血腫	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
出血	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		0		0		0	
ほてり	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		6	0.5	0		0	
高血圧クリーゼ	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
低血圧	0		0		0		0		0		0		31	2.7	2	0.2	0		8	0.7	0		0	
血液量減少性ショック	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
リンパ浮腫	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 88）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
末梢性虚血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
静脈穿刺不良	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
出血性ショック	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
鎖骨下静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
上大静脈症候群	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
表在性血栓性静脈炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
血栓症	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
血管炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
大静脈塞栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
大静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 89）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
表皮母斑	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
包茎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
耳および迷路障害	0		0		0		0		0		0		38	3.3	0		0		9	0.8	0		0	
難聴	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
耳閉	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
耳不快感	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		1	0.1	0		0	
耳痛	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
耳そう痒症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
聴力低下	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
中耳の炎症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 90）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
乗物酔い	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0		0		0		11	0.9	0		0		1	0.1	0		0	
鼓膜穿孔	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
回転性めまい	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		3	0.3	0		0	
頭位性回転性めまい	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
肝胆道系障害	0		0		0		0		0		0		34	2.9	19	1.6	1	0.1	10	0.9	6	0.5	0	
自己免疫性肝炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
胆管炎	0		0		0		0		0		0		6	0.5	4	0.3	0		0		0		0	
胆嚢炎	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
胆汁うっ滞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
肝不全	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 91）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肝機能異常	0		0		0		0		0		0		8	0.7	2	0.2	0		3	0.3	0		0	
肝臓痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
脂肪肝	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
急性肝炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
肝細胞損傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
高ビリルビン血症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		1	0.1	0		0	
黄疸	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
胆汁うっ滞性黄疸	0		0		0		0		0		0		4	0.3	4	0.3	0		0		0		0	
肝障害	0		0		0		0		0		0		3	0.3	3	0.3	0		3	0.3	3	0.3	0	
門脈圧亢進症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		0		0		118	10.2	16	1.4	1	0.1	26	2.2	1	0.1	0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 92）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
偶発的過量投与	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
術後貧血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
吻合部出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
足関節部骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
節足動物咬傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
節足動物刺傷	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
鎖骨骨折	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
挫傷	0		0		0		0		0		0		10	0.9	0		0		1	0.1	0		0	
薬剤誤投与	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
耳擦過傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
気管内挿管合併症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 93）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
上顎炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
擦過傷	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
転倒	0		0		0		0		0		0		11	0.9	1	0.1	0		0		0		0	
足骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
骨折	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
放射線胃腸炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
胃腸吻合合併症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
移植片合併症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
上腕骨骨折	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
切開部位痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
注入に伴う反応	0		0		0		0		0		0		21	1.8	0		0		21	1.8	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 94）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
関節脱臼	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
関節損傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
裂傷	0		0		0		0		0		0		9	0.8	0		0		0		0		0	
靱帯捻挫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
四肢損傷	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
頚部損傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
眼窩周囲血腫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
処置後合併症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
処置後分泌物	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
処置後血尿	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
処置後出血	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 95）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
処置による悪心	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
処置による疼痛	0		0		0		0		0		0		7	0.6	1	0.1	0		0		0		0	
恥骨骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
放射線性肺臓炎	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
放射線皮膚損傷	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
肋骨骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
交通事故	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		1	0.1	0		0		0	
引っかき傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
皮膚擦過傷	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
皮膚創傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 96）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
脊椎骨折	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
ストーマ部出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
硬膜下血腫	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		1	0.1	1	0.1	0	
サンバーン	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
熱傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
歯牙破折	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
各種物質毒性	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
気管出血	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		2	0.2	0		0	
気管閉塞	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
気管切開後の機能障害	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
血管偽動脈瘤破裂	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 97）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
創傷	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
創合併症	0		0		0		0		0		0		5	0.4	1	0.1	0		0		0		0	
創傷出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
製品の問題	0		0		0		0		0		0		3	0.3	1	0.1	0		0		0		0	
医療機器位置異常	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
医療機器リーク	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
医療機器閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		0		0		116	10.0	27	2.3	0		22	1.9	6	0.5	0	
急性腎障害	0		0		0		0		0		0		15	1.3	9	0.8	0		4	0.3	3	0.3	0	
急性腎前性腎不全	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
高窒素血症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 98）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
膀胱痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
膀胱痙縮	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
着色尿	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
慢性腎臓病	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
排尿困難	0		0		0		0		0		0		10	0.9	1	0.1	0		0		0		0	
血尿	0		0		0		0		0		0		8	0.7	3	0.3	0		1	0.1	0		0	
水腎症	0		0		0		0		0		0		5	0.4	2	0.2	0		0		0		0	
失禁	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
尿意切迫	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腎結石症	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		0		0		0	
中毒性ネフロパシー	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 99）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
夜間頻尿	0		0		0		0		0		0		5	0.4	0		0		0		0		0	
閉塞性尿路疾患	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
頻尿	0		0		0		0		0		0		15	1.3	0		0		4	0.3	0		0	
多尿	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	
蛋白尿	0		0		0		0		0		0		15	1.3	1	0.1	0		3	0.3	0		0	
腎不全	0		0		0		0		0		0		7	0.6	4	0.3	0		1	0.1	0		0	
腎機能障害	0		0		0		0		0		0		6	0.5	2	0.2	0		2	0.2	2	0.2	0	
腎損傷	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
腎腫瘤	0		0		0		0		0		0		1	0.1	1	0.1	0		0		0		0	
腎臓痛	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
腎静脈血栓症	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		1	0.1	0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
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.
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-41 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 100）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03, 11）, SAF（ONO-4538-02, 05, 06, 08, 12, 15, 41）

