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

2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 12
2.7.1.5 参考文献 12

表

表 2.7.1.1-1 国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧 4
表 2.7.1.1-2 臨床試験用製剤及び国内市販予定製剤の処方 5
表 2.7.1.1-3 生体試料中チラブルチニブ濃度分析法バリデーション 7
表 2.7.1.2-1 チラブルチニブの生物薬剤学評価に利用した臨床試験一覧 10

図

図 2.7.1.1-1 製剤開発及び生物学的同等性検討の概略 4
図 2.7.1.2-1 [redacted] 製剤及び [redacted] 製剤の溶出プロファイル 9

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
AUCinf	area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用率
B-NHL	non-Hodgkin lymphoma, B-cell type	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

2.7.1.1 背景及び概観

国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す.

以下，チラブルチニブ塩酸塩を本剤，チラブルチニブ塩酸塩のフリー体をチラブルチニブと記載する．また，用量に関しては，チラブルチニブ塩酸塩を用いた場合であっても，チラブルチニブとしての用量を記載する.

表 2.7.1.1-1 国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧

試験番号	試験の種類	使用製剤	含量	添付資料番号
ONO-4059POE001	海外第 I 相試験	カプセル剤（CAP-A 製剤）	10 mg 25 mg 100 mg	［5.3.3.2-1］
ONO-4059-01	国内第 I 相試験			［5.3.3.2-2］
GS-US-401-1767	海外第 I 相試験	カプセル剤（CAP-A 製剤）	25 mg 100 mg	［5.3.3.4-2］
		錠剤（TAB-A 製剤）	100 mg	
		錠剤（TAB-B 製剤）	100 mg	
ONO-4059-02	国内第 I / II 相試験	錠剤（TAB-C 製剤）	80 mg	［5.3.5.2-1］
ONO-4059-04	国内第 I 相試験	カプセル剤（CAP-A 製剤）	10 mg	［5.3.3.4-3］
		錠剤（TAB-C 製剤）	80 mg	

TAB-C 製剤＝国内市販予定製剤

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

一般的な経口剤である即放性錠剤として，チラブルチニブ塩酸錠 80 mg を開発した．製剤開発及び生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1.1-1 に示す．また，国内及び海外の臨床試験において使用した主要な製剤の処方を表 2.7.1.1-2 に示す.

図 2.7.1.1-1 製剤開発及び生物学的同等性検討の概略

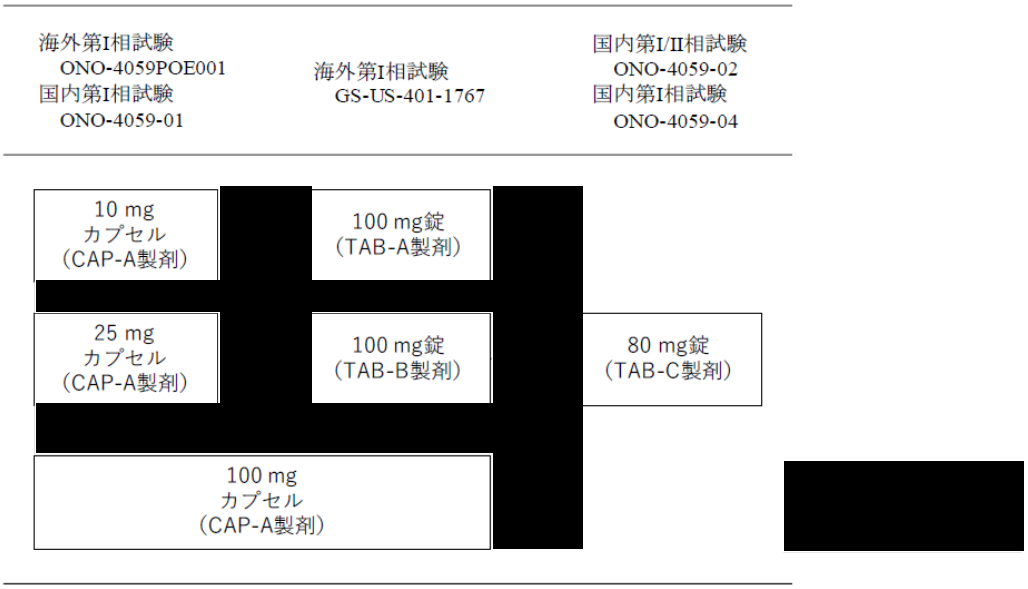


表 2.7.1.1-2　臨床試験用製剤及び国内市販予定製剤の処方

成分	配合目的	カプセル剤（mg/カプセル）			錠剤（mg/錠）		
		CAP-A 製剤			TAB-A 製剤	TAB-B 製剤	TAB-C 製剤
		10 mg	25 mg	100 mg	100 mg	100 mg	80 mg
チラブルチニブ塩酸塩	有効成分	10.80	27.01	108.02	108.02	108.02	86.42
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]					
乳糖水和物							
[redacted]	崩壊剤						
[redacted]							
クロスポビドン							
軽質無水ケイ酸	流動化剤						
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤						
ポリビニルアルコール（部分けん化物）	コーティング剤						
酸化チタン							
マクロゴール 4000							
タルク							
黄色三二酸化鉄							
合計							

－：該当なし

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下，B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（以下，CLL）患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4059-01 試験，以下，01 試験）及び海外第 I 相試験（ONO-4059POE001 試験，以下，POE001 試験）のために，10 mg カプセル，25 mg カプセル及び 100 mg カプセル（すべて CAP-A 製剤）を開発した．次に，[redacted]の向上を目的として錠剤化の検討を行い，薬物濃度の異なる TAB-A 製剤（100 mg 錠，低薬物濃度，チラブルチニブを素錠部に[redacted]%w/w 含有）及び TAB-B 製剤（100 mg 錠，高薬物濃度，チラブルチニブを素錠部に[redacted]%w/w 含有）を開発した．続いて[redacted]製剤で認められた[redacted]条件下での[redacted]を改善するために，[redacted]を[redacted]からクロスポビドンに処方変更した 80 mg 錠（TAB-C 製剤）を開発し，健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4059-04 試験，以下，04 試験），及び再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（以下，PCNSL）患者を対象とした国内第 I / II 相試験（ONO-4059-02 試験，以下，02 試験）で使用した．国内市販予定製剤は TAB-C 製剤と同一の処方である．

2.7.1.1.2 分析法の概観

臨床試験における生体試料中チラブルチニブ濃度分析にはバリデートされた LC/MS/MS 法を用いた．用いた分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1-3 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態（以下，PK）を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．海外 POE001 試験では二つの血漿中チラブルチニブ濃度分析法を用いたため，バリデーション試験 [redacted]0256507QB02 において両分析法間でのクロスバリデーションを実施し，同等の血漿中チラブルチニブ濃度が得られることを確認した．チラブルチニブは試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

表 2.7.1.1-3　生体試料中チラブルチニブ濃度分析法バリデーション

バリデーション 報告書番号	**0942/006**	[redacted]**0256507QB02**	[redacted]**13-432**
試料	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	100 μL	100 μL	100 μL
分析対象物質	チラブルチニブ	チラブルチニブ	チラブルチニブ
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	固相抽出	固相抽出	固相抽出
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲	1.00～2000 ng/mL	1.00～2000 ng/mL	1.00～2000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度			
LLOQ	88～98%[a)]	-1.1～2.0%[b)]	84.6～98.2%[a)]
＞LLOQ	94～99%[a)]	-8.8～9.0%[b)]	92.0～101.3%[a)]
分析単位内精度[c)]			
LLOQ	2.67～10.30%	5.1～11.7%	3.0～11.4%
＞LLOQ	1.77～8.65%	1.1～5.5%	1.2～6.8%
分析単位間真度			
LLOQ	92%[a)]	1.0%[b)]	91.6%[a)]
＞LLOQ	96～97%[a)]	-7.5～-5.0%[b)]	92.7～98.8%[a)]
分析単位間精度[c)]			
LLOQ	8.97%	8.9%	9.9%
＞LLOQ	3.31～5.52%	2.1～5.2%	2.5～4.0%
凍結融解安定性	5 回 （-20℃及び-80℃）	5 回 （-80℃）	0942/006 参照
短期保存安定性	24 時間（室温）	24.5 時間（室温）	[redacted]0256507QB02 参照
長期保存安定性	182 日 （-20℃及び-80℃）	0942/006 参照	0942/006 参照
前処理後試料安定性	49.5 時間（5℃）	7 日（4℃）	[redacted]0256507QB02 参照
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた 臨床試験	ONO-4059POE001	ONO-4059POE001	ONO-4059-01 ONO-4059-02 ONO-4059-04

a）真度（%）＝　測定濃度の平均値／理論値×100
b）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
c）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1-3　生体試料中チラブルチニブ濃度分析法バリデーション（続き）

バリデーション 報告書番号	**10111.112515.1**	**[redacted]17-0132-01 17-0133-01**	**10160.011516.1**
試料	血漿	脳脊髄液 （[redacted] 添加）	尿 （[redacted] 添加）
試料の使用量	50 μL	20 μL	50 μL
分析対象物質	チラブルチニブ	チラブルチニブ	チラブルチニブ
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク	固相抽出	除タンパク
定量下限	1.00 ng/mL	0.100 ng/mL	20.0 ng/mL
検量線範囲	1.00～2000 ng/mL	0.100～200 ng/mL	20.0～10000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度			
LLOQ	-11.5～-3.50%[a)]	90.3～113.0%[b)]	-7.50～5.00%[a)]
＞LLOQ	-4.13～2.33%[a)]	92.5～104.0%[b)]	-7.17～4.00%[a)]
分析単位内精度[c)]			
LLOQ	2.58～16.5%	2.2～4.0%	3.69～9.71%
＞LLOQ	1.33～7.23%	1.3～4.1%	1.43～11.0%
分析単位間真度			
LLOQ	未実施	101.0%[b)]	未実施
＞LLOQ	-2.67～-0.667%[a)]	94.4～102.0%[b)]	-6.33～1.75%[a)]
分析単位間精度[c)]			
LLOQ	未実施	9.9%	未実施
＞LLOQ	2.33～5.20%	2.6～4.7%	2.36～7.70%
凍結融解安定性	6 回 （-20℃及び-70℃）	5 回（-80℃）	5 回 （-20℃及び-70℃）
短期保存安定性	93 時間（常温）	24 時間（室温）	93 時間（常温）
長期保存安定性	1371 日 （-20℃及び-70℃）	127 日（-80℃）	547 日 （-20℃及び-70℃）
前処理後試料安定性	128 時間（5℃）	72 時間（4℃）	93 時間（5℃）
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた 臨床試験	401-1765 401-1767 401-1768	ONO-4059-02	401-1768

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）真度（%）＝　測定濃度の平均値／理論値×100
c）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

健康成人を対象に実施した[redacted]試験（[redacted]）に用いた[redacted]製剤と，[redacted]試験に用いた[redacted]製剤との一貫性を確認するため，規格試験に準じた条件（試験液：[redacted]，パドル回転数：[redacted] rpm）で両製剤の溶出性を評価した．図 2.7.1.2-1 に示すとおり，[redacted]製剤及び[redacted]製剤が同様の溶出プロファイルを示すことを確認した．

図 2.7.1.2-1 [redacted]製剤及び[redacted]製剤の溶出プロファイル



2.7.1.2.2 生物薬剤学試験

チラブルチニブの生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示した.

国内 04 試験では日本人健康成人を対象とし国内市販予定製剤（TAB-C 製剤）を用いて，標準食がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．海外 1767 試験では非日本人健康成人において，CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）を評価するとともに，高脂肪食及びオメプラゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響も評価した.

表 2.7.1.2-1 チラブルチニブの生物薬剤学評価に利用した臨床試験一覧

試験の種類 試験番号	対象	評価	チラブルチニブの用法用量
国内第 I 相試験 ONO-4059-04	日本人 健康成人	Part A：食事の影響評価 Part B：イトラコナゾールとの薬物間相互作用評価 Part C：ミダゾラムとの薬物間相互作用評価	Part A：320 mg（80 mg，TAB-C），空腹及び食後単回投与 Part B：20 mg（10 mg，CAP-A），食後単回投与 Part C：320 mg（80 mg，TAB-C），食後反復投与
海外第 I 相試験 GS-US-401-1767	非日本人 健康成人	Cohort 1：カプセル剤と 2 つの錠剤との相対的 BA 評価 Cohort 2：食事の影響評価 Cohort 3：オメプラゾールとの薬物間相互作用評価 Cohort 4：食事の影響評価	Cohort 1：100 mg（100 mg，CAP-A，TAB-A 及び TAB-B），空腹単回投与 Cohort 2：100 mg（100 mg，TAB-A）又は 75 mg（25 mg，CAP-A），空腹及び食後単回投与 Cohort 3：100 mg（100 mg ，TAB-A）又は 75 mg（25 mg，CAP-A），空腹単回投与 Cohort 4：100 mg（100 mg，TAB-B），空腹及び食後単回投与

ONO-4059-04 試験：食後は標準食後
GS-US-401-1767 試験：食後は高脂肪食後

2.7.1.2.2.1 健康成人を対象とした国内第 I 相試験（国内 04 試験）

本試験において，チラブルチニブの PK が食事から受ける影響を評価した結果を［2.7.2.2.2.1］に示した.

2.7.1.2.2.2 健康成人を対象とした海外第 I 相試験（海外 1767 試験）

本試験において，CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤の相対的 BA，高脂肪食及びオメプラゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した結果を［2.7.2.2.2.3］に示した.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間の比較

海外 1767 試験で CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤の相対的 BA を評価した結果，CAP-A 製剤から TAB-A 製剤又は TAB-B 製剤への変更に伴う用量補正は不要であることが示され，CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤のチラブルチニブの BA に差はないと考えられた．また，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤が溶出試験において同様の溶出プロファイルを示すことを確認した．

国内市販予定製剤は TAB-C 製剤と同一の処方にて製造する．

2.7.1.3.2 食事の影響

TAB-C 製剤を用いて本剤 320 mg を投与したときの血漿中チラブルチニブの PK に及ぼす食事（標準食）の影響を国内 04 試験で評価した．食後投与したとき，血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は，空腹時と比較してそれぞれ 1.74 倍及び 1.29 倍に増加し，食事の影響が認められた［2.7.2.2.2.1］．国内 01 試験において，本剤 480 mg まで概ね用量比に応じて血漿中チラブルチニブの曝露量が増加することが確認されており［2.7.2.2.3.2］，申請用量である 480 mg においても 320 mg で確認された程度と同程度の食事による血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の増加が認められると考えられた．

このことから，本剤の服薬時の食事条件として，国内 02 試験で PCNSL 患者における本剤 480 mg の有効性及び安全性を評価した際に用いられた空腹時投与が推奨されると判断した［2.7.2.2.3.3］．

2.7.1.3.3 pH の影響

海外 1767 試験において，CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg，TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時単回投与したとき，オメプラゾール（20 mg）の併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．オメプラゾール非併用時に対する併用時のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，CAP-A 製剤においてそれぞれ 0.8018（0.6866，0.9362）及び 1.0567（1.0165，1.0984），TAB-A 製剤においてそれぞれ 0.9154（0.7536，1.1120）及び 1.0459（0.9873，1.1080）であった．オメプラゾールとの併用により，血漿中チラブルチニブの Cmax はわずかに減少したものの，AUC の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80 から 1.25 の範囲内であったことから，オメプラゾールの併用は，血漿中チラブルチニブの PK に臨床的に意味のある影響は与えないと考えられた．なお，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤で本剤 480 mg を投与したときにオメプラゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響は評価していないが，海外 1767 試験において CAP-A

製剤に対して TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤のチラブルチニブの BA に差はないと考えられたこと，[redacted] 製剤と [redacted] 製剤は溶出試験において同様の溶出プロファイルを示したこと，さらに国内 01 試験で CAP-A 製剤において血漿中チラブルチニブの曝露量が 480 mg まで概ね用量比に応じて増加することが確認されていることから，[redacted] 製剤を用いて本剤 480 mg を投与した場合においても，TAB-A 製剤 100 mg と同様にオメプラゾールの併用は血漿中チラブルチニブの AUC に影響を与えないと考えられた.