項目	ONO-4538-41 N=34												ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N=1159											
因果関係	有害事象						副作用						有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
有痛性排尿困難	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
尿細管間質性腎炎	0		0		0		0		0		0		2	0.2	1	0.1	0		2	0.2	1	0.1	0	
尿道出血	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
切迫性尿失禁	0		0		0		0		0		0		1	0.1	0		0		0		0		0	
排尿躊躇	0		0		0		0		0		0		3	0.3	0		0		0		0		0	
尿失禁	0		0		0		0		0		0		4	0.3	0		0		0		0		0	
尿閉	0		0		0		0		0		0		8	0.7	0		0		1	0.1	0		0	
尿路障害	0		0		0		0		0		0		4	0.3	1	0.1	0		1	0.1	0		0	
尿路閉塞	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	
尿流量減少	0		0		0		0		0		0		2	0.2	0		0		0		0		0	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
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．
ONO-4538-03，11試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15，41試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-3　留意すべき有害事象の定義

カテゴリー	サブカテゴリー	PT 名
内分泌障害	副腎障害	副腎機能不全
		副腎抑制
		急性副腎皮質機能不全
		血中コルチコトロピン減少
		血中コルチコトロピン増加
		視床下部－下垂体－副腎系抑制
		原発性副腎機能不全
		続発性副腎皮質機能不全
	糖尿病	糖尿病
		糖尿病性ケトアシドーシス
		劇症１型糖尿病
		成人潜在性自己免疫性糖尿病
		１型糖尿病
	下垂体障害	下垂体炎
		下垂体機能低下症
		リンパ球性下垂体炎
	甲状腺障害	萎縮性甲状腺炎
		自己免疫性甲状腺機能低下症
		自己免疫性甲状腺炎
		バセドウ病
		血中甲状腺刺激ホルモン減少
		血中甲状腺刺激ホルモン増加
		甲状腺機能亢進症
		甲状腺機能低下症
		原発性甲状腺機能亢進症
		原発性甲状腺機能低下症
		無痛性甲状腺炎
		甲状腺機能検査異常
		甲状腺ホルモン減少
		甲状腺ホルモン増加

MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた.

表 2.7.4.7-3　留意すべき有害事象の定義（続き 1）

内分泌障害	甲状腺障害	甲状腺炎 急性甲状腺炎 サイロキシン減少 遊離サイロキシン減少 遊離サイロキシン増加 サイロキシン増加 トリヨードチロニン摂取増加
胃腸毒性		自己免疫性大腸炎 大腸炎 潰瘍性大腸炎 下痢 小腸炎 腸炎 排便回数増加 消化管穿孔 下部消化管穿孔 上部消化管穿孔
肝毒性		急性肝不全 慢性肝不全の急性増悪 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 自己免疫性肝炎 抱合ビリルビン増加 血中アルカリホスファターゼ増加 血中ビリルビン増加 薬物性肝障害 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 肝酵素上昇 肝不全 肝炎 急性肝炎

MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた.

表 2.7.4.7-3　留意すべき有害事象の定義（続き 2）

肝毒性		肝毒性 高ビリルビン血症 肝障害 肝機能検査異常 肝機能検査値上昇 肝損傷 トランスアミナーゼ上昇
肺毒性		急性呼吸窮迫症候群 急性呼吸不全 特発性間質性肺炎 間質性肺疾患 肺浸潤 肺臓炎
腎毒性		急性腎障害 自己免疫性腎炎 血中クレアチニン増加 血中尿素増加 腎クレアチニン・クリアランス減少 高クレアチニン血症 腎炎 アレルギー性腎炎 腫瘍随伴性糸球体腎炎 腎不全 腎尿細管壊死 尿細管間質性腎炎 尿量減少
皮膚毒性		自己免疫性皮膚炎 水疱 皮膚炎 アレルギー性皮膚炎 剥脱性皮膚炎

MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた.

表 2.7.4.7-3　留意すべき有害事象の定義（続き 3）

皮膚毒性		薬疹 湿疹 紅斑 多形紅斑 剥脱性発疹 固定疹 結節性発疹 手掌・足底発赤知覚不全症候群 類天疱瘡 光線過敏性反応 そう痒症 アレルギー性そう痒症 全身性そう痒症 乾癬 発疹 紅斑性皮疹 全身性皮疹 斑状皮疹 斑状丘疹状皮疹 麻疹様発疹 丘疹性皮疹 そう痒性皮疹 小水疱性皮疹 皮膚剥脱 皮膚色素減少 皮膚刺激 スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症 中毒性皮疹 蕁麻疹 尋常性白斑

MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた.

表 2.7.4.7-3　留意すべき有害事象の定義（続き 4）

過敏症／注入反応		アナフィラキシー反応 アナフィラキシーショック 気管支痙攣 過敏症 注入に伴う反応

MedDRA version 20.0 を用いて読み替えた.

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade													
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測		合計	
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n		n	
ヘモグロビン減少														
Grade 0	2	(5.9)	7	(20.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		10	
Grade 1	0	(0.0)	16	(47.1)	3	(8.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		19	
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.8)	2	(5.9)	0	(0.0)	0		5	
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	
欠測	0		0		0		0		0		0		0	
ヘモグロビン増加														
Grade 0	34	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		34	
Grade 1	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		0	
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		0	
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		0	
Grade 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		N.A.	
欠測	0		0		0		0		N.A.		0		0	

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1.2-1］

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 1）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade															
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測		合計			
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n		n			
白血球数減少																
Grade 0	31	(91.2)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0		33			
Grade 1	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		1			
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
欠測	0		0		0		0		0		0		0			
白血球数増加																
Grade 0	34	(100.0)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		34			
Grade 1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		N.A.			
Grade 2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		N.A.			
Grade 3	0	(0.0)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0		0			
Grade 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		N.A.			
欠測	0		N.A.		N.A.		0		N.A.		0		0			

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 2）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade															
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測	合計				
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	n				
好中球数減少																
Grade 0	30	(88.2)	3	(8.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	34				
Grade 1	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
欠測	0		0		0		0		0		0	0				
リンパ球数減少																
Grade 0	2	(5.9)	12	(35.3)	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	16				
Grade 1	0	(0.0)	8	(23.5)	6	(17.6)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	15				
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(5.9)	0	(0.0)	0	3				
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
欠測	0		0		0		0		0		0	0				

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 3）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade											
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測	合計
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	n
リンパ球数増加												
Grade 0	34	(100.0)	N.A.	N.A.	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0	34
Grade 1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Grade 2	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0	0
Grade 3	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0	(0.0)	0	(0.0)	N.A.	N.A.	0	0
Grade 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
欠測	0		N.A.		0		0		N.A.		0	0
血小板数減少												
Grade 0	32	(94.1)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	33
Grade 1	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	1
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0
欠測	0		0		0		0		0		0	0

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 4）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade															
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測	合計				
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	n				
ALP増加																
Grade 0	16	(47.1)	8	(23.5)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	25				
Grade 1	0	(0.0)	8	(23.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	8				
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	1				
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
欠測	0		0		0		0		0		0	0				
AST（GOT）増加																
Grade 0	25	(73.5)	4	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)	0	31				
Grade 1	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	3				
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0				
欠測	0		0		0		0		0		0	0				

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 5）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade															
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測		合計			
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n		n			
ALT（GPT）増加																
Grade 0	26	(76.5)	3	(8.8)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)	0		31			
Grade 1	1	(2.9)	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		3			
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
欠測	0		0		0		0		0		0		0			
総ビリルビン増加																
Grade 0	31	(91.2)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0		33			
Grade 1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		1			
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
欠測	0		0		0		0		0		0		0			

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

表 2.7.4.7-4　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（続き 6）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 Worst Grade															
検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		欠測		合計			
Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n		n			
クレアチニン増加																
Grade 0	2	(5.9)	20	(58.8)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		23			
Grade 1	0	(0.0)	10	(29.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		10			
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		1			
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0			
欠測	0		0		0		0		0		0		0			

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.	5.4-2-20
2）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-2-25

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ....4
2.7.6.1　ONO-4538　第Ⅱ相試験　悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-41 試験）（評価資料）....6
2.7.6.2　付録....24

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表....5
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要....6
表 2.7.6.1-2　治療期を終了した被験者の理由....12
表 2.7.6.1-3　治験の中止・脱落理由....13
表 2.7.6.1-4　解析対象集団....14
表 2.7.6.1-5　治験薬の曝露及び投与状況....16
表 2.7.6.1-6　有効性の結果の要約....18
表 2.7.6.1-7　安全性の結果の要約....20
表 2.7.6.1-8　治験薬の最終投与後 28 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者....21
表 2.7.6.1-9　抗薬物抗体評価結果の要約....22
表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約....24

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン....11

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ADA	Anti-Drug Antibody Set	抗薬物抗体評価対象集団
CD	Cluster of differentiation	分子抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
Core SAP	－	共通統計解析計画書
CR	Complete Response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
ENR	Enrollment Set	－
EQ-5D	Euro QOL 5 Dimension	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBc	Hepatitis B core protein	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	Human immunodeficiency virus-2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus-1	成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型
LCSS-Meso	Lung cancer symptom scale-Mesothelioma	－
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PD	Progressive Disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
pp	Persistent positive	－
PR	Partial Response	部分奏効
QOL	Quality of life	生活の質
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Stable Disease	安定
SMRP	Soluble mesothelin related peptides	可溶性メソテリン関連ペプチド
SpO_2	Oxyhemoglobin saturation measured by pulse oximetry	経皮的酸素飽和度

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施 計画書番号 （実施国）	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量	被験者数	試験の 進行状況 報告書の 種類
国内第Ⅱ相試験 （評価資料）	ONO-4538-41 （日本）	5.3.5.2-1	有効性 安全性	非盲検 非対照	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者	ニボルマブ：240 mg， 2 週間間隔，静脈内投与	34 名	継続 完全な報告書

2.7.6.1 ONO-4538 第Ⅱ相試験 悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-41 試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験実施計画書番号	ONO-4538-41
治験実施医療機関	国内 15 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 データカットオフ日：2017 年 4 月 21 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する ONO-4538 の有効性及び安全性について，多施設共同非盲検非対照試験により検討した．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，ONO-4538 の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である（図 2.7.6.1-1）． 本試験は，スクリーニング期，治療期，後観察期及び追跡調査から構成された．被験者の選択基準を満たし，かつ除外基準に該当せず，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適格と判断した患者を組み入れた．被験者には ONO-4538 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した．2 週間を 1 サイクルとして，3 サイクル間隔で画像診断（CT/MRI など）を実施し，治験薬の投与中止基準に該当するまで，投与を継続することとした．治験薬の投与中止基準のいずれかに該当した場合には，治療期終了時（中止時）の評価を行い，後観察期に移行することとした．ただし，治験薬の投与中止基準に該当した場合でも，急速な病勢進行を認めず，ONO-4538 の投与を継続することにより臨床的有用性が期待され，安全に ONO-4538 の投与継続が可能と判断される場合は，治験依頼者と協議の上，ONO-4538 の投与を継続することを許容した． 主要評価項目は奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）とし，胸膜病変については Modified RECIST criteria，胸膜病変以外については RECIST ガイドライン 1.1 版に従い，抗腫瘍効果を評価した．
被験者数	計画時：32 名 解析時：以下の解析対象集団のいずれも 34 名 有効性評価項目における解析対象集団：Full Analysis Set（FAS） 安全性評価項目における解析対象集団：Safety Set（SAF） 抗薬物抗体評価における解析対象集団：Anti-Drug Antibody Set（ADA） 被験者数の設定根拠： 本試験は標準的な治療法のない患者を対象とすることを考慮し，閾値奏効率を 5.0%，期待奏効率を 19.2%と設定した．有意水準を片側 2.5%とした際に奏効率について二項検定（正規近似）により 80%以上の検出力で有意差を検出できる被験者数を算出し，早期脱落などにより評価不能となる被験者がいる可能性を考慮して，目標被験者数を 32 名とした．
対象	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者
主な選択基準	・ 組織診により悪性胸膜中皮腫と診断された患者 ・ 悪性胸膜中皮腫に対する手術歴がない切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 ・ ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない悪性胸膜中皮腫患者．なお，前治療歴が 2 レジメンの場合は直近の治療に不応又は不耐が確認されていることとした．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 1）