以上の結果より，本剤は胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と用量調整することなく併用が可能であると考えられた.

2.7.1.4 付録

なし

2.7.1.5 参考文献

なし

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.4　特別な試験 46
2.7.2.5　付録 46
2.7.2.6　参考文献 46

表

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 6
表 2.7.2.1-2　チラブルチニブの臨床薬理評価に利用した臨床試験一覧 8
表 2.7.2.2-1　チラブルチニブの CYP 分子種及び UGT1A1 に対する阻害作用 10
表 2.7.2.2-2　チラブルチニブのトランスポーターに対する阻害作用 12
表 2.7.2.2-3　日本人健康成人に本剤 320 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 04 試験） 14
表 2.7.2.2-4　イトラコナゾール併用及び非併用下で日本人健康成人に本剤 20 mg を食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 04 試験） 15
表 2.7.2.2-5　本剤 320 mg 併用及び非併用下で日本人健康成人にミダゾラム 2 mg を経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータ（国内 04 試験） 16
表 2.7.2.2-6　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシンと併用投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1765 試験） 18
表 2.7.2.2-7　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシン反復投与後に本剤 100 mg を投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1765 試験） 19
表 2.7.2.2-8　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験） 21
表 2.7.2.2-9　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤又は TAB-B 製剤を用いて本剤 75 mg 又は 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験） 23

表 2.7.2.2-10　非日本人健康成人に CAP-A 製剤で本剤 75 mg 又は TAB-A 製剤で本剤 100 mg をオメプラゾール併用又は非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験）.....24
表 2.7.2.2-11　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときのチラブルチニブの PK パラメータ（海外 1768 試験）.....26
表 2.7.2.2-12　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの血漿中代謝物組成（海外 1768 試験）.....27
表 2.7.2.2-13　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの尿中排泄率（海外 1768 試験）.....27
表 2.7.2.2-14　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの糞中排泄率（海外 1768 試験）.....28
表 2.7.2.2-15　非日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（サイクル 1，1 日目）（海外 POE001 試験）.....31
表 2.7.2.2-16　非日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（サイクル 1，28 日目）（海外 POE001 試験）.....31
表 2.7.2.2-17　日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 01 試験）.....32
表 2.7.2.2-18　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ.....35
表 2.7.2.2-19　日本人 PCNSL 患者における CSF 中チラブルチニブ濃度.....35
表 2.7.2.3-1　評価した共変量候補一覧.....39
表 2.7.2.3-2　チラブルチニブの PPK パラメータ推定値（最終モデル）.....40
表 2.7.2.3-3　体重が CL/F に及ぼす影響.....41
表 2.7.2.3-4　体重が V2/F に及ぼす影響.....41
表 2.7.2.3-5　日本人及び非日本人の B-NHL 及び CLL 患者における投与 1 日目の血漿中チラブルチニブの曝露量.....42
表 2.7.2.3-6　日本人及び非日本人の B-NHL 及び CLL 患者における投与 28 日目の血漿中チラブルチニブの曝露量.....42

図

図 2.7.2.2-1　日本人健康成人に本剤 320 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（国内 04 試験）.....14
図 2.7.2.2-2　イトラコナゾール併用及び非併用下で日本人健康成人に本剤 20 mg を食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（国内 04 試験）.....15

図 2.7.2.2-3　本剤 320 mg 併用及び非併用下で日本人健康成人にミダゾラム 2 mg を経口投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移（国内 04 試験）.....16
図 2.7.2.2-4　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシンと併用投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1765 試験）.....18
図 2.7.2.2-5　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシン反復投与後に本剤 100 mg を投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1765 試験）.....19
図 2.7.2.2-6　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....21
図 2.7.2.2-7　非日本人健康成人に CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....22
図 2.7.2.2-8　非日本人健康成人に TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....22
図 2.7.2.2-9　非日本人健康成人に TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....22
図 2.7.2.2-10　非日本人健康成人に TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg をオメプラゾール併用及び非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....24
図 2.7.2.2-11　非日本人健康成人に CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg をオメプラゾール併用及び非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）.....24
図 2.7.2.2-12　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1768 試験）.....26
図 2.7.2.2-13　ヒトにおけるチラブルチニブの推定代謝経路.....29
図 2.7.2.2-14　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブ濃度推移（投与 1 日目）（国内 02 試験）.....34
図 2.7.2.2-15　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブ濃度推移（投与 28 日目）（国内 02 試験）.....34

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUCinf	area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与 0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCR	area under the plasma concentration-time curve ratio	血漿中濃度-時間曲線下面積比
BA	bioavailability	生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein	-
B-NHL	non-Hodgkin lymphoma, B-cell type	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
Caco-2	human colonic adenocarcinoma	-
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
IC_{50}	concentration for the half maximum inhibition effect	50%阻害濃度
IIV	interindividual variability	個体間変動
Ki	inhibition constant	阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
MBI	Mechanism-based inhibition	不可逆的阻害
MRP	multidrug resistance-associated protein	-
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	-
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
Papp	apparent permeability coefficient	透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
P-gp	p-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
T1/2	terminal half-life	消失半減期
Tmax	time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，チラブルチニブ（若しくは ONO-4059/GS-4059）の臨床薬理評価に用いた *in vitro* 試験及び臨床試験の概要を記載する．

以降，チラブルチニブ塩酸塩を本剤，チラブルチニブ塩酸塩のフリー体をチラブルチニブと表記する．また，用量に関しては，チラブルチニブ塩酸塩を用いた場合であっても，チラブルチニブとしての用量を記載する．

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いたチラブルチニブの *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した．

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験の内容	添付資料番号
Caco-2 細胞を用いた膜透過性の評価	［4.2.2.2-1］
血清蛋白に対する結合率及び血液／血漿中濃度比の評価	［4.2.2.3-1］
肝細胞を用いた代謝物の評価	［4.2.2.4-1］
代謝に関与する CYP 分子種の評価	［4.2.2.4-2］
CYP 分子種に対する誘導作用の評価	［4.2.2.6-1］
CYP 分子種に対する阻害作用の評価	［4.2.2.6-2］
UGT1A1 に対する阻害作用の評価	［4.2.2.6-3］
トランスポーターに対する基質評価	［4.2.2.2-2］ ［4.2.2.6-4］ ［4.2.2.6-5］
トランスポーターに対する阻害作用の評価	［4.2.2.2-2］ ［4.2.2.6-6］ ［4.2.2.6-7］ ［4.2.2.6-8］ ［4.2.2.6-9］

2.7.2.1.2 臨床薬理評価に利用した臨床試験

チラブルチニブの臨床薬理評価に利用した臨床試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示した．

国内第 I 相試験（ONO-4059-04 試験，以下，04 試験）では日本人健康成人を対象とし国内市販予定製剤を用いて食事がチラブルチニブの薬物動態（以下，PK）に及ぼす影響，CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響，並びにチラブルチニブが CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（GS-US-401-1765 試験，以下，1765 試験）では，リファンピシンの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価することで，OATP1B1/1B3 阻害剤及び CYP3A4/P-糖蛋白質（以下，P-gp）誘導剤の併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（GS-US-401-1767 試験，以下，1767 試験）では非日本人健康成人において，カプセル剤に対する 2 つの錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）を評価するととも

に，食事及びオメプラゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（GS-US-401-1768 試験，以下，1768 試験）では非日本人健康成人を対象として，^{14}C 標識体のチラブルチニブ（以下，^{14}C-チラブルチニブ）を投与したときの血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した．

国内第 I 相試験（ONO-4059-01 試験，以下，01 試験）及び海外第 I 相試験（ONO-4059POE001 試験，以下，POE001 試験）では日本人及び非日本人の再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下，B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（以下，CLL）患者を対象として，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，以下，02 試験）では日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（以下，PCNSL）患者を対象として，本剤を反復投与したときの PK を評価した．また，海外 POE001 試験，国内 01 試験及び国内 02 試験の臨床データを利用して，チラブルチニブの母集団薬物動態（以下，PPK）解析を実施した．さらに，国内 01 試験及び国内 02 試験の臨床データを利用して，チラブルチニブの血漿中濃度と QT 間隔の関連を評価した．

表 2.7.2.1-2　チラブルチニブの臨床薬理評価に利用した臨床試験一覧

試験の種類 試験番号	対象	評価	本剤の用法用量
国内第 I 相試験 ONO-4059-04	日本人 健康成人	Part A：食事の影響評価 Part B：イトラコナゾールとの薬物間相互作用の評価 Part C：ミダゾラムとの薬物間相互作用の評価	Part A：320 mg（80 mg，TAB-C），空腹及び食後単回投与 Part B：20 mg（10 mg，CAP-A），食後単回投与 Part C：320 mg（80 mg，TAB-C），食後反復投与
海外第 I 相試験 GS-US-401-1765	非日本人 健康成人	リファンピシンとの薬物間相互作用評価	100 mg（100 mg，TAB-B），空腹単回投与
海外第 I 相試験 GS-US-401-1767	非日本人 健康成人	Cohort 1：カプセル剤と錠剤との相対的 BA 評価 Cohort 2：食事の影響評価 Cohort 3：オメプラゾールとの薬物間相互作用の評価 Cohort 4：食事の影響評価	Cohort 1：100 mg（100 mg，CAP-A，TAB-A 及び TAB-B），空腹単回投与 Cohort 2：100 mg（100 mg，TAB-A）又は 75 mg（25 mg，CAP-A），空腹及び食後単回投与 Cohort 3：100 mg（100 mg，TAB-A）又は 75 mg（25 mg，CAP-A），空腹単回投与 Cohort 4：100 mg（100 mg，TAB-B），空腹及び食後単回投与
海外第 I 相試験 GS-US-401-1768	非日本人 健康成人	マスバランス評価 代謝物検索	75 mg（0.4 mg の ^{14}C-チラブルチニブを含む 37.5 mg カプセル），空腹単回投与
国内第 I 相試験 ONO-4059-01	日本人 B-NHL 及び CLL 患者	安全性，忍容性及び PK 評価	160，320，480 mg 1 日 1 回，及び 300 mg 1 日 2 回（10，25 及び 100 mg，CAP-A），空腹反復投与
国内第 I /II 相試験 ONO-4059-02	日本人 PCNSL 患者	安全性，忍容性，有効性及び PK 評価	第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート：320 及び 480 mg 1 日 1 回（80 mg，TAB-C），反復投与（食事制限なし） 朝食前投与群：480 mg 1 日 1 回（80 mg，TAB-C），空腹反復投与
海外第 I 相試験 ONO-4059POE001	非日本人 B-NHL 及び CLL 患者	安全性及び忍容性	20 から 600 mg 1 日 1 回，及び 240 及び 300 mg 1 日 2 回（10，25 及び 100 mg，CAP-A），空腹反復投与

CAP-A 製剤：カプセル剤，TAB-A 及び TAB-B 製剤：原薬含有率が低い錠剤（[redacted]%w/w）及び高い錠剤（[redacted]%w/w），TAB-C 製剤：国内市販予定製剤
ONO-4059-04 試験：食後は標準食後，GS-US-401-1767 試験：食後は高脂肪食後，ONO-4059-02 試験：第 I 相試験及び第 II 相試験パートは食事制限を設けていない

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 Caco-2 細胞を用いた膜透過性

［評価資料：4.2.2.2-1］

Caco-2 細胞におけるチラブルチニブ 10 μmol/L の Papp は apical 側（pH 6.5）から basolateral 側（pH 7.4）で 15.5×10^{-6} cm/s，basolateral 側から apical 側で 18.9×10^{-6} cm/s であり［2.6.5.3.1］，チラブルチニブの膜透過性は高かった．

2.7.2.2.1.2 血清蛋白結合及び血球移行

［評価資料：4.2.2.3-1］

平衡透析法を用いた ^{14}C-チラブルチニブ（0.5，5 及び 50 μg/mL）のヒト血清蛋白に対する結合率は，90.8～92.3%であった［2.6.5.6］．^{14}C-チラブルチニブのヒト血清アルブミンに対する結合率は 84.1～87.5%，ヒト α_1-酸性糖蛋白に対する結合率は 4.2～29.9%であり，ヒト血清中でのチラブルチニブの主結合蛋白はアルブミンであった．

^{14}C-チラブルチニブのヒト血液／血漿中濃度比は，0.71～0.83 であった［2.6.5.7］．

2.7.2.2.1.3 肝細胞での代謝

［評価資料：4.2.2.4-1］

ヒト肝細胞を用いて ^{14}C-チラブルチニブを 4 時間インキュベーションしたとき，11 種の代謝物ピークが認められた［2.6.5.10.1］．ヒト肝細胞で検出されたすべての代謝物ピークはラット又はサル肝細胞のいずれかで検出され，ヒト特異的な代謝物ピークは認められなかった．主代謝物は，水酸化体の硫酸抱合体であった．

2.7.2.2.1.4 代謝に関与する CYP 分子種の推定

［評価資料：4.2.2.4-2］

ヒト CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4）を用いて ^{14}C-チラブルチニブを 2 時間インキュベーションし，チラブルチニブの代謝に関与する CYP 分子種を評価した．^{14}C-チラブルチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 発現ミクロソームにより代謝され，^{14}C-チラブルチニブの残存率はそれぞれ 35.8%及び 19.5%であった［2.6.5.10.2］．その他の CYP 分子種での ^{14}C-チラブルチニブの残存率は 97.3%以上であった．

また，ヒト肝ミクロソーム中で ^{14}C-チラブルチニブの代謝に及ぼす各 CYP 分子種の特異的阻害剤の影響を評価した．ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）は ^{14}C-チラブルチニブの代謝を

76.0%阻害したが，その他の CYP 分子種の特異的阻害剤は ^{14}C-チラブルチニブの代謝を顕著に阻害しなかった［2.6.5.10.3］.

以上より，チラブルチニブの代謝には主に CYP3A4 が，一部 CYP2D6 が関与すると考えられた.

2.7.2.2.1.5 CYP 誘導作用

［評価資料：4.2.2.6-1］

ヒト肝細胞を用いてチラブルチニブの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を評価した．肝細胞にチラブルチニブ（1，10 及び 30 μmol/L）を 3 日間曝露させたとき，チラブルチニブは CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A の活性，又は CYP3A4 のメッセンジャーRNA 量を増加させなかった［2.6.5.14.1］.

2.7.2.2.1.6 CYP 阻害作用及び UGT1A1 阻害作用

［評価資料：4.2.2.6-2，4.2.2.6-3 及び 5.3.2.2-1］

CYP 分子種及び UGT1A1 に対するチラブルチニブの可逆的阻害作用を評価した（表 2.7.2.2-1）．チラブルチニブは，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5（基質：ミダゾラム）の代謝活性を阻害しなかったが，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5（基質：テストステロン）の代謝活性を阻害し，IC_{50} は 13.4～89.5 μmol/L であった．CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対する Ki は，それぞれ 7.02，8.31 及び 14.4 μmoL/L であった．チラブルチニブは UGT1A1 を阻害し，IC_{50} は 12.4 μmol/L であった.