主な選択基準（続き）	・ 登録前 14 日以内の画像診断において，CT 又は MRI により，Modified RECIST criteria に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者．ただし，測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は，胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限ることとした． ・ ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者 ・ 90 日以上の生存が期待される患者
主な除外基準	・ 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 ・ 前治療による副作用の影響のため，治験責任医師又は治験分担医師が ONO-4538 の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者 ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 ・ 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん，Stage I の有棘細胞がん，上皮内がん，粘膜内がん又は表在性膀胱がん，あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とした） ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者 ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 ・ 2 週間に 1 回を超える頻度で排液を必要とする胸水の貯留を認める患者 ・ 治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者 ・ 腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者 ・ 登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 ・ 管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・ 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又はそれらを必要とする疾患を有する患者 ・ 管理不能な糖尿病を合併している患者 ・ 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 ・ HIV-1 抗体検査，HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・ 過去に ONO-4538（MDX-1106 又は BMS-936558），抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体，抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者 ・ 登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者 ・ 登録前 14 日以内に胸膜癒着術を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内にピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に心膜癒着術を受けた患者 ・ 腹膜癒着術の既往のある患者 ・ 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法及び免疫療法など）の投与を受けた患者 ・ 登録前 14 日以内に疼痛緩和を目的とした放射線療法を受けた患者 ・ 登録前 56 日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者 ・ 登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査，アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 2）

被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した．2 週間を 1 サイクルとして，3 サイクル間隔で画像診断（CT/MRI など）を実施し，ONO-4538 の投与中止基準に該当すると判定されるまで継続投与した．ONO-4538 の用量（240 mg）の変更は許容しないこととした．ONO-4538 の投与は前回の投与日から 11 日目以降，すなわち中 10 日以上空けて実施することとした． ONO-4538 は未希釈で注入するか，生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて用時希釈し（溶液の薬物濃度は 0.35 mg/mL 以上とした），0.2～1.2 μm のインラインフィルターを通して全量を 30 分（±5 分）かけて静脈内投与した．静脈内投与終了後は十分量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液によりフラッシュした． ロット番号：[redacted]
併用療法	治験期間中に禁止される治療法： 本試験期間中［同意取得後から最終検査（転帰調査を除く）終了時まで］は，以下の治療法を禁止した．ただし，治療期終了時（中止時）の検査を終了し，医療上やむを得ない場合は除いた． 1. 免疫抑制剤 2. 10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量の副腎皮質ホルモン[注 1)] 3. 抗体製剤を含むすべての抗悪性腫瘍療法（化学療法，分子標的療法及び免疫療法など[注 2)]） 4. 悪性腫瘍に対する手術療法 5. 腹膜癒着術，心膜癒着術及び胸膜癒着術[注 3)] 6. 腹水穿刺，心嚢穿刺及び 2 週間に 1 回を超える頻度の胸水穿刺[注 3)] 7. 放射線療法（化学放射線療法を含む） 8. 放射性医薬品[注 4)] 9. ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体[注 5)] 10. 移植療法 11. 他の未承認薬（臨床研究による投与や未承認の配合薬，新剤形薬も含む） 注 1)：副腎皮質ホルモンについては，外用，関節内投与，鼻腔内投与，点眼又は吸入などの局所投与，あるいは造影剤アレルギー又は有害事象などの治療，若しくは予防に対する一時的な使用は可能とした．ただし，ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象に対して副腎皮質ホルモンの全身投与を必要とするにもかかわらず，ONO-4538 の投与継続を考慮する場合は治験依頼者への連絡を必須とし，必要に応じて ONO-4538 の投与継続の可否を治験依頼者と協議の上，決定することとした． 注 2)：ピシバニールなどの局所療法を含めた． 注 3)：胸膜癒着術又は 2 週間に 1 回を超える頻度の胸水穿刺を必要とするにもかかわらず，ONO-4538 の投与継続を考慮する場合は治験依頼者への連絡を必須とし，ONO-4538 の投与継続の可否を治験依頼者と協議の上，決定することとした． 注 4)：検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用は可能とした． 注 5)：ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体については，ONO-4538 の初回投与前より同一の用法・用量により継続して投与される場合のみ使用可能とした． 薬剤の予防的使用： ONO-4538 の投与により注入に伴う反応（infusion related reaction）が懸念される被験者に対しては，ONO-4538 投与前にアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを予防的に前投与することを推奨した．

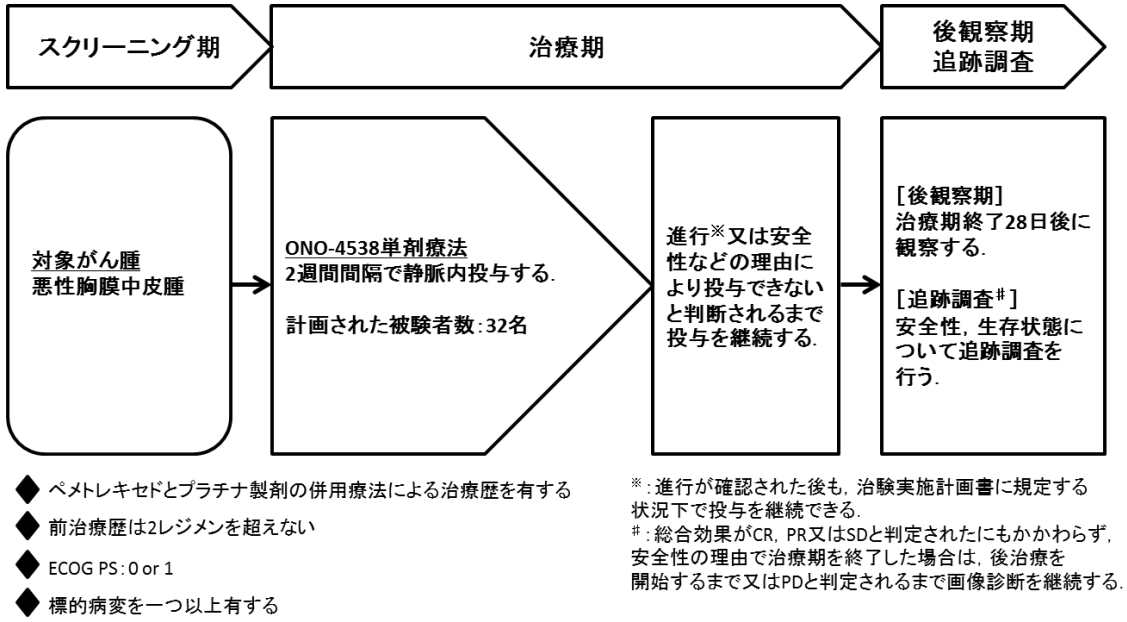
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 3）

評価基準	評価項目 有効性： 1. 主要評価項目：奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria） 2. 副次評価項目：奏効率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria），奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版），病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria），全生存期間，無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria），奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria），奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria），最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria），標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria），QOL（EQ-5D，LCSS-Meso） 安全性： 1. 有害事象 2. 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査，免疫学的検査，ホルモン検査） 3. バイタルサイン［収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，経皮的酸素飽和度（SpO_2），体温］，体重 4. 12 誘導心電図（中央測定） 5. 胸部 X 線 6. ECOG Performance Status 薬物動態： 血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体： 抗 ONO-4538 抗体 バイオマーカー探索： 1. 血球サブセット解析 2. HLA 検査 3. 血清中サイトカイン 4. 血清中マイクロ RNA 発現解析 5. 腫瘍マーカー 6. 遺伝子検査（任意） 7. 腫瘍組織を用いた PD-L1 発現解析 8. 腫瘍組織を用いた PD-L1 以外のバイオマーカー探索解析（任意）
統計的手法	統計手法： 2017 年 4 月 21 日をデータカットオフ時点として，回収が完了している症例報告書のデータをもとに解析を行った． 1. 解析対象集団 有効性評価項目における解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした． 安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした． 抗薬物抗体評価における解析対象集団は，抗薬物抗体評価対象集団（Anti-Drug Antibody Set，ADA）とした． 2. 有効性の解析 主要評価項目：奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria） 解析方法： 奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）及び Wilson 法を用いたその両側 95%信頼区間を算出した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 4）

統計的手法（続き）	副次評価項目： （1）奏効率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） （2）奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版） （3）病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria） （4）全生存期間 （5）無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria） （6）奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria） （7）奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria） （8）最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria） （9）最良総合効果（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版） （10）標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定，Modified RECIST criteria） （11）標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） （12）標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定，Modified RECIST criteria） （13）標的病変の腫瘍径和の最大変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria） （14）QOL（EQ-5D，LCSS-Meso） （15）SMRP 解析方法： 1）解析項目（1）～（13）及び QOL（EQ-5D）について，信頼水準を 95%とし，共通統計解析計画書（Core SAP）の解析を実施した．ただし，奏効率，病勢制御率及び最良総合効果の信頼区間は Wilson 法により算出した．また，生存率及び無増悪生存率の集計時点は，3 カ月，6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月時点とした．ただし，初回カットオフ解析時には，3 カ月及び 6 カ月時点とした． 2）QOL（LCSS-Meso） （1）項目ごとに評価時期別の要約統計量を算出した． （2）評価時期ごとにすべての項目に回答した割合を算出した． （3）項目ごとに被験者別の推移図を作成した． 3）SMRP 被験者別の推移図を作成した． 3. 安全性の解析 有害事象及び副作用の発現者数について集計を行った．有害事象及び副作用は，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，Grade 別などの集計を行った． 臨床検査値について，CTCAE v4.0 に Grade が定義されている検査項目について，投与前 Grade と投与開始後における最悪 Grade のシフトテーブルを作成した．また，肝機能異常及び甲状腺機能異常の発現者数について集計を行った． 心電図について，治験薬投与開始後の最大 QRS 幅，最大 PR 間隔，最大 RR 間隔，最大 QT 間隔，最大 QTcF，最大 QTcF 変化量及び最大心拍数について，各分類の頻度分布を算出した． 4. 抗薬物抗体の解析 ベースライン陽性被験者，抗 ONO-4538 抗体陽性被験者及び抗 ONO-4538 抗体陰性被験者の割合を算出した．抗 ONO-4538 抗体陽性被験者については，persistent positive，not pp - last sample positive 及び other positive の被験者の割合も併せて算出した．

図 2.7.6.1-1　試験デザイン



出典［5.3.5.2-1 図 9.1-1］

2.7.6.1.2　　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 2.7.6.1-2 に，治験の中止・脱落理由を表 2.7.6.1-3 に示した.