表 2.7.2.2-1　チラブルチニブの CYP 分子種及び UGT1A1 に対する阻害作用

分子種	基質	IC50（μmol/L）	Ki（μmol/L）
CYP1A2	7–エトキシレゾルフィン	＞100	ND
CYP2B6	ブプロピオン	＞100	ND
CYP2C8	パクリタキセル	24.6	7.02
CYP2C9	ジクロフェナク	13.4	8.31
CYP2C19	*S*–（＋）–メフェニトイン	29.1	14.4
CYP2D6	（±）ブフラロール	89.5	ND
CYP3A4/5	ミダゾラム	＞100	ND
CYP3A4/5	テストステロン	37.6	ND
UGT1A1	エストラジオール	12.4	ND

ND：未実施

また，チラブルチニブは CYP3A4/5 及び CYP2B6 に対して mechanism-based inhibition（以下，MBI）作用を示したが，その他の CYP 分子種には MBI 作用を示さなかった．CYP3A4/5

によるミダゾラム 1′-水酸化活性に対するチラブルチニブの見かけの阻害定数は 18.9 μmol/L，最大不活性化速度定数は 0.0797 min^{-1} であった［2.6.5.14.4］．

チラブルチニブの各 CYP 分子種に対する IC_{50} を含む *in vitro* データ及びヒトに 480 mg のチラブルチニブを反復経口投与したときの臨床データを用いて，mechanistic static model により薬物間相互作用（以下，DDI）の可能性を検討した．その結果，チラブルチニブの CYP3A4 を除く CYP 分子種に対する阻害作用は，DDI ガイドライン [1) -3)] に定められたカットオフ基準を超えなかった．チラブルチニブの CYP3A4 阻害作用については，健康成人を対象としたミダゾラムとの DDI 試験成績（国内 04 試験）をもとに検討した．

2.7.2.2.1.7　　トランスポーターに対する基質検討

［評価資料：4.2.2.2-2，4.2.2.6-4 及び 4.2.2.6-5］

ヒト P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を用いてチラブルチニブの P-gp に対する基質認識性を評価した．^{14}C-チラブルチニブ 2 μmol/L での corrected Papp ratio は 2.5 であり（P-gp の典型基質の ^{3}H-ジゴキシンでは 11.2），P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30 μmol/L）及びシクロスポリン（10 μmol/L）存在下では corrected Papp ratio はそれぞれ 1.1 及び 0.9 に低下した［2.6.5.3.2］．したがって，チラブルチニブは P-gp の基質と考えられた．

ヒト OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討より，それぞれの発現細胞へのチラブルチニブの取り込み速度は，コントロール細胞と比較してそれぞれ 2.4 倍及び 1.5 倍であった［2.6.5.14.6］．その取り込みは OATP1B1 及び OATP1B3 の典型的阻害剤であるリファンピシン（40 μmol/L）により阻害された．そのため，チラブルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された．

P-gp の阻害剤及び誘導剤，OATP1B1/1B3 の阻害剤の併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響については，健康成人を対象としたイトラコナゾールとの DDI 試験成績（国内 04 試験）及びリファンピシンとの DDI 試験成績（海外 1765 試験）をもとに検討した．

ヒト BCRP 発現細胞を用いた検討より，発現細胞におけるチラブルチニブ（1 μmol/L）の efflux ratio は 2.1 であり（BCRP の典型基質のプラゾシンでは 12），BCRP の典型的阻害剤である Ko143（1 及び 10 μmol/L）存在下での efflux ratio はそれぞれ 1.7 及び 1.6 であり顕著な低下は認められなかった［2.6.5.14.7］．したがって，チラブルチニブは BCRP の基質ではないと考えられた．

2.7.2.2.1.8　　トランスポーターに対する阻害作用

［評価資料：4.2.2.2-2，4.2.2.6-6，4.2.2.6-7，4.2.2.6-8，4.2.2.6-9 及び 5.3.2.2-1］

各トランスポーター発現細胞及び典型基質を用いた検討より，チラブルチニブは複数のトランスポーターを阻害した（表 2.7.2.2-2）．チラブルチニブの P-gp，BCRP，MRP1，MATE2-K，OAT1，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} は 13.4 μmol/L 以上であった．OCT1，OCT2，MATE1 及び OAT3 に対する IC_{50} は 0.829～5.95 μmol/L であった．

チラブルチニブの各トランスポーターに対する IC_{50} を含む *in vitro* データ及びヒトに 480 mg のチラブルチニブを反復経口投与したときの臨床データを用いて，mechanistic static model により DDI の可能性を検討した．その結果，BCRP，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE2-K に対する阻害作用は，DDI ガイドライン [1)，2)] に定められたカットオフ基準を超えなかったが，P-gp，OATP1B1，MATE1 はカットオフ基準を超えた．そのため，生理学的薬物速度論（以下，PBPK）モデルを用いて，チラブルチニブの P-gp，OATP1B1 及び MATE1 に対する阻害作用を予測したところ，それぞれの典型基質であるジゴキシン，プラバスタチン及びメトホルミンの AUCR はいずれも 1.25 未満であり，臨床においてチラブルチニブは P-gp，OATP1B1 及び MATE1 基質に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.2）．

表 2.7.2.2-2　チラブルチニブのトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	基質	IC50（μmol/L）
P-gp	ジゴキシン	26.8
BCRP	プラゾシン	＞150
MRP1	カルゼイン AM	44
OCT1	メトホルミン	2.06
OCT2	メトホルミン	5.59
MATE1	メトホルミン	0.829
MATE2-K	メトホルミン	37.6
OAT1	*p*–アミノ馬尿酸	約 50
OAT3	エストロン 3–硫酸	5.95
OATP1B1	エストラジオール 17β–D–グルクロニド	13.4
OATP1B3	エストラジオール 17β–D–グルクロニド	47.4

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態試験の要約

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（国内 04 試験）

［5.3.3.4-3］

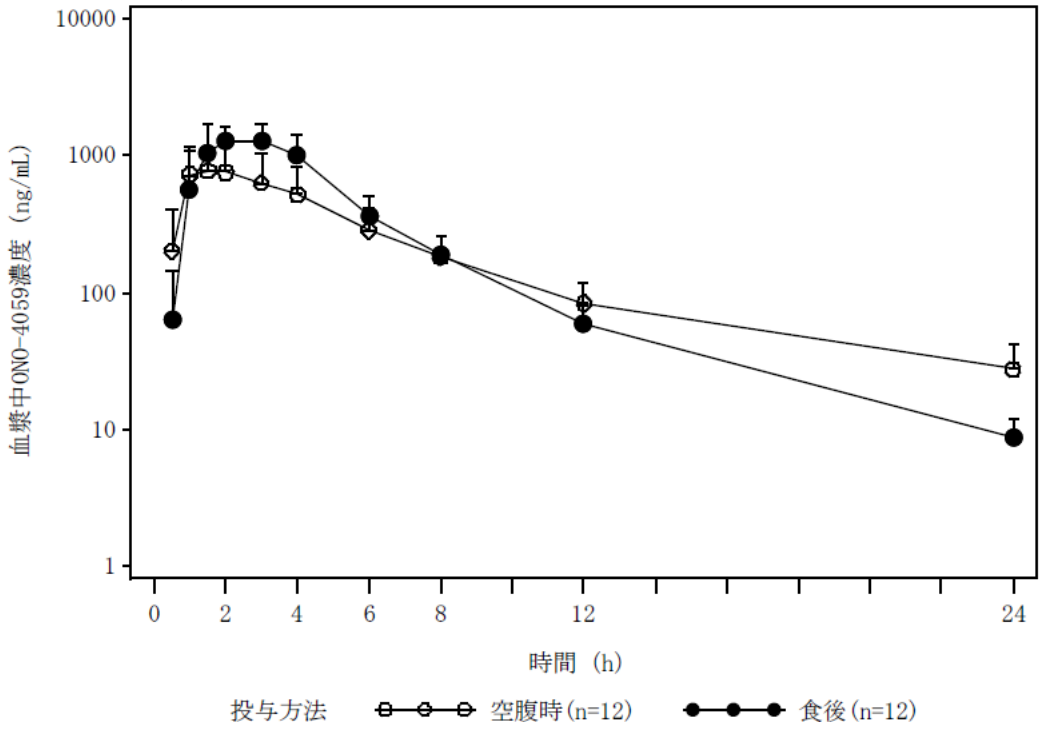
国内 04 試験では日本人健康成人を対象に，食事又は CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響，及びチラブルチニブの併用が CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価した．

パート A では，日本人健康成人 12 名を対象として，本剤 320 mg を空腹時又は食後（標準食）に単回投与したときのチラブルチニブの PK を評価した．血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-1 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した．空腹時投与に対する食後投与のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.74（1.40，2.17）及び 1.29（1.14，1.45）であった．本剤 320 mg を食後投与にすることで，空腹時投与に比べ血漿中チラブルチニブの曝露量が増加することが確認された．

パート B では，日本人健康成人 12 名を対象として，本剤 20 mg を食後に単独投与したときと，イトラコナゾール 200 mg（1 日 1 回 4 日間，食後）反復投与 4 日目に本剤 20 mg を食後投与したときのチラブルチニブの PK を評価した．血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した．イトラコナゾール非併用時に対するイトラコナゾール併用時のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.24（1.14，1.35）及び 1.49（1.39，1.59）であった．本剤をイトラコナゾールと併用することで，血漿中チラブルチニブの曝露量が増加することが確認された．

パート C では，日本人健康成人 12 名を対象として，本剤 320 mg を 1 日 1 回 5 日間食後反復投与したときに，ミダゾラム（2 mg，空腹時経口投与）の PK に与える影響を評価した．血漿中ミダゾラムの濃度推移を図 2.7.2.2-3 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に示した．本剤非併用時に対する併用時のミダゾラムの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.74（0.65，0.84）及び 0.79（0.69，0.90）であった．

図 2.7.2.2-1　日本人健康成人に本剤 320 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（国内 04 試験）



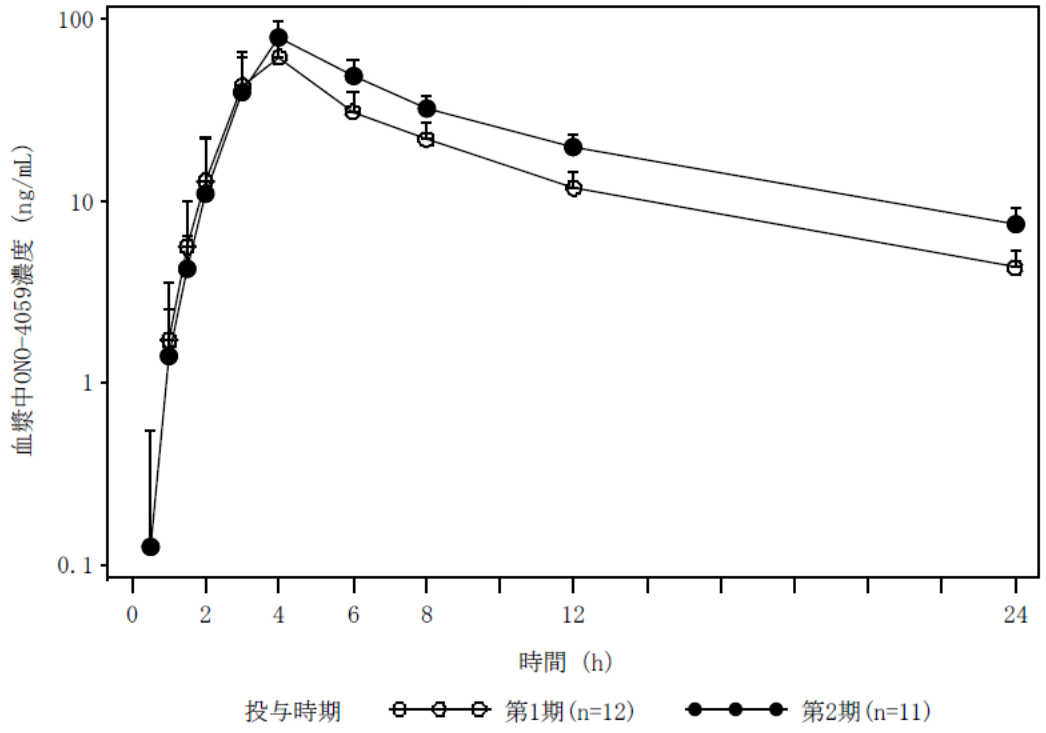
平均値+標準偏差

表 2.7.2.2-3　日本人健康成人に本剤 320 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 04 試験）

食事条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
空腹時	911 (380)	1.25 (1.00-4.00)	4620 (1520)	4900 (1460)	6.07 (2.71)	71.2 (23.0)
食後	1640 (272)	2.50 (1.00-4.00)	6110 (1230)	6160 (1240)	3.75 (0.349)	54.2 (12.3)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 12

図 2.7.2.2-2　イトラコナゾール併用及び非併用下で日本人健康成人に本剤 20 mg を食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（国内 04 試験）



平均値+標準偏差

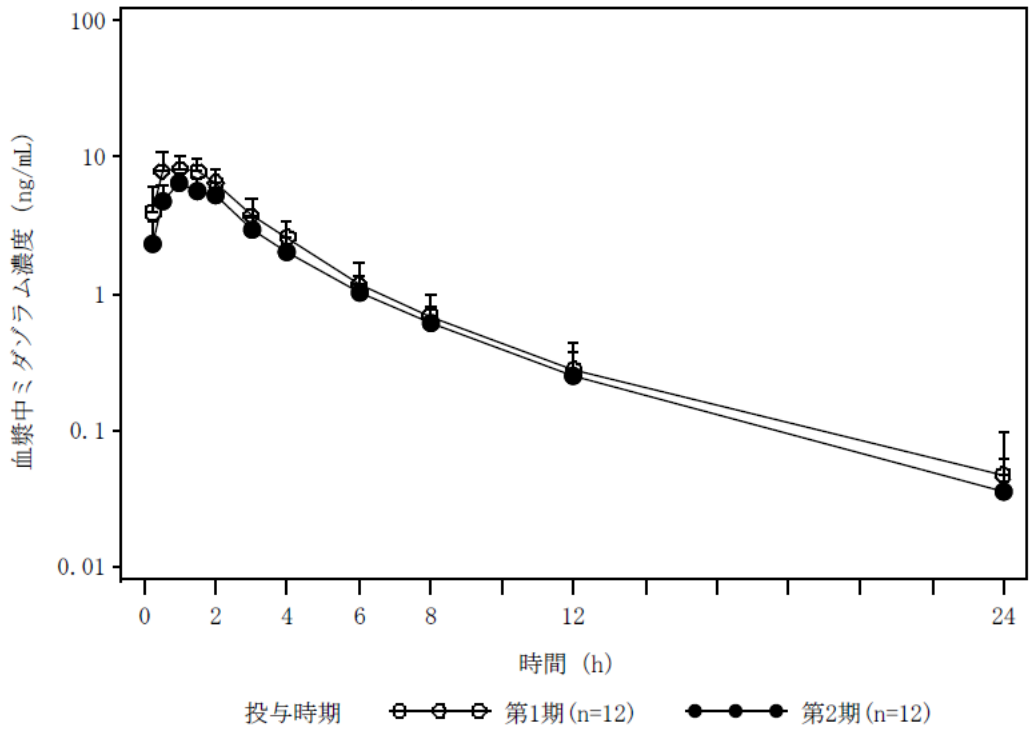
第 1 期：イトラコナゾール非併用，第 2 期：イトラコナゾール併用

表 2.7.2.2-4　イトラコナゾール併用及び非併用下で日本人健康成人に本剤 20 mg を食後単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 04 試験）

イトラコナゾール	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
非併用	66.1 (14.2)	4.00 (3.00-4.00)	382 (72.8)	425 (79.9)	6.92 (0.783)	48.5 (8.77)
併用 a)	79.4 (17.9)	4.00 (3.00-4.00)	549 (80.9)	634 (97.8)	7.82 (0.943)	32.3 (5.18)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 12，a）n = 11

図 2.7.2.2-3　本剤 320 mg 併用及び非併用下で日本人健康成人にミダゾラム 2 mg を経口投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移（国内 04 試験）



平均値+標準偏差

第 1 期：本剤非併用，第 2 期：本剤併用

表 2.7.2.2-5　本剤 320 mg 併用及び非併用下で日本人健康成人にミダゾラム 2 mg を経口投与したときの血漿中ミダゾラムの PK パラメータ（国内 04 試験）

チラブルチニブ	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
非併用	8.91 (2.12)	1.00 (0.500-2.00)	30.3 (8.72)	30.7 (8.97)	3.88 (1.13)	70.2 (20.7)
併用	6.51 (1.13)	1.00 (0.500-2.00)	23.5 (5.29)	23.8 (5.29)	3.72 (0.867)	87.6 (18.0)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 12

2.7.2.2.2.2　健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（海外 1765 試験）

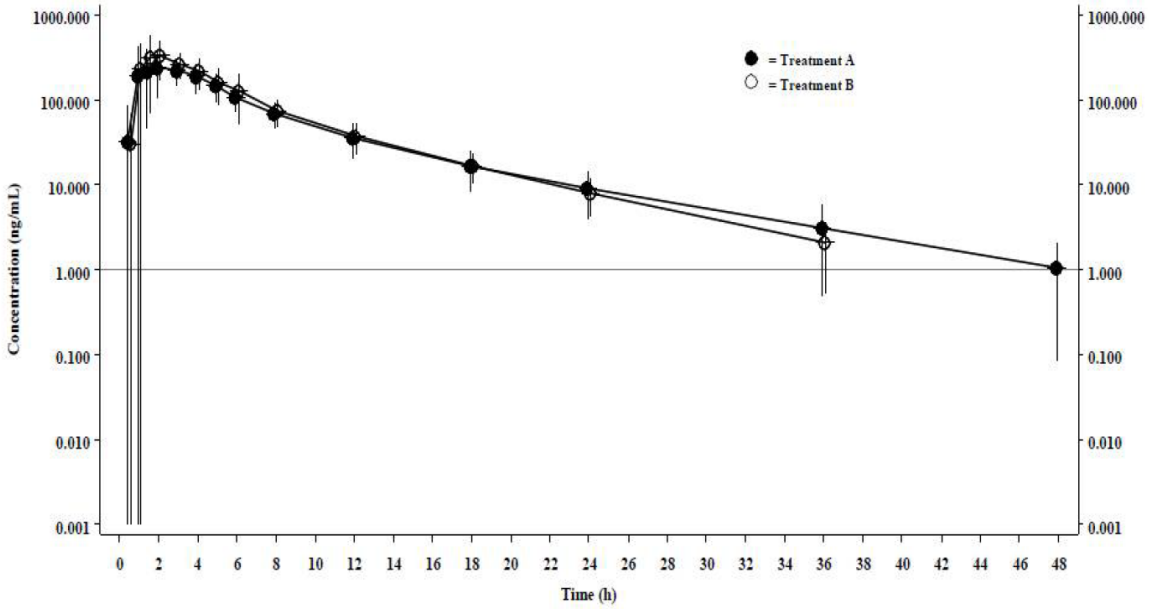
［5.3.3.4-1］

海外 1765 試験では，リファンピシンの併用がチラブルチニブの PK に与える影響を評価した．非日本人健康成人 15 名を対象として，異なる条件で本剤 100 mg を 3 回投与した．本剤を単独投与した後，休薬期間を設けてリファンピシン 600 mg と本剤を併用投与した．その後再度休薬期間を設け，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し，リファンピシン反復投与開始から 8 日目に本剤のみ投与した．

OATP1B1/1B3 阻害剤としてリファンピシン 600 mg（単回投与）を本剤 100 mg と併用したとき，及び本剤 100 mg を単独投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-4 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した．本剤単独投与に対するリファンピシン併用時のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.2978（1.1144，1.5113）及び 1.1115（1.0146，1.2177）であった．単回投与のリファンピシンとの併用により，血漿中チラブルチニブの曝露量は増加傾向を示したものの，AUCinf においては幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 に含まれており，チラブルチニブと OATP1B1/1B3 阻害剤の併用に注意の必要はないと考えられた．

CYP3A4 及び P-gp 誘導剤としてリファンピシン 600 mg を反復投与後に本剤 100 mg を投与したとき，及び本剤 100 mg を単独投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-5 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した．本剤単独投与に対するリファンピシンを反復投与後に本剤を投与したときのチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.3036（0.2597，0.3550）及び 0.2920（0.2659，0.3206）であった．リファンピシン反復投与後に本剤を投与することで，単独投与したときに比べ血漿中チラブルチニブの曝露量は減少した．一方，リファンピシン反復投与はチラブルチニブの半減期に影響を及ぼしていないことから，リファンピシンを反復投与後のチラブルチニブの曝露量の減少は，主に小腸における CYP3A4 及び P-gp の誘導を介しているものと考えられた．

図 2.7.2.2-4　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシンと併用投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1765 試験）



Treatment A：リファンピシン非併用，Treatment B：リファンピシン併用，n = 15

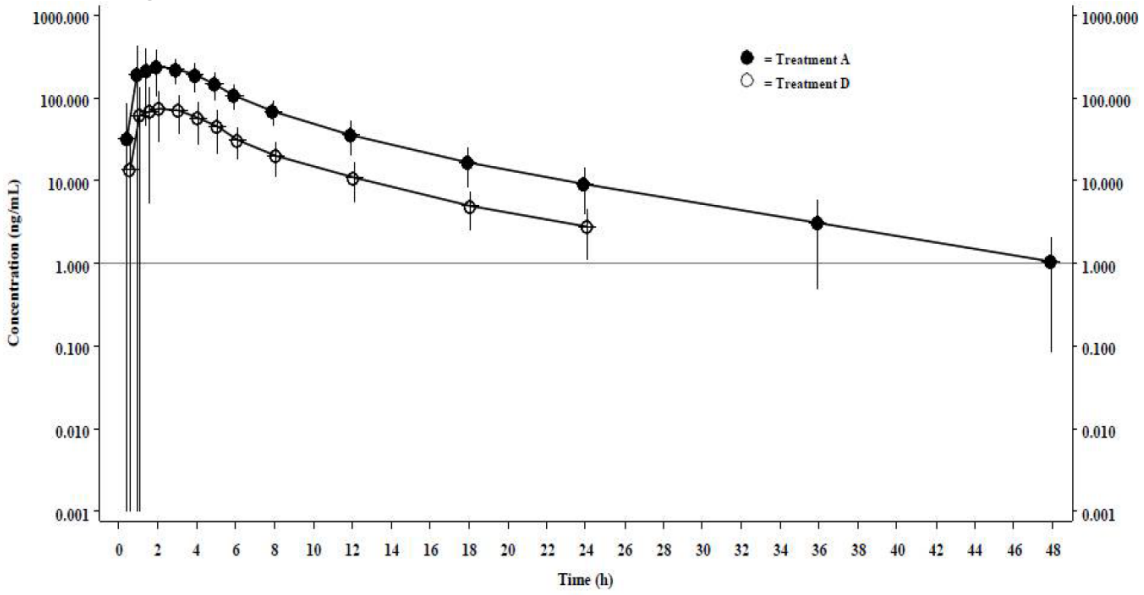
平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-6　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシンと併用投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1765 試験）

リファンピシン	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
非併用	323.4 (189.27)	2.00 (1.00-4.00)	1710.6 (459.03)	1729.3 (464.06)	7.24 (1.391)	61.8617 (16.49007)
併用	412.3 (206.69)	2.00 (1.00-4.00)	1932.3 (628.70)	1950.0 (627.72)	6.01 (1.354)	56.4431 (17.89843)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 15

図 2.7.2.2-5　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシン反復投与後に本剤 100 mg を投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1765 試験）



Treatment A：リファンピシン非併用，Treatment D：リファンピシン反復投与後，n =15
平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-7　非日本人健康成人に本剤 100 mg を単独投与，又はリファンピシン反復投与後に本剤 100 mg を投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1765 試験）

リファンピシン	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
非併用	323.4 (189.27)	2.00 (1.00-4.00)	1710.6 (459.03)	1729.3 (464.06)	7.24 (1.391)	61.8617 (16.49007)
反復投与後	102.7 (57.78)	2.50 (1.00-5.00)	512.8 (193.82)	531.4 (198.22)	7.46 (3.475)	214.0476 (80.89492)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 15

2.7.2.2.2.3　健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（海外 1767 試験）

［5.3.3.4-2］

海外 1767 試験では非日本人健康成人において，カプセル剤（以下，CAP-A 製剤）に対する原薬含有率が低い錠剤（[redacted]%w/w，以下，TAB-A 製剤）及び高い錠剤（[redacted]%w/w，以下，TAB-B 製剤）の相対的 BA を評価するとともに，高脂肪食及びオメプラゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．

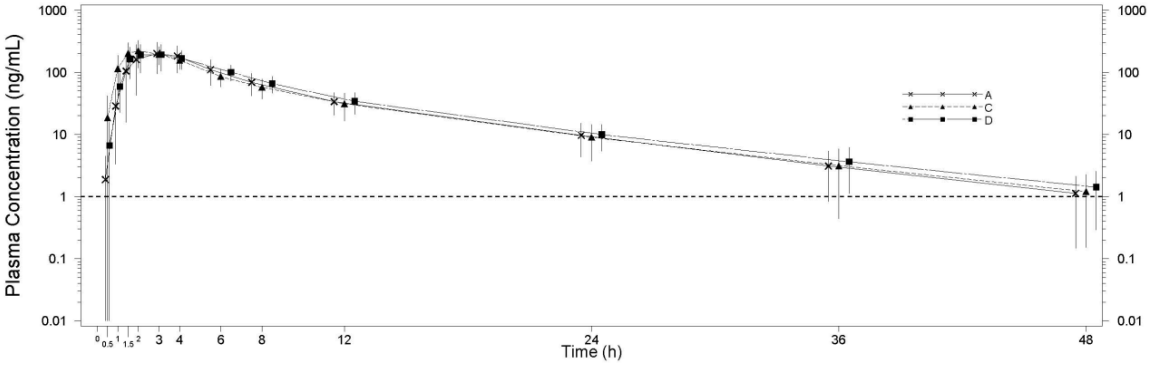
コホート 1 では，非日本人健康成人 16 名を対象として，CAP-A 製剤，TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK を評価した．血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-6 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した．CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤の血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.0133（0.9319，1.1017）及び 0.9999（0.9628，1.0383）であった．また，CAP-A 製剤に対する TAB-B 製剤の血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.9190（0.8452，0.9992）及び 1.0269（0.9889，1.0664）であった．CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤いずれの幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間も同等性の基準（0.80 から 1.25）に含まれており，CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤のチラブルチニブの BA に差はないと考えられた．

コホート 2 及びコホート 4 では，製剤ごとに 12 名ずつ，計 36 名の非日本人健康成人を対象として，CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg を，TAB-A 製剤又は TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時及び食後（高脂肪食後）に単回投与したときの血漿中チラブルチニブの PK を評価した．各製剤における血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-7 から図 2.7.2.2-9 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-9 に示した．空腹時投与に対する食後投与のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，CAP-A 製剤 75 mg においてそれぞれ 0.6330（0.4234，0.9462）及び 0.8934（0.6510，1.2261），TAB-A 製剤 100 mg においてそれぞれ 1.1922（1.0218，1.3909）及び 1.1279（1.0734，1.1851），及び TAB-B 製剤 100 mg においてそれぞれ 1.3800（1.1772，1.6177）及び 1.1119（1.0188，1.2136）であった．

コホート 3 では，製剤ごとに 12 名ずつ，計 24 名の非日本人健康成人を対象として，CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg 若しくは TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に単回投与したとき，オメプラゾール（20 mg）の併用が血漿中チラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．各製剤における血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した．オメプラゾール非併用時に対するオメプラゾール併用時のチラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は，

CAP-A 製剤においてそれぞれ 0.8018（0.6866，0.9362）及び 1.0567（1.0165，1.0984），及び TAB-A 製剤においてそれぞれ 0.9154（0.7536，1.1120）及び 1.0459（0.9873，1.1080）であった．オメプラゾールとの併用により，血漿中チラブルチニブの Cmax はわずかに減少したものの，AUC の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80 から 1.25 の範囲内であったことから，オメプラゾールの併用は，血漿中チラブルチニブの PK に臨床的に意味のある影響は与えないと考えられた.