本試験では，登録された 34 名に ONO-4538 が投与された．そのうち 17 名（50.0%）はデータカットオフ時点で治療期を継続し，17 名（50.0%）は治療期を終了していた．治療期を終了した 17 名の理由として最も多かったのは，「Modified RECIST criteria に従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため」が 14 名（82.4%）であり，次いで「病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定されたため」が 4 名（23.5%）で多かった.

データカットオフ時点で治験を中止していたのは 4 名（11.8%）であった．4 名の治験中止の理由は，「被験者より治験中止の申出があったため（病勢進行）」が 3 名（75.0%），「病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」が 1 名（25.0%）であった.

表 2.7.6.1-2　治療期を終了した被験者の理由
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
治療期継続例	17 (50.0)
治療期終了例	17 (50.0)
Modified RECIST criteriaに従い，治験責任医師又は治験分担医師により総合効果がPDと判定されたため	14 (82.4)
病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定されたため	4 (23.5)
ONO-4538との因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現したため	2 (11.8)
局所治療によりGrade 1以下に軽快しないONO-4538との因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現したため	0 (0.0)
ONO-4538との因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣，神経毒性，過敏症反応，注入反応（発熱，悪寒，悪心，疼痛，頭痛，咳，そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現したため	0 (0.0)
有害事象の発現などにより，ONO-4538の最終投与日から6週間以内にONO-4538が投与されなかったため	1 (5.9)
その他，有効性又は安全性を考慮して，治験による治療の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	0 (0.0)
治験薬の投与中止基準以外の理由	0 (0.0)

治療期終了理由について，1被験者が複数の治療期終了理由に該当する場合がある．

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

表 2.7.6.1-3　治験の中止・脱落理由
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
治験継続例	30 (88.2)
治験中止例	4 (11.8)
被験者より治験中止の申出があったため	3 (75.0)
有害事象	0 (0.0)
病勢進行	3 (100.0)
上記以外の理由により被験者が同意を撤回	0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	1 (25.0)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)

中止理由について，1被験者が複数の中止理由に該当する場合がある．

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-2］

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.1-4 に示した.

表 2.7.6.1-4 解析対象集団

解析対象集団：同意取得集団

	ONO-4538
同意取得集団	43
ENR	34
ENR対象外例	9
登録前脱落例	9
SAF	34
SAF対象外例	0
未投与例	0
FAS	34
FAS対象外例	0
GCP不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0
対象疾患外例	0
ADA	34
ADA対象外例	0
GCP不遵守例	0
未投与例	0
抗薬物抗体データ不完備例	0

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある.

出典［5.3.5.2-1 表 11.1-1］

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 2.7.6.2-1 に示した.

SAF に含まれた被験者 34 名の患者背景について，性別は男性が多く 29 名（85.3%）であり，年齢の中央値（最小値～最大値）は 68.0（43～78）歳で，65 歳以上の被験者は 23 名（67.6%）であった.

アスベストへの曝露歴のある被験者は 30 名（88.2%）であった．ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 13 名（38.2%），1 が 21 名（61.8%）であった．悪性胸膜中皮腫の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 303.5（14～2452）日であった．治験開始時の病期はⅣ期の被験者が 27 名（79.4%）と最も多かった．組織型分類は，上皮型が 27 名（79.4%），肉腫型が 3 名（8.8%），2 相型が 4 名（11.8%）であった．悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の総レジメン数は 1 レジメンが 24 名（70.6%），2 レジメンが 10 名（29.4%）であった.

2.7.6.1.3 全般的な曝露状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.1-5 に示した.

投与回数の中央値（最小値～最大値）は 12.5（1～19）回であった．投与期間の中央値（最小値～最大値）は 185.5（1～260）日であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 3000.0（240～4560）mg であった．相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 96.85（51.9～112.0）%であった.

表 2.7.6.1-5　治験薬の曝露及び投与状況

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
投与回数（回）	
<10	12 (35.3)
10 - <15	10 (29.4)
>=15	12 (35.3)
Mean (SD)	11.1 (5.1)
Median	12.5
Min - Max	1 - 19
投与期間（日）[a)]	
<120	11 (32.4)
120 - <180	4 (11.8)
>=180	19 (55.9)
Mean (SD)	154.4 (75.6)
Median	185.5
Min - Max	1 - 260
サイクル数[b)]	
<10	11 (32.4)
10 - <15	10 (29.4)
>=15	13 (38.2)
Mean (SD)	11.8 (5.0)
Median	14.0
Min - Max	1 - 19

a）投与期間（日）＝最終投与日－投与開始日＋1
b）サイクル数は移行したサイクル数とし，サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とした.

出典［5.3.5.2-1 表 11.3-1］

表 2.7.6.1-5　治験薬の曝露及び投与状況（続き）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
総投与量（mg）[c)]	
<2000	11 (32.4)
2000 - <4000	18 (52.9)
>=4000	5 (14.7)
Mean (SD)	2675.3 (1231.1)
Median	3000.0
Min - Max	240 - 4560
相対用量強度（%）[d)]	
<50	0 (0.0)
50 - <70	1 (2.9)
70 - <90	4 (11.8)
90 - <110	28 (82.4)
>=110	1 (2.9)
Mean (SD)	94.63 (9.97)
Median	96.85
Min - Max	51.9 - 112.0

c）総投与量は，各時点の投与量の総和とした.
d）相対用量強度（ONO-4538）（%）＝「総投与量（mg）」／「{最終投与日－初回投与日＋14（日）}×240（mg）／14（日）」×100