図 2.7.2.2-6　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



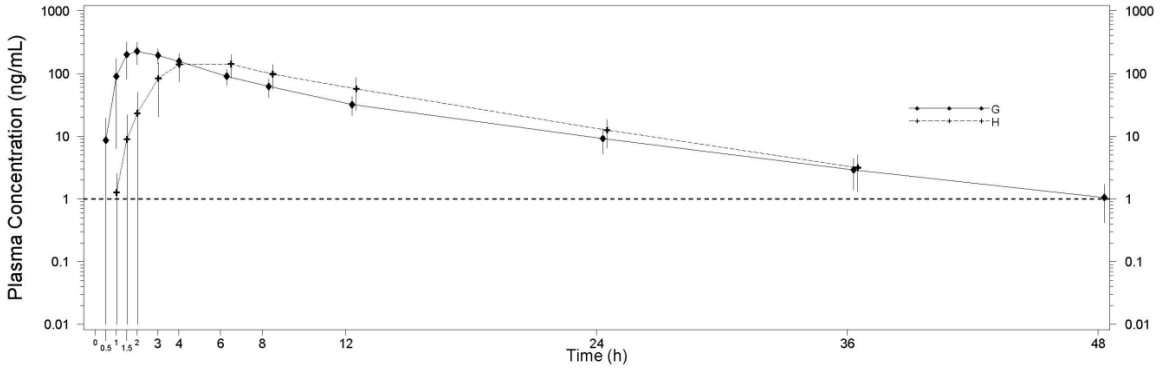
A：CAP-A 製剤 100 mg，C：TAB-A 製剤 100 mg，D：TAB-B 錠剤 100 mg，n = 16
平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-8　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
CAP-A 製剤	239.7 (95.23)	3.00 (2.00-6.00)	1446.1 (474.21)	1468.1 (474.74)	6.84 (1.379)	75.4601 (25.90112)
TAB-A 製剤	239.6 (95.18)	2.00 (1.00-4.00)	1447.6 (486.33)	1470.0 (489.05)	7.17 (1.622)	75.3870 (25.60744)
TAB-B 製剤	214.1 (71.60)	2.50 (2.00-6.00)	1477.5 (466.15)	1503.6 (470.07)	7.44 (2.068)	72.9629 (23.66333)

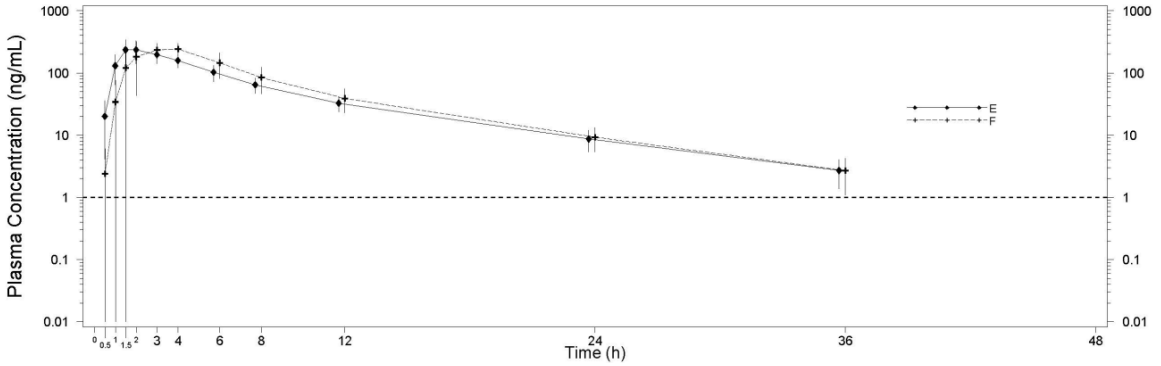
平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 16

図 2.7.2.2-7　非日本人健康成人に CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



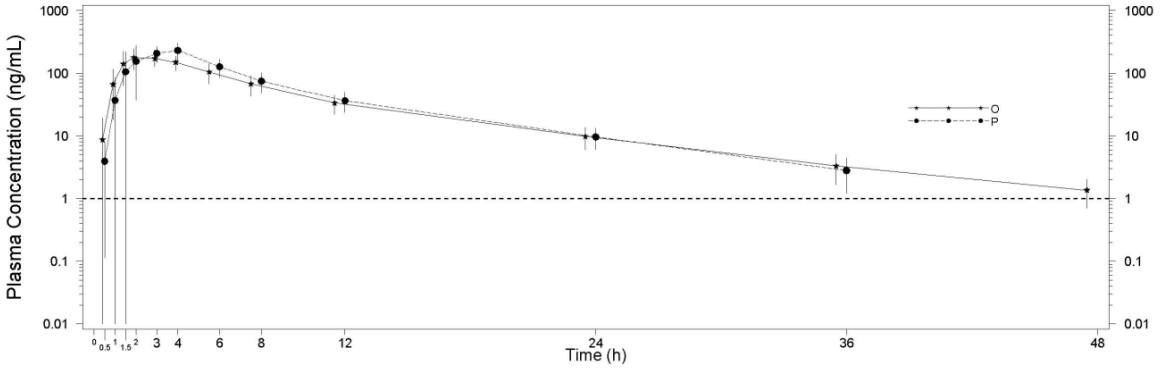
G：空腹時投与，H：食後投与，n = 12，平均値±標準偏差

図 2.7.2.2-8　非日本人健康成人に TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



E：空腹時投与，F：食後投与，n = 12，平均値±標準偏差

図 2.7.2.2-9　非日本人健康成人に TAB-B 製剤を用いて本剤 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



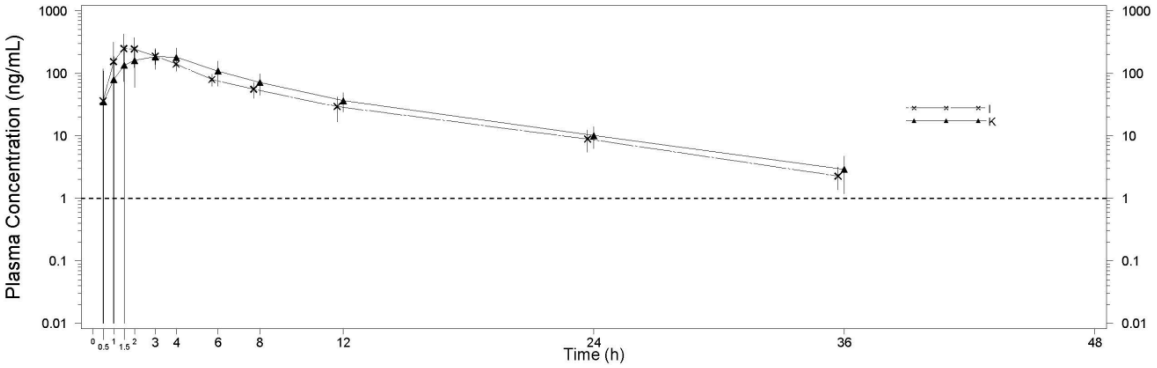
O：空腹時投与，P：食後投与，n = 12，平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-9　非日本人健康成人に CAP-A 製剤，TAB-A 製剤又は TAB-B 製剤を用いて本剤 75 mg 又は 100 mg を空腹時及び食後に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験）

	食事条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
75 mg CAP-A	空腹	238.3 (94.02)	2.00 (1.50-3.00)	1460.8 (439.30)	1477.0 (442.29)	7.00 (0.923)	55.4285 (17.55369)
	食後	165.0 (56.35)	5.00 (3.00-6.00)	1434.4 (523.66)	1454.7 (522.93)	5.93 (0.868)	88.1598 (131.94376)
100 mg TAB-A	空腹	260.4 (95.57)	1.50 (1.50-6.00)	1541.6 (340.91)	1558.8 (341.24)	6.86 (1.241)	68.0297 (20.12611)
	食後	299.8 (68.75)	3.00 (2.00-6.00)	1734.0 (361.92)	1748.9 (360.93)	6.39 (1.329)	59.7701 (14.17586)
100 mg TAB-B	空腹	202.4 (49.74)	2.50 (1.50-6.00)	1428.2 (326.25)	1445.4 (326.09)	7.44 (1.422)	72.8529 (18.27781)
	食後	278.7 (73.67)	4.00 (1.50-4.00)	1586.7 (342.55)	1603.1 (345.05)	6.56 (0.989)	65.3141 (15.27055)

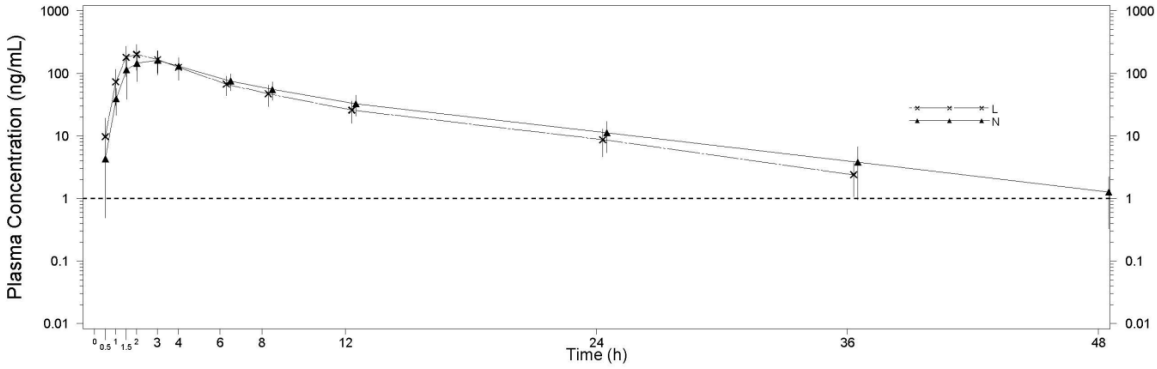
平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 12

図 2.7.2.2-10　非日本人健康成人に TAB-A 製剤を用いて本剤 100 mg をオメプラゾール併用及び非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



I：オメプラゾール非併用，K：オメプラゾール併用，n = 12，平均値±標準偏差

図 2.7.2.2-11　非日本人健康成人に CAP-A 製剤を用いて本剤 75 mg をオメプラゾール併用及び非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1767 試験）



L：オメプラゾール非併用，N：オメプラゾール併用，n = 12，平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-10　非日本人健康成人に CAP-A 製剤で本剤 75 mg 又は TAB-A 製剤で本剤 100 mg をオメプラゾール併用又は非併用下で空腹時に投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（海外 1767 試験）

	オメプラゾール	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
75 mg CAP-A	非併用	209.2 (89.95)	2.00 (1.50-4.00)	1204.9 (451.29)	1223.9 (450.77)	6.92 (0.887)	69.1064 (24.78357)
	併用	170.1 (69.34)	2.50 (1.50-4.00)	1259.0 (415.60)	1278.7 (421.72)	7.52 (1.187)	64.6902 (20.87742)
100 mg TAB-A	非併用	279.1 (150.68)	1.75 (1.50-3.00)	1440.2 (455.95)	1456.6 (456.81)	6.65 (0.992)	74.8663 (23.14412)
	併用	245.1 (107.03)	3.00 (1.50-4.00)	1509.6 (475.60)	1526.9 (477.63)	6.61 (1.065)	71.9749 (24.57533)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 12

2.7.2.2.2.4　　マスバランス試験（海外 1768 試験）

［5.3.3.1-1］

海外 1768 試験では非日本人健康成人 8 名を対象に，^{14}C-チラブルチニブ 0.80 mg（約 100 μCi）を含むチラブルチニブ 75 mg を単回経口投与したときのマスバランス，血漿中の未変化体プロファイル，並びに，血漿，尿，及び糞中の代謝物プロファイルを評価した．

・ マスバランス

投与後 360 時間までの放射能の回収率の平均値（標準偏差）は 94.24（5.09）％であり，糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 52.19（5.79）及び 42.05（4.06）％であった．投与後 96 時間まで未変化体の尿中排泄は確認されず，糞中排泄率は 1.49（1.01）％とわずかであった．

・ 血漿中の未変化体プロファイル

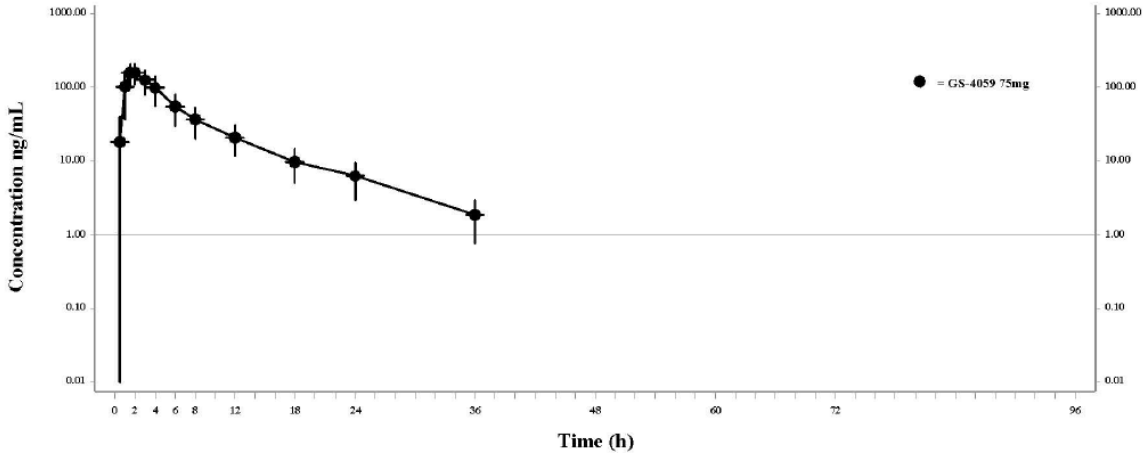
^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を単回経口投与したときの，血漿中チラブルチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-12 に示した．また，血漿中チラブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に示した．

・ 血漿，尿，及び糞中の代謝物プロファイル

^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を単回経口投与したときの，血漿，尿及び糞中の代謝物組成を表 2.7.2.2-12 から表 2.7.2.2-14 に，チラブルチニブの推定代謝経路を図 2.7.2.2-13 に示した．血漿中の主代謝物（放射能の総曝露に対する割合，代謝物番号）は，水酸化体の硫酸抱合体（33.1%，M33），水酸化体のグルクロン酸抱合体（28.6%，M12），未変化体（17.3%），システイン-グリシン抱合体（8.87%，M21），及び水付加還元体（3.63%，M35）であった．尿中の主代謝物（投与放射能に対する排泄率，代謝物番号）は，水酸化体の硫酸抱合体（16.3%，M33），システイン抱合体（8.33%，M26），及び水酸化体のグルクロン酸抱合体（4.94%，M12）であった．糞中の主代謝物（投与放射能に対する排泄率，代謝物番号）は，水付加還元体（7.58%，M35），酸化体（7.18%，M29），テトラヒドロジオキシン体（5.17%，M13），及び水付加体（4.09%，M37）であった．

以上より，チラブルチニブは主に酸化，還元，及びグルタチオン抱合を受けて消失した．また，水酸化体の硫酸抱合体，水酸化体のグルクロン酸抱合体といった二次代謝物も認められた．

図 2.7.2.2-12　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移（海外 1768 試験）



n =8，平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-11　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときのチラブルチニブの PK パラメータ（海外 1768 試験）

Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
172.8 (52.99)	973.6 (357.70)	993.1 (363.11)	1.75 (1.00-2.00)	7.18 (1.141)

平均値（標準偏差）Tmax は中央値（最小値-最大値）
n = 8

表 2.7.2.2-12　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの血漿中代謝物組成（海外 1768 試験）

Analyte	AUC24h (ng·eq·h/g)	放射能の総曝露に対する割合 (%)
チラブルチニブ	759	17.3
M12	1254	28.6
M21	388	8.87
M33	1448	33.1
M35	159	3.63

投与から 24 時間後までにプールした血漿より算出した.
Analyte に記載された代謝物に関しては，図 2.7.2.2-13 を参照

表 2.7.2.2-13　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの尿中排泄率（海外 1768 試験）

Analyte	投与放射能に対する排泄率 (%)
M51	0.195 (0.553)
M5	1.05 (0.994)
M44	0.182 (0.516)
M7	0.206 (0.293)
M12	4.94 (2.14)
M77	0.184 (0.519)
M13	0.572 (0.581)
M26	8.33 (2.24)
M33	16.3 (6.7)
M64	0.156 (0.442)
M31	1.63 (0.584)
M66	0.478 (0.484)
M35	1.50 (1.43)
M37	0.156 (0.442)
M72	1.04 (2.93)
M81	0.171 (0.484)
M82	0.149 (0.422)

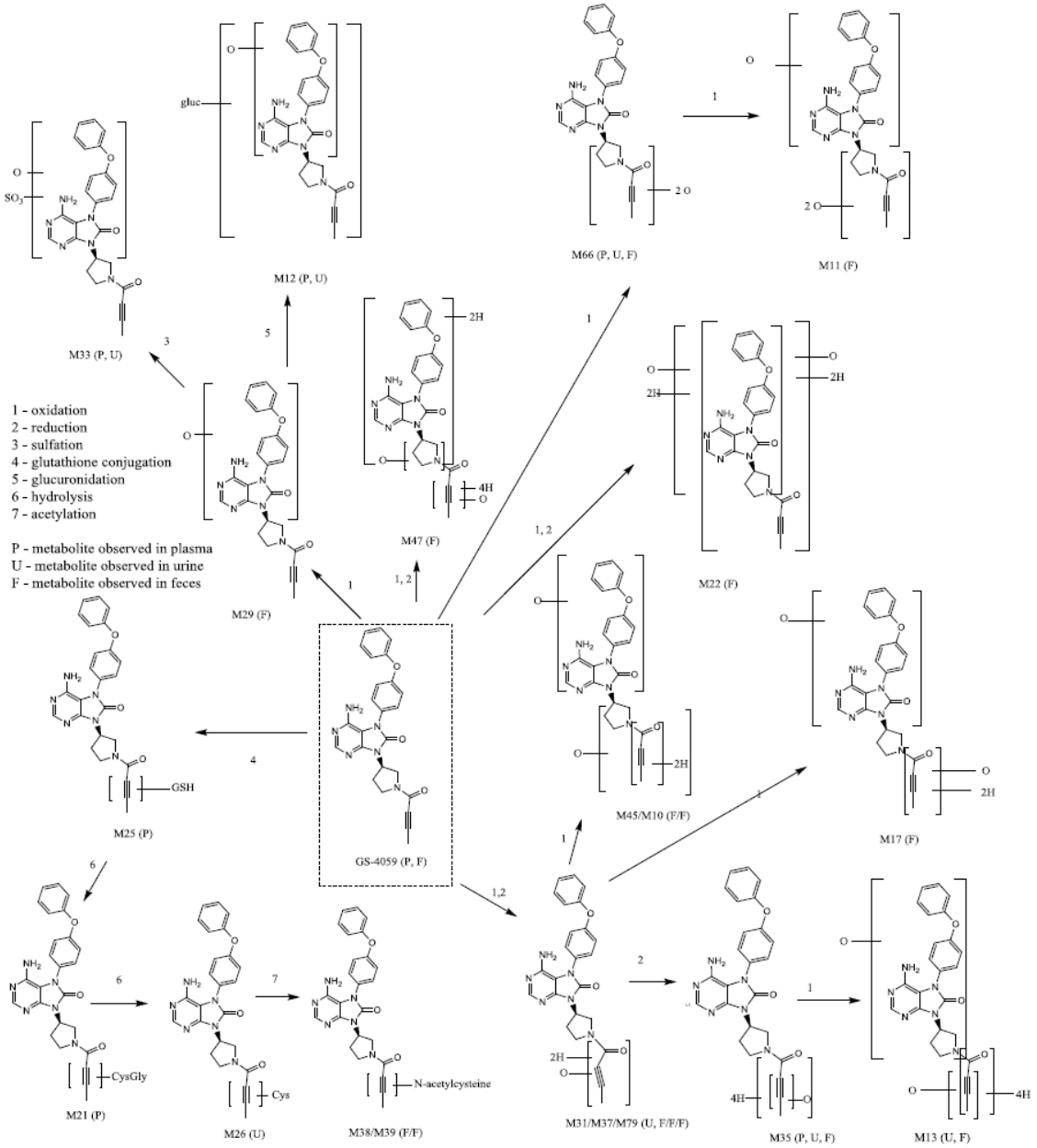
平均値（標準偏差），n = 8
投与から 96 時間後までにプールした尿より算出した.
Analyte に記載された代謝物に関しては，図 2.7.2.2-13 を参照

表 2.7.2.2-14　非日本人健康成人に ^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を経口投与したときの糞中排泄率（海外 1768 試験）

Analyte	投与放射能に対する排泄率 (%)
チラブルチニブ	1.49 (1.01)
M44	0.363 (0.271)
M50	0.417 (0.100)
M45	0.734 (0.507)
M10	0.930 (0.491)
M11	0.558 (0.606)
M13	5.17 (2.68)
M56	0.112 (0.212)
M17	1.26 (0.604)
M47	2.83 (1.89)
M59	0.208 (0.271)
M22/M78	1.03 (0.438)
M79	2.60 (0.353)
M29	7.18 (4.07)
M31	0.972 (0.256)
M66	2.91 (1.33)
M35	7.58 (3.84)
M36	0.137 (0.289)
M37	4.09 (1.37)
M38	0.665 (0.355)
M80	0.285 (0.286)
M39	1.19 (0.475)
M70	0.255 (0.242)
M75	0.717 (0.195)

平均値（標準偏差），n = 8
投与から 96 時間後までにプールした糞より算出した.
Analyte に記載された代謝物に関しては，図 2.7.2.2-13 を参照

図 2.7.2.2-13　ヒトにおけるチラブルチニブの推定代謝経路



P: 血漿，U: 尿，F: 糞で検出された代謝物

2.7.2.2.3 がん患者における薬物動態試験の要約

2.7.2.2.3.1 非日本人の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした海外第 I 相試験（海外 POE001 試験）

［5.3.3.2-1］

海外 POE001 試験では非日本人の B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK を評価した.

非日本人の B-NHL 及び CLL 患者に本剤 20～600 mg を 1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）空腹時反復経口投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16 に示した．本剤を QD で空腹時反復投与したとき，320 mg まで概ね用量比に応じて血漿中チラブルチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）が増加した．320 mg から 600 mg まで Cmax の増加は用量比よりわずかに小さかった．サイクル 1 の 28 日目では，サイクル 1 の 1 日目と比較して本剤の QD 又は BID 投与による血漿中チラブルチニブの曝露量の累積はほとんど認められなかった.

表 2.7.2.2-15　非日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（サイクル 1，1 日目）（海外 POE001 試験）

投与量 (例数)	Cmax (ng/mL)	AUC12h (ng·h/mL)	AUC24h (ng·h/mL)	Tmax (h)
20 mg QD (6)	63.7 (17.88)	252.0 (78.18)	294.1 (96.26)	2.00 (1.00, 3.00)
40 mg QD (6)	163.2 (25.25)	583.2 (81.99)	667.2 (97.55)	1.00 (1.00, 4.00)
80 mg QD (9)	260.2 (101.79)	768.5 (366.55)	850.2 (414.03)	1.17 (1.00, 2.17)
160 mg QD (11)	521.0 (206.76)	2032.5 (815.14)	2337.3 (887.29)	2.03 (1.02, 3.17)
320 mg QD (24)	870.0 (370.50)	3667.8 (1212.67)	4299.8 (1533.42)	2.07 (1.00, 4.08)
400 mg QD (3)	1261.0 (1024.01)	5537.4 (3760.57)	6835.1 (3741.84)	2.02 (2.00, 6.13)
480 mg QD (10)	1096.2 (463.30)	5279.1 (1893.41)	6702.3 (2285.46)	2.00 (0.92, 2.15)
500 mg QD (3)	1656.7 (604.51)	5627.1 (560.52)	6601.1 (428.19)	2.00 (2.00, 2.08)
600 mg QD (11)	1509.8 (594.02)	7117.6 (1940.26)	8327.5 (1965.32)	2.08 (1.00, 3.00)
240 mg BID (3)	594.0 (168.89)	2897.3 (570.98)	ND	2.00 (2.00, 2.22)
300 mg BID (3)	796.0 (71.51)	3722.6 (1287.65)	ND	2.00 (2.00, 4.00)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
ND: Not Determined

表 2.7.2.2-16　非日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（サイクル 1，28 日目）（海外 POE001 試験）

投与量 (例数)	Cmax (ng/mL)	AUC12h (ng·h/mL)	AUC24h (ng·h/mL)	Tmax (h)
20 mg QD (6)	73.4 (18.26)	284.7 (67.56)	306.4 (74.92)	1.00 (1.00, 2.00)
40 mg QD (6)	164.5 (47.22)	581.8 (244.04)	660.1 (310.95)	1.50 (1.00, 3.07)
80 mg QD (5)	241.0 (90.68)	729.1 (367.04)	762.0 (374.94)	1.08 (1.00, 2.00)
160 mg QD (10)	539.6 (141.58)	2376.5 (839.53)	2681.8 (1055.17)	2.14 (0.93, 3.02)
320 mg QD (17)	1181.6 (380.39)	5061.3 (1630.55)	5664.8 (1829.07)	2.00 (1.00, 4.00)
400 mg QD (2)	826.5 (499.92)	4807.6 (2998.13)	5259.5 (3166.57)	2.08, 3.02 [a]
480 mg QD (7)	1240.3 (516.99)	6804.9 (1905.55)	7999.8 (2006.19)	2.00 (1.97, 4.08)
500 mg QD (3)	1230.0 (285.83)	5944.8 (961.73)	6766.9 (1025.64)	2.00 (1.95, 3.00)
600 mg QD (6)	1265.2 (486.21)	7317.6 (2454.84) [b]	8442.2 (2499.22) [b]	2.58 (2.00, 4.33)
240 mg BID (3)	704.3 (254.51)	3415.5 (1296.47)	ND	1.92 (1.25, 2.00)
300 mg BID (3)	674.3 (93.78)	3297.2 (1330.00) [c]	ND	3.00 (2.07, 4.00)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
ND: Not Determined
a) 最小値，最大値，b) n = 5，c) n = 2

2.7.2.2.3.2 日本人の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験（国内 01 試験）

［5.3.3.2-2］

国内 01 試験では日本人の B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK を評価した.

日本人の B-NHL 及び CLL 患者に本剤 160，320 及び 480 mg を QD，並びに 300 mg を BID で空腹時反復経口投与したときの血漿中チラブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-17 に示した．サイクル 1，1 及び 28 日目における血漿中チラブルチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）と用量の関係をパワーモデルにより評価したところ，パワーモデルの回帰係数（β）の 95% CI がいずれも 1 を含んでいたことから，160～480 mg の用量範囲において，血漿中チラブルチニブの曝露量は概ね本剤の用量比に応じて増加するものと考えられた.

表 2.7.2.2-17　日本人 B-NHL 及び CLL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ（国内 01 試験）

用量	サイクル 1，1 日目				サイクル 1，投与 28 日目		
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC12h (ng·h/mL)	AUC24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC12h (ng·h/mL)
160 mg [a)] QD	611 (62.7)	2.85 (1.92-3.03)	2860 (480)	3290 (555)	484 (64.1)	3.00 (2.95-3.92)	2590 (179)
320 mg [a)] QD	1220 (266)	2.00 (1.83-4.08)	4960 (527)	5700 (578)	971 (394)	3.00 (1.92-4.05)	5370 (1140)
480 mg [b)] QD	1280 (440)	2.93 (2.70-3.08)	6790 (1930)	8500 (1700)	1940 (780)	3.61 (2.20-4.07)	12100 (4400)
300 mg [c)] BID	886 (311)	2.85 (1.83-11.7)	4750 (1580)	ND ND	961 (462)	2.06 (0.900-4.00)	5510 (2790)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値），ND: Not Determined
a) n = 3，b) n =4，c) 1 日目：n = 7，28 日目：n = 4

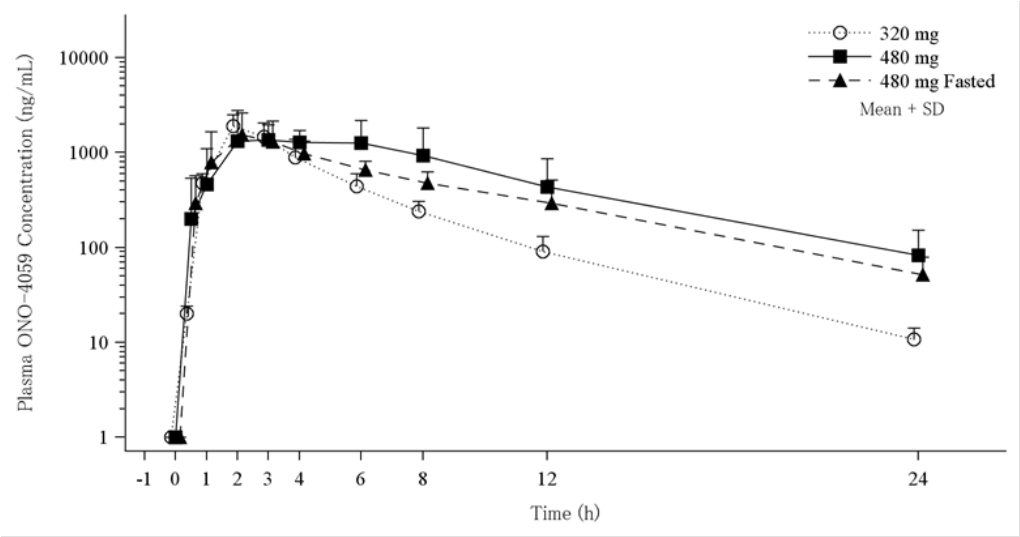
2.7.2.2.3.3 日本人 PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（国内 02 試験）

［5.3.5.2-1］

国内 02 試験では日本人の PCNSL 患者における血漿中及び脳脊髄液（以下，CSF）中チラブルチニブの PK を評価した．

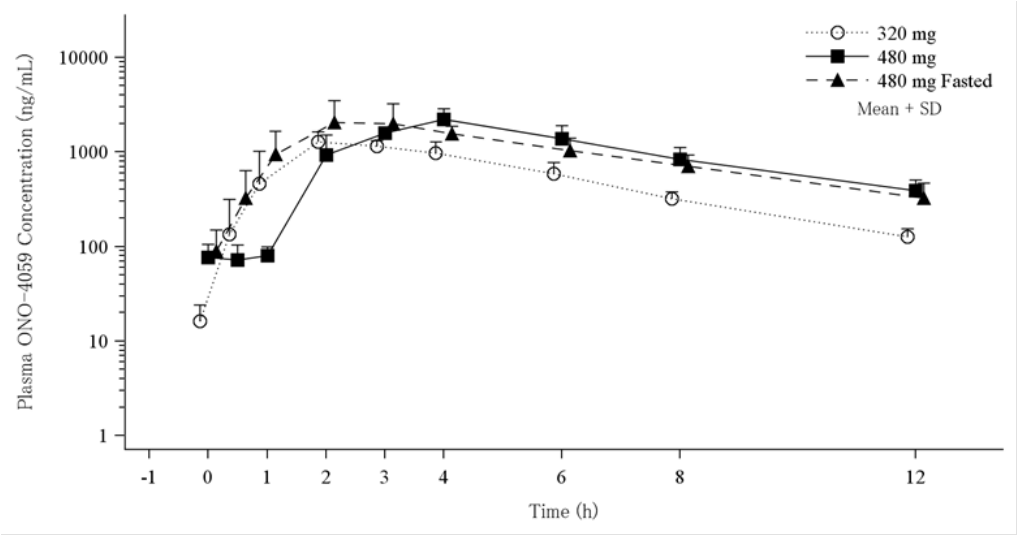
日本人の PCNSL 患者に本剤 320 mg 及び 480 mg を QD（食事制限なし）で反復経口投与したとき，並びに 480 mg を QD で空腹時反復経口投与したときの血漿中チラブルチニブの濃度推移を図 2.7.2.2-14 及び図 2.7.2.2-15 に，PK パラメータを表 2.7.2.2-18 に示した．また，本剤 320 mg 及び 480 mg を QD（食事制限なし）で反復経口投与したときの CSF 中のチラブルチニブ濃度を表 2.7.2.2-19 に示した．本剤を 480 mg QD（食事制限なし）で反復投与したとき，320 mg QD（食事制限なし）で反復経口投与したときに比べ血漿中チラブルチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は増加した．本剤投与前のトラフ時点において，CSF 中チラブルチニブ濃度は，血漿中チラブルチニブ濃度の増加に応じて増加することが確認された．また，480 mg を QD で反復投与したとき，空腹時の用法と食事制限を設けない用法において，血漿中チラブルチニブの曝露量に大きな差異は認められなかった．

図 2.7.2.2-14　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブ濃度推移（投与 1 日目）（国内 02 試験）



320 mg 及び 480 mg：n = 3，480 mg Fasted：n = 6

図 2.7.2.2-15　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブ濃度推移（投与 28 日目）（国内 02 試験）