2.7.6.1.4 有効性の結果

有効性の結果の要約を表 2.7.6.1-6 に示した．

主要評価項目である奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）は 29.4%（10/34 名）（95%CI［16.8，46.2］）であり，事前に設定した期待奏効率 19.2%を上回った．また，奏効率の 95%CI の下限は，事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．

病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）は 67.6%（23/34 名）（95%CI［50.8，80.9］）であった．Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は推定できなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間（中央判定）の中央値は 6.1 カ月（95%CI［2.9，-］）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 5.8 カ月（95%CI［3.5，-］）であった．奏効が認められた 10 名の被験者において，奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）の中央値（最小値～最大値）は 2.63（1.0～6.9）カ月であった．

表 2.7.6.1-6 有効性の結果の要約
解析対象集団：FAS

有効性評価項目	**ONO-4538 N = 34**
主要評価項目：	
奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	29.4%（10 名） ［16.8，46.2］
副次評価項目	
奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	29.4%（10 名） ［16.8，46.2］
奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	17.6%（6 名） ［8.3，33.5］
勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（CR，PR 又は SD を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	67.6%（23 名） ［50.8，80.9］
全生存期間	
中央値［95%CI］[b)]	-［-，-］
無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	6.1 カ月［2.9，-］
奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	5.8 カ月［3.5，-］
奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値（最小値～最大値）	2.63 カ月（1.0～6.9）

CI：信頼区間
a）Wilson 法を用いて推定した．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2-1～7］

2.7.6.1.5 安全性の結果

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-7 に，有害事象及び副作用の発現頻度を［2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象］に示した．

ONO-4538 が投与された 34 名のうち副作用は 67.6%（23 名）に認められた．発現頻度が高かった（10%以上）副作用は，下痢，リパーゼ増加及び発疹であった．Grade 別の副作用の発現頻度について，Grade 5 の副作用は認められず，Grade 3-4 の副作用は 20.6%（7 名）に認められた．内訳は，下痢及びリパーゼ増加が各 5.9%（2 名），口内炎，アミラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，低ナトリウム血症，食欲減退，1 型糖尿病及び肺臓炎が各 2.9%（1 名）であった．また，治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡に至った有害事象は認められなかった．重篤な副作用は，甲状腺機能低下症，下痢，発熱，食欲減退，1 型糖尿病，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1 名）であった．また，これらの事象は，間質性肺疾患を除き，治験薬の投与中止及び副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法を含む適切な治療により回復又は軽快した．間質性肺疾患については一旦軽快したが，治験薬最終投与 28 日以降に再発し，その後死亡した．

投与中止に至った有害事象及び副作用はいずれも 5.9%（2 名）に認められ，休薬に至った有害事象は 32.4%（11 名），休薬に至った副作用は 26.5%（9 名）に認められた．

以上のように，安全性評価において，ONO-4538 による副作用は認められたものの，有害事象により死亡した被験者は認められておらず，早期に診断及び処置を行うことで管理可能であると考えられた．本試験の結果から，悪性胸膜中皮腫患者に対する ONO-4538 の安全性上のリスクを検証するためには更なる観察が必要ではあるものの，データカットオフ時点で悪性胸膜中皮腫に対する ONO-4538 の安全性に関する特段の懸念事項は認められていないと推察された．

表 2.7.6.1-7　安全性の結果の要約

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
	n （%）	n （%）	n （%）
有害事象発現者数	32 (94.1)	13 (38.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現者数	0 (0.0)		
副作用発現者数	23 (67.6)	7 (20.6)	0 (0.0)
重篤な副作用発現者数	7 (20.6)	4 (11.8)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った副作用発現者数	9 (26.5)	6 (17.6)	0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)		

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.

治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1］

2.7.6.1.5.1 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

1） 死亡の叙述

治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡に至った有害事象は認められなかった．

データカットオフ時点までに 8 名の死亡が認められた．死亡理由は，原疾患が 7 名及びその他の理由が 1 名であった．その他の理由で死亡した 1 名（被験者識別コード：4108003）について，詳細を総括報告書 5.3.5.2-1 に記載した．なお，当該被験者では，重篤な副作用として Grade 3 以上の間質性肺疾患が認められたが，治験薬最終投与 28 日以降に発現したため，集計には含めないが，この項に叙述した．

2） その他の重篤な有害事象の叙述

治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに上記の死亡例以外に重篤な有害事象は 10 名に発現した．この 10 名の一覧表を表 2.7.6.1-8 に示し，詳細は総括報告書 5.3.5.2-1 に記載した．

表 2.7.6.1-8 治験薬の最終投与後 28 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者

被験者識別コード	重篤な有害事象
4101001	肺臓炎（Grade 3）
4103002	癌疼痛（Grade 3）
4104001	貧血（Grade 3）
4104002	気管支炎（Grade 3）
4107001	１型糖尿病（Grade 3），胆道感染（Grade 3）
4109008	甲状腺機能低下症（Grade 2）
4110001	発熱（Grade 1）
4114001	過敏症（Grade 3）
4114005	食欲減退（Grade 3）
4114006	下痢（Grade 3）

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0J を用いて読み替え，有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

2.7.6.1.6 抗薬物抗体の結果

抗薬物抗体の評価結果の要約を表 2.7.6.1-9 に示した.

抗薬物抗体評価対象集団 34 名に対して，抗 ONO-4538 抗体の測定結果は，陽性が 5 名（14.7%）及び陰性が 29 名（85.3%）であった.