320 mg 及び 480 mg：n = 3，480 mg Fasted：n = 5

表 2.7.2.2-18　日本人 PCNSL 患者における血漿中チラブルチニブの PK パラメータ

用量	サイクル 1，投与 1 日目			サイクル 1，投与 28 日目			
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC12h (ng·h/mL)	AUC24h (ng·h/mL)
320 mg [a)]	2070	1.92	7050	1360	1.97	6370	6870
	(310)	(1.88-3.00)	(1740)	(229)	(1.92-3.00)	(872)	(898)
480 mg [a)]	2140	1.87	13400	2270	3.92	11800	13500
	(868)	(1.08-6.03)	(6480)	(556)	(3.05-3.97)	(2980)	(3260)
480 mg	1760	2.49	9830	2690	2.87	11800	13400
空腹 [b)]	(929)	(1.93-6.20)	(2650)	(1120)	(2.05-3.98)	(3550)	(3910)

平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値-最大値）
a) n = 3，b) 1 日目：n = 6，28 日目：n = 5

表 2.7.2.2-19　日本人 PCNSL 患者における CSF 中チラブルチニブ濃度

Cohort	Descriptive Statistics	Sampling Day and Time (h) (Cycle1)			
		Day1	Day2	Day28	
		2-4 (h)	Pre	Pre	2-4 (h)
320 mg	n	2	3	3	2
	Mean (ng/mL)	133	1.77	2.19	117
	SD (ng/mL)	NC	0.612	0.476	NC
480 mg	n	3	3	3	3
	Mean (ng/mL)	158	16.3	14.0	113
	SD (ng/mL)	96.4	17.9	8.92	78.4

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 薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1 吸収

日本人の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験において，本剤を 160，320 及び 480 mg QD で空腹時反復経口投与したとき，投与後 3 から 4 時間で Cmax に到達した．160 mg から 480 mg の範囲において，血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUC は概ね用量比に応じて増加した．

2.7.2.3.1.2 分布

・ 分布容積

国内 01 試験，国内 02 試験及び海外 POE001 試験成績を用いて実施した PPK 解析の結果，チラブルチニブの定常状態時の見かけの分布容積は約 370 L と推定された．

・ 蛋白結合率及び血球移行性

In vitro でヒト血清蛋白に対するチラブルチニブの結合率は，0.5，5 及び 50 μg/mL の範囲で 90.8～92.3%であり，ヒト血清中でのチラブルチニブの主結合蛋白はアルブミンであった［2.6.5.6］．ヒト血液／血漿中濃度比は，0.71～0.83 であった［2.6.5.7］．

・ 中枢移行性

国内 02 試験において本剤 320 mg 及び 480 mg を QD（食事制限なし）で反復経口投与したとき，本剤投与前のトラフ時点において，CSF 中のチラブルチニブ濃度は，血漿中のチラブルチニブ濃度の増加に応じて増加することが確認された．

2.7.2.3.1.3 代謝

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた検討及びヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種の特異的阻害剤を用いた検討［2.6.5.10.2，2.6.5.10.3］より，チラブルチニブの代謝には主に CYP3A4 が，一部 CYP2D6 が関与すると考えられた．

健康成人を対象としたマスバランス試験（海外 1768 試験）において，^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物を評価した結果，チラブルチニブは主に酸化，還元，及びグルタチオン抱合を受けて広範に代謝されることが確認された．

PBPK モデル解析の結果，チラブルチニブの肝代謝における CYP3A4 の寄与は約 40%と推定された．

2.7.2.3.1.4 排泄

健康成人を対象としたマスバランス試験（海外 1768 試験）において，^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75 mg を単回経口投与したとき，糞中及び尿中の放射能の回収率の平均値（標準偏差）は，それぞれ 52.19（5.79）及び 42.05（4.06）％であった．未変化体は，尿中では確認されず，糞中において確認されたものの回収率として 1.49（1.01）％とわずかであった．

2.7.2.3.2 生理学的薬物速度論モデル

［5.3.2.2-1］

チラブルチニブの PBPK モデルの構築には，チラブルチニブの物性及び *in vitro* データに加え，日本人 B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験，及び日本人健康成人において食事又はイトラコナゾールがチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した国内 04 試験成績を用いた．また，PBPK モデルの検証には，日本人 PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験，非日本人健康成人において食事がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した海外 1767 試験，及びリファンピシンの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した海外 1765 試験成績を用いた．

上記の過程で検証されたチラブルチニブの PBPK モデルを用いて，臨床で未実施の CYP3A 阻害剤及び誘導剤の併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響，肝機能障害及び腎機能障害がチラブルチニブの PK に及ぼす影響，チラブルチニブが P-gp，OATP1B 及び MATE1 の典型基質の PK に及ぼす影響を予測した．

構築したチラブルチニブの PBPK モデルは，日本人 B-NHL 及び CLL 患者に本剤 160～480 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び日本人 PCNSL 患者に本剤 480 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度推移を概ね予測できた．また，日本人健康成人又は非日本人健康成人に本剤 320 mg 又は 100 mg を単回経口投与したときの食事の影響，イトラコナゾール及びリファンピシンの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を概ね予測できることを確認した．本 PBPK モデルに基づく解析及び海外 1768 試験成績に基づくと，チラブルチニブは主に肝代謝により消失し，主代謝酵素の CYP3A4 の寄与は約 40％と推定された．このチラブルチニブの PBPK モデルを用いて，他の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン，クラリスロマイシン，ジルチアゼム）の併用がチラブルチニブの PK に与える影響を予測したとき，チラブルチニブの AUCR は 1.48～1.58 と推定された．また，CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン，エフェビレンツ）の併用がチラブルチニブの PK に与える影響を予測したとき，チラブルチニブの AUCR は 0.46～0.48 と推定された．ポピュレーションの違いがチラブルチ

ニブの PK に与える影響を予測したとき，がん患者，日本人，及び軽度肝機能障害患者の AUC は同程度と推定された．中等度及び重度の肝機能障害患者の AUC は，がん患者の AUC と比較して約 50%高いと推定された．中等度及び重度の腎機能障害患者の AUC は，がん患者の AUC と比較して，約 25%高い程度と推定された．チラブルチニブの P-gp，OATP1B1 及び MATE1 に対する阻害作用を介した DDI を予測したとき，それぞれの典型基質であるジゴキシン，プラバスタチン，メトホルミンの AUCR はいずれも 1.25 未満であり，臨床においてチラブルチニブは P-gp，OATP1B1 及び MATE1 基質に影響を及ぼさないと考えられた．

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

［5.3.5.3-1］

PCNSL 患者におけるチラブルチニブの PK パラメータを推定するとともに，PK に影響を及ぼす要因を探索することを目的に，非線形混合効果モデルにより PPK 解析を実施した（使用したソフトウェア：NONMEM Version 7.3）．PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験に加え，再発及び難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験及び海外 POE001 試験より得られたデータ（解析対象：130 名，2386 時点）に基づき，チラブルチニブの PPK 解析を実施した．解析対象における本剤の用量の範囲は，20～600 mg であった．

チラブルチニブの PK プロファイルは，1 次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルで表現した．表 2.7.2.3-1 に示した因子について，変数増減法に基づき共変量の組み込みを検討した結果，最終モデルでは，見かけのクリアランス（以下，CL/F）及び中心コンパートメントの分布容積（以下，V2/F）に対しては体重が，吸収速度定数（以下，ka）には投与量が有意な共変量として組み込まれた．最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示した．

モデルに組み込まれた体重が各パラメータに及ぼす影響を表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示した．体重が CL/F へ及ぼす影響について，体重 69.0 kg の被験者（解析に使用した集団における中央値）と比較して 44.1 kg の被験者（解析に使用した集団における 5%値）の CL/F は 31.4%低値，91.9 kg の被験者（解析に使用した集団における 95%値）の CL/F は 27.3%高値と推定された．この変動は概ね CL/F の個体間変動（29.6%）と同程度であった．V2/F へ及ぼす影響について，体重 69.0 kg の被験者と比較して 44.1 kg の被験者の V2/F は 34.8%低値，91.9 kg の被験者の V2/F は 31.5%高値と推定された．この変動も概ね V2/F の個体間変動（40.1%）と同程度であった．

以上より，体重が CL/F 及び V2/F に及ぼす影響は，最終モデルにおける共変量で説明できない両パラメータのばらつき（個体間変動）と同程度であったことから，体重は臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.3-1　評価した共変量候補一覧

共変量候補	影響を検討したパラメータ	変数の取扱い
体重	CL/F，V2/F	連続変数
年齢	CL/F	連続変数
推定糸球体濾過量（eGFR）a)	CL/F，V2/F	連続変数
投与量	CL/F，ka	連続変数
性別	CL/F，V2/F	カテゴリカル変数
日本人又は非日本人の別	CL/F，V2/F	カテゴリカル変数
肝機能障害 b)	CL/F	カテゴリカル変数
ECOG Performance Status c)	CL/F	カテゴリカル変数
がん腫 d)	CL/F	カテゴリカル変数
CYP3A4 阻害剤 4) の併用の有無	CL/F	カテゴリカル変数
P-gp 阻害剤 4) の併用の有無	CL/F	カテゴリカル変数

a)：MDRD 式 5) により算出
b)：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group 基準 6) による重症度分類に基づく，正常又は肝機能障害
c)：国内 02 試験は Karnofsky Performance Status を ECOG Performance Status へ変換した 7)
d)：B-NHL，CLL 及び PCNSL

表 2.7.2.3-2　チラブルチニブの PPK パラメータ推定値（最終モデル）

Parameter	Estimate	RSE（%）	Shrinkage（%）
ka（h^{-1}）	1.00	11.8	-
V2/F（L）	259	4.4	-
CL/F（L/h）	63.3	3.0	-
V3/F（L）	114	13.7	-
Q（L/h）	15.7	13.5	-
ALAG（h）	0.429	0.7	-
CL_{BW}	0.841	14.7	-
ka_{DOSE}	-0.397	26.7	-
$V2_{BW}$	0.956	18.5	-
$Omega_{ka}$	0.967	7.3	10.0
$Omega_{V2}$	0.401	11.5	19.2
Corr(V2,CL)	0.403	19.9	-
$Omega_{CL}$	0.296	7.3	3.7
Proportional Error	0.407	3.0	-
Absolute Error（ng/mL）	0.950	21.8	-

ka（h^{-1}） $= 1.00 \times (DOSE/480)^{-0.397}$
CL/F（L/h） $= 63.3 \times (BW/69.0)^{0.841}$
V2/F（L） $= 259 \times (BW/69.0)^{0.956}$
ka：吸収速度定数，V2/F：中心コンパートメントの分布容積，CL/F：見かけのクリアランス，V3/F：末梢コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，ALAG：吸収のラグタイム，
CL_{BW}：CL/F に対する体重の影響，ka_{DOSE}：ka に対する投与量の影響，$V2_{BW}$：V2/F に対する体重の影響，
$Omega_{ka}$：ka の個体間標準誤差，$Omega_{V2}$：V2/F の個体間標準誤差，Corr(V2,CL)：V2/F 及び CL/F の個体間変動間の相関，$Omega_{CL}$：CL/F の個体間標準誤差
Proportional Error：比例誤差，Absolute Error：絶対誤差
RSE：相対標準誤差（標準誤差／パラメータ推定値×100）

表 2.7.2.3-3　体重が CL/F に及ぼす影響

Body weight (kg)	CL/F (L/h)	Covariate effect (% Reference value)	IIV for CL/F (%)
44.1[a)]	43.4	-31.4	29.6
69.0[b)]	63.3	0.0	
91.9[c)]	80.6	27.3	

Covariate effect (%): (CL/F of subject / CL/F of reference subject)*100-100
Reference subject: body weight=69.0 kg
a)：解析対象集団の 5%点
b)：解析対象集団の中央値
c)：解析対象集団の 95%点
IIV for CL/F：最終モデルにおける CL/F の個体間変動の推定値

表 2.7.2.3-4　体重が V2/F に及ぼす影響

Body weight (kg)	V2/F (L)	Covariate effect (% Reference value)	IIV for V2/F (%)
44.1[a)]	169	-34.8	40.1
69.0[b)]	259	0.0	
91.9[c)]	341	31.5	

Covariate effect (%): (V2/F of subject / V2/F of reference subject)*100-100
Reference subject: body weight = 69.0 kg
a)：解析対象集団の 5%点
b)：解析対象集団の中央値
c)：解析対象集団の 95%点
IIV for V2/F：最終モデルにおける V2/F の個体間変動の推定値

2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 人種

日本人及び非日本人のB-NHL及びCLL患者におけるチラブルチニブ投与1日目及び28日目の血漿中チラブルチニブの曝露量を表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示した．曝露量（Cmax及びAUC）の平均値は，投与1日目において非日本人患者と比べ日本人患者で少し高い傾向が認められた．しかしながら，投与 28 日目では，日本人患者で個体間のばらつきが大きかった 480 mg 投与時を除き，日本人と非日本人の曝露量に大きな違いは認められなかった．

また，日本人PCNSL患者を対象とした国内02試験，日本人及び非日本人の再発及び難治性のB-NHL及びCLL患者を対象とした国内01試験及び海外POE001試験より得られた血漿中チラブルチニブ濃度を用いて実施したPPK解析の結果，日本人と非日本人の別はCL/F及びV2/Fに対する有意な共変量として選択されなかった．

以上のことから，日本人患者と非日本人患者における血漿中チラブルチニブの PK に大きな差異はないと考えられた．

表 2.7.2.3-5 日本人及び非日本人のB-NHL及びCLL患者における投与1日目の血漿中チラブルチニブの曝露量

用量	日本人患者			非日本人患者		
	n	Cmax (ng/mL)	AUC24h (ng·h/mL)	n	Cmax (ng/mL)	AUC24h (ng·h/mL)
160 mg QD	3	611 (62.7)	3290 (555)	11	521.0 (206.76)	2337.3 (887.29)
320 mg QD	3	1220 (266)	5700 (578)	24	870.0 (370.50)	4299.8 (1533.42)
480 mg QD	4	1280 (440)	8500 (1700)	10	1096.2 (463.30)	6702.3 (2285.46)

平均値（標準偏差）
日本人患者：国内01試験，非日本人患者：海外POE001試験

表 2.7.2.3-6 日本人及び非日本人のB-NHL及びCLL患者における投与28日目の血漿中チラブルチニブの曝露量

用量	日本人患者			非日本人患者		
	n	Cmax (ng/mL)	AUC12h (ng·h/mL)	n	Cmax (ng/mL)	AUC12h (ng·h/mL)
160 mg QD	3	484 (64.1)	2590 (179)	10	539.6 (141.58)	2376.5 (839.53)
320 mg QD	3	971 (394)	5370 (1140)	17	1181.6 (380.39)	5061.3 (1630.55)
480 mg QD	4	1940 (780)	12100 (4400)	7	1240.3 (516.99)	6804.9 (1905.55)

平均値（標準偏差）
日本人患者：国内01試験，非日本人患者：海外POE001試験

2.7.2.3.4.2 肝機能障害

中等度以上の肝機能障害患者を対象とした臨床試験によるチラブルチニブの PK 評価は実施していない.