表 2.7.6.1-9 抗薬物抗体評価結果の要約
解析対象集団：ADA

	ONO-4538 n / N （%）
ベースライン陽性被験者[a)]	5 / 34 (14.7)
抗ONO-4538抗体陽性被験者[b)]	5 / 34 (14.7)
persistent positive (pp)[c)]	0 / 34 (0.0)
not pp - last sample positive[d)]	1 / 34 (2.9)
other positive[e)]	4 / 34 (11.8)
抗ONO-4538抗体陰性被験者[f)]	29 / 34 (85.3)

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

2.7.6.1.7 結論

ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象に ONO-4538 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与したとき，主要評価項目である奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）は事前に設定した期待奏効率を上回り，また奏効率の 95%CI の下限は，事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．

本試験での ONO-4538 の安全性プロファイルは，ONO-4538 単剤治療の過去の試験で認められたものと同様であった．ONO-4538 との因果関係が否定されなかった有害事象は，本試験で定められた安全性アルゴリズムに従い，早期に診断及び治療を行うことによって管理可能であり，忍容できると考えられた．

以上より，ONO-4538 は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考えた．

2.7.6.2 付録

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性及び観察基準値の要約
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
性別	
男性	29 (85.3)
女性	5 (14.7)
年齢（歳）	
<65	11 (32.4)
>=65	23 (67.6)
Mean (SD)	67.0 (7.9)
Median	68.0
Min - Max	43 - 78
身長（cm）	
n	34
Mean (SD)	163.82 (8.50)
Median	164.80
Min - Max	142.5 - 178.4
体重（kg）	
n	34
Mean (SD)	59.37 (10.37)
Median	58.45
Min - Max	43.3 - 84.5
BMI（kg/m^2）	
<18.5	3 (8.8)
18.5 - <25.0	26 (76.5)
>=25.0	5 (14.7)
Mean (SD)	22.05 (2.95)
Median	22.13
Min - Max	15.8 - 29.0

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-1］

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 1）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
既往歴	
無	20 (58.8)
有	14 (41.2)
合併症	
無	2 (5.9)
有	32 (94.1)
入院・外来	
入院	9 (26.5)
外来	25 (73.5)
喫煙歴（喫煙状況）	
以前は吸っていた	17 (50.0)
吸わない	10 (29.4)
毎日5本未満	0 (0.0)
毎日5本以上19本以下	2 (5.9)
毎日20本以上	5 (14.7)
喫煙歴（喫煙年数）	
<35	8 (33.3)
35 - <42	9 (37.5)
>=42	7 (29.2)
Mean (SD)	36.25 (9.32)
Median	39.50
Min - Max	18.0 - 50.0
アスベストへの曝露歴の有無	
無	4 (11.8)
有	30 (88.2)
ECOG Performance Status	
0	13 (38.2)
1	21 (61.8)

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 2）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
原疾患診断日から登録日までの期間（日）	
<360	19 (55.9)
360 - <540	6 (17.6)
>=540	9 (26.5)
Mean (SD)	466.4 (491.1)
Median	303.5
Min - Max	14 - 2452
原発部位	
右胸膜	20 (58.8)
左胸膜	14 (41.2)
両方	0 (0.0)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
病期分類	
IA	1 (2.9)
IB	0 (0.0)
II	2 (5.9)
III	4 (11.8)
IV	27 (79.4)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
TNM分類（T）	
TX	0 (0.0)
T0	0 (0.0)
T1	1 (2.9)
T1a	1 (2.9)
T1b	1 (2.9)
T2	5 (14.7)
T3	6 (17.6)
T4	20 (58.8)
NA	0 (0.0)

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 3）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
TNM分類（N）	
NX	0 (0.0)
N0	20 (58.8)
N1	0 (0.0)
N2	5 (14.7)
N3	9 (26.5)
NA	0 (0.0)
TNM分類（M）	
MX	0 (0.0)
M0	24 (70.6)
M1	10 (29.4)
NA	0 (0.0)
組織型分類	
上皮型	27 (79.4)
肉腫型	3 (8.8)
2相型	4 (11.8)
不明	0 (0.0)
その他	0 (0.0)
転移臓器数	
0	22 (64.7)
1	9 (26.5)
>=2	3 (8.8)
Mean (SD)	0.5 (0.8)
Median	0.0
Min - Max	0 - 3
がんに対する治療歴（放射線治療歴）	
無	34 (100.0)
有	0 (0.0)
がんに対する治療歴（薬物治療歴）	
無	0 (0.0)
有	34 (100.0)

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 4）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
がんに対する治療歴（薬物治療歴）の内容	
Bevacizumab	1 (2.9)
Carboplatin	7 (20.6)
Cisplatin	29 (85.3)
Gemcitabine	4 (11.8)
Pemetrexed	34 (100.0)
Vinorelbine	1 (2.9)
BBI608	2 (5.9)
REIC	1 (2.9)
化学療法の総レジメン数	
1	24 (70.6)
2	10 (29.4)
>=3	0 (0.0)
胸膜癒着術の有無	
無	25 (73.5)
有	9 (26.5)
不明	0 (0.0)
心膜癒着術の有無	
無	34 (100.0)
有	0 (0.0)
不明	0 (0.0)
標的病変の腫瘍径和（mm）	
<50	14 (42.4)
50 - <90	11 (33.3)
>=90	8 (24.2)
不明	1
Mean (SD)	64.83 (47.72)
Median	55.41
Min - Max	10.4 - 267.2

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（続き 5）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34 n （%）
PD-L1	
陽性（1%以上）	20 (58.8)
陰性（1%未満）	12 (35.3)
評価不能	2 (5.9)
陽性（5%以上）	13 (38.2)
陰性（5%未満）	19 (55.9)
評価不能	2 (5.9)
陽性（10%以上）	10 (29.4)
陰性（10%未満）	22 (64.7)
評価不能	2 (5.9)
SMRP	
<1.5	15 (44.1)
1.5 - <6.0	13 (38.2)
>=6.0	6 (17.6)