PPK 解析において，肝機能障害を有する被験者が 19 名（NCI-ODWG 基準による重症度分類で軽度及び重度に分類される肝機能障害を有する被験者がそれぞれ 16 名及び 3 名）含まれていたものの，最終モデルにおいて肝機能障害は有意な共変量とならなかった．しかしながら，マスバランスを評価した海外 1768 試験において，^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブを経口投与したとき，投与放射能の 52%は糞中に 42%は尿中に排泄され，糞及び尿中に未変化体はほとんど存在しないことが確認されており，チラブルチニブは肝臓で代謝されて消失すると考えられることから，肝機能障害を有するがん患者の服薬には注意が必要であると考えられた.

2.7.2.3.4.3 腎機能障害

中等度以上の腎機能障害患者を対象とした臨床試験によるチラブルチニブの PK 評価は実施していない.

しかしながら，海外 1768 試験において，チラブルチニブ未変化体の尿中への排泄が確認されなかったこと，また，PPK 解析において腎機能パラメータが有意な共変量として選択されなかったことから，腎機能低下に伴う用量調整を実施する必要はないと考えられた.

2.7.2.3.4.4 食事の影響

日本人健康成人を対象とした国内 04 試験において，チラブルチニブの PK に及ぼす食事の影響を評価した．本剤 320 mg を標準食後に単回投与したとき，血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は，空腹時と比較してそれぞれ 1.74 倍及び 1.29 倍に増加し，食事の影響が認められた．国内 01 試験において，本剤 480 mg まで概ね用量比に応じて血漿中チラブルチニブの曝露量が増加することが確認されており，申請用量である 480 mg においても 320 mg で確認された程度と同程度の食事による血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の増加が認められると考えられた.

このことから，本剤の服薬時の食事条件として，国内 02 試験で PCNSL 患者における本剤 480 mg の有効性及び安全性を評価した際に用いられた空腹時投与が推奨されると判断した［2.7.1.3.2］.

2.7.2.3.5 薬物間相互作用

2.7.2.3.5.1 チラブルチニブが受ける影響

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で，チラブルチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝された［2.6.5.10.2］．一方，ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的阻害剤を用いた検討［2.6.5.10.3］では，CYP2D6 特異的阻害剤（キニジン）はチラブルチニブの代謝を阻害しなかったことから，チラブルチニブの薬物動態における CYP2D6 の寄与は低く，CYP2D6 阻害剤の併用を注意喚起する必要はないと考えられた．一方，CYP3A4 特異的阻害剤（ケトコナゾール）はチラブルチニブの代謝を阻害したことから，臨床において CYP3A4 阻害剤及び誘導剤がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した．

日本人健康成人を対象とした国内 04 試験において，イトラコナゾールの併用がチラブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した結果，イトラコナゾール非併用時に比べ併用時の血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.24 倍及び 1.49 倍に増加した．また，海外 1765 試験において，リファンピシンを反復投与後に本剤を投与したとき，本剤を単独投与したときに比べ血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は 0.3036 倍及び 0.2920 倍に減少した．これらのことから，安全性の観点より血漿中チラブルチニブの曝露量を増加させる可能性がある CYP3A4 阻害剤，及び有効性の観点より血漿中チラブルチニブの曝露量を減少させる可能性がある CYP3A4 誘導剤との併用に注意する必要があると考えられた．さらに，リファンピシンを反復投与後に本剤を投与したとき，チラブルチニブの半減期は変化しなかったこと，また，*in vitro* 試験においてチラブルチニブは P-gp の基質と考えられたことから［2.6.5.3.2］，小腸の P-gp を介した相互作用の可能性も否定できないため，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤と同様に，P-gp 阻害剤及び誘導剤との併用にも注意する必要があると考えられた．

ヒト OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討より，チラブルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された［2.6.5.14.6］．単回投与のリファンピシンとの併用により，非併用時に比べ血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.2978 倍及び 1.1115 倍とわずかに増加したものの，AUCinf においてはリファンピシン非併用時に対する併用時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.8 から 1.25 の範囲内であった．このことから，チラブルチニブと OATP1B1/1B3 阻害剤の併用に注意の必要はないと判断した．

オメプラゾールの併用により，非併用時に比べ血漿中チラブルチニブの Cmax は 0.8018 から 0.9154 倍に減少したが，AUCinf においてはオメプラゾール非併用時に対する併用時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80 から 1.25 の範囲内であった．このことから，

本剤は胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と用量調整することなく併用が可能であると考えられた［2.7.1.3.3］.

2.7.2.3.5.2 チラブルチニブが及ぼす影響

In vitro で認められたチラブルチニブの CYP 及びトランスポーター阻害作用が臨床に与える影響を薬物間相互作用ガイドライン [1) -3)] に従い評価した結果，mechanistic static model ではチラブルチニブが CYP3A4，P-gp，OATP1B1 及び MATE1 を阻害する可能性を否定できなかった.

国内 04 試験において，本剤がミダゾラム（2 mg，経口投与）の PK に及ぼす影響を評価した結果，本剤非併用時に対して併用時のミダゾラムの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 0.74 及び 0.79 倍に減少する傾向が認められた．しかし，ミダゾラム 2 mg を経口投与したときのミダゾラムの Cmax 及び AUCinf の個体内変動はそれぞれ 28.3%及び 22.8%と報告されており [8)]，本剤併用による Cmax 及び AUCinf の減少の程度は報告されているミダゾラムの個体内変動の範囲内であったこと，また，チラブルチニブの CYP3A4 誘導作用は *in vitro* で認められていない［2.6.5.14.1］ことから，CYP3A4 基質との併用に注意喚起する必要はないと判断した．また，PBPK モデルを用いて，チラブルチニブの P-gp，OATP1B1 及び MATE1 基質に対する阻害作用を予測した結果，それぞれの典型基質であるジゴキシン，プラバスタチン及びメトホルミンの AUCR はいずれも 1.25 未満であった．したがって，臨床においてチラブルチニブは P-gp，OATP1B1 及び MATE1 基質の PK に影響を及ぼさないと考えられた.

2.7.2.3.6 血漿中濃度と QT 延長の関係

［5.3.5.3-1］

国内 01 試験及び国内 02 試験成績に基づき，各試験の血漿中チラブルチニブ濃度と投与前からの QTcF の変化量（ΔQTcF）の関連性について，線形混合効果モデル [9)] を用いた解析を実施して評価した．構築した線形混合効果モデルを用いて，本剤 480 mg 空腹時反復投与したときの血漿中チラブルチニブの最高血漿中濃度の平均値（2690 ng/mL）における ΔQTcF の推定値とその 90%信頼区間を算出した.

血漿中チラブルチニブ濃度と ΔQTcF の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析した結果，本剤 480 mg を空腹時反復投与したときの平均最高血漿中濃度における ΔQTcF の 90%信頼区間の上限は，国内 01 試験のモデルに基づくと 5.63 ms，国内 02 試験のモデルに基づくと 4.73 ms と予測され，いずれも QT/QTc 評価試験で陰性と判断する基準（10 ms）[10)] の範囲内であった．これらのことから，チラブルチニブの QT 延長リスクは低いと考えられた.

2.7.2.4 特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

1） 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日，薬生薬審発 0723 第 4 号）

2） Center for Drug Evaluation and Research (2017) In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry: Draft Guidance, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm581965.pdf>. Accessed 26 October 2017.

3） Committee for Human Medicinal Products (2012) Guideline on the Investigation of Drug Interactions, European Medicines Agency, London. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf>. Accessed 21 June 2012.

4） 厚生労働省．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）．2014 年 7 月

5） Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. Kidney Int 2011 Mar; 79(5): 555-62.

6） Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, Shibata S, LoRusso P, Yerk M, et al. Phase I Study of Vorinostat in Patients With Advanced Solid Tumors and Hepatic Dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. J Clin Oncol 2010 Oct; 28(29):4507-12.

7） Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996; 32A(7):1135-41.

8） He C, Griffies A, Liu X, Adamczyk R, Huang SP. A Pooled Analysis of Pharmacokinetic Variability Information for Common Probe Substrates Used in Drug-Drug Interaction Studies. Pharmacology. 2018;101(3-4):170-175

9） Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018 Jun; 45(3): 383-397.

10）厚生労働省．非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価．薬食審査発 1023，第 1 号.

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 治験デザイン 6
2.7.3.1.2 解析対象集団 8
2.7.3.1.3 有効性評価 9
2.7.3.1.4 解析手法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1 国内 02 試験（PCNSL 患者） 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 25
2.7.3.4.1 用法・用量（案） 25
2.7.3.4.2 用法・用量の検討 25
2.7.3.4.3 用法・用量のまとめ 27
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 27
2.7.3.6 付録 28
2.7.3.6.1 治験実施計画書で規定した基準 28
2.7.3.6.2 被験者の内訳 31
2.7.3.6.3 主な人口統計学的特性 32
2.7.3.6.4 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.7 参考文献 50

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 6
表 2.7.3.1-2 奏効期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験） 10
表 2.7.3.1-3 無病生存期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験） 11
表 2.7.3.1-4 無増悪生存期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験） 12
表 2.7.3.3-1 全奏効率と最良総合効果（中央判定）の要約（02 試験，FAS） 20
表 2.7.3.3-2 全奏効率と最良総合効果（医師判定）の要約（02 試験，FAS） 21
表 2.7.3.6-1 国内第I／II相試験（02 試験）の選択基準及び除外基準 28
表 2.7.3.6-2 チラブルチニブの投与中断・再開基準及び用量調節基準（02 試験） 30

表 2.7.3.6-3　被験者の内訳（02 試験，SAF）.....31
表 2.7.3.6-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（02 試験，ENR）.....32
表 2.7.3.6-5　疾患特性の要約（02 試験，ENR）.....33
表 2.7.3.6-6　奏効期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）.....36
表 2.7.3.6-7　奏効期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）.....36
表 2.7.3.6-8　奏効に至るまでの期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）.....37
表 2.7.3.6-9　奏効に至るまでの期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）.....37
表 2.7.3.6-10　全生存期間の要約（02 試験，FAS）.....37
表 2.7.3.6-11　無増悪生存期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）.....38
表 2.7.3.6-12　無増悪生存期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）.....39

図

図 2.7.3.6-1　奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）.....40
図 2.7.3.6-2　奏効期間（医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）.....41
図 2.7.3.6-3　標的病変における二方向積和の最良変化率の waterfall plot（中央判定）（02 試験，FAS）.....42
図 2.7.3.6-4　標的病変における二方向積和の変化率の spider plot（中央判定）（02 試験，FAS）.....43
図 2.7.3.6-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）.....44
図 2.7.3.6-6　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）.....45
図 2.7.3.6-7　無増悪生存期間（医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）.....46
図 2.7.3.6-8　全奏効率（中央判定）の forest plot（480 mg 朝食前投与）（02 試験，FAS）.....47

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	AUC from time zero to infinity	投与後無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
B-NHL	non-Hodgkin lymphoma, B-cell type	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効率
CRu	unconfirmed complete response	不確定完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ENR	Enrolled Set	—
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EORTC QLQ-BN20	EORTC Brain Cancer Module	—
EORTC QLQ-C30	EORTC core quality of life questionnaire	—
EQ-5D-3L	3-level version of the EuroQol 5 Dimensions	—
EQ-VAS	EuroQol-visual analogue scale	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCB-DLBCL	germinal center B cell-like DLBCL	胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IPCG	International PCNSL Collaborative Group	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
N.A.	not available	—
non-GCB-DLBCL	non-germinal center B cell-like DLBCL	非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	*quaque die* (once daily)	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質

用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
SAF	Safety Set	－
SD	stable disease	安定
ST	sulfamethoxazole·trimethoprim	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
TTR	time to response	奏効に至るまでの期間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3.1 背景及び概観

ONO-4059［一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）］の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する有効性は，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の結果（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）に基づき評価した．ONO-4059-02 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す．

なお，本項では，ONO-4059-02 試験の試験番号は，02 試験と表記した．

表 2.7.3.1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号 資料区分	対象	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	主要評価項目	有効性解析対象
国内試験						
第Ⅰ／Ⅱ相 02 試験 評価資料 ［5.3.5.2-1］	再発又は難治性の PCNSL 患者	安全性，忍容性，有効性，PK	多施設共同 非盲検 非対照	第Ⅰ相試験パート：320，480 mg QD（食事制限なし）を経口投与． 第Ⅱ相試験パート：第Ⅰ相試験パートで決定した用量（食事制限なし）を QD で経口投与． 480 mg 朝食前投与群：480 mg QD を空腹時（原則朝食前）に経口投与．	ORR（中央判定）	計 44 名 320 mg：20 名 480 mg：7 名 480 mg 朝食前投与群：17 名

試験番号：02 試験（ONO-4059-02 試験）．
ORR＝全奏効率，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PK＝薬物動態，QD＝1 日 1 回．

2.7.3.1.1 治験デザイン

2.7.3.1.1.1 国内 02 試験

02 試験は，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とし，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの 2 パートで構成される．

本治験は PCNSL 患者に初めてチラブルチニブを投与する試験であり，被験者の安全性を確保するため，第Ⅰ相試験パートでは，チラブルチニブを 320 mg 及び 480 mg の用量で 1 日 1 回（QD）経口投与したときの忍容性及び薬物動態を非盲検用量漸増試験で検討した．第Ⅱ相試験パートでは，第Ⅰ相試験パートで決定したチラブルチニブの用量にて，チラブルチニブの有効性及び安全性を非盲検非対照試験で検討した．また，チラブルチニブの薬物動態に与える食事の影響を考慮し，チラブルチニブを 480 mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 1 日 1 回（QD）経口投与する「朝食前投与群」を追加した．

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の選択基準を満たし，かつ被験者の除外基準に抵触せず，本治験の対象として適格と判断した患者を組み入れた．本治験の選択及び除外基準を表 2.7.3.6-1 に示した．

(1) 第Ⅰ相試験パート

第Ⅰ相試験パートは，スクリーニング期，治療期［用量制限毒性（DLT）評価期及び継続投与期］並びに後観察期で構成された．

チラブルチニブの用量は，コホート 1 を 320 mg，コホート 2 を 480 mg とし，28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回（QD）経口投与した．用法については，海外臨床薬理試験（GS-US-401-1767 試験）の結果をもとに，食事制限を設けない随時投与とした．コホート 1 より開始し，コホート 1 にて最初に登録した 3 名に DLT が発現しなかった場合，コホート 2 へ移行することとした．コホート 1 又はコホート 2 にて DLT が 3 名中 1 名に発現した場合は，同コホートに 3 名を追加登録することとした．また，DLT が 3 名中 2 名以上（又は被験者追加後の 3 名中 1 名以上）に発現した場合は当該コホートを中断することとした．コホート 2 の用量で忍容性が認められなかった場合，コホート 1 の用量を最大耐量（MTD）とすることとした．コホート 2 にて最初に登録した 3 名に DLT が発現しなかった場合（又は被験者追加後の 3 名において発現しなかった場合）は，480 mg までの用量で忍容性ありと判断することとした．DLT 評価期はサイクル 1（28 日間）とした．なお，DLT が発現しなかった被験者及び治験責任医師又は治験分担医師が継続投与期に移行可能と判断した被験者は，DLT 評価期終了後，同一の用量で継続投与期に移行できることとした．

(2) 第Ⅱ相試験パート

第Ⅰ相試験パートにて，コホート 2 の 480 mg まで忍容性ありと判断された場合，第Ⅰ相試験パートを終了し，コホート 2 の用量 480 mg を第Ⅱ相試験パートの用量として第Ⅱ相試験パートを開始することとした．コホート 2 の用量で忍容性が認められず，コホート 1 の用量 320 mg が MTD の場合，コホート 1 の用量を第Ⅱ相試験パートの用量とすることとした．

第Ⅱ相試験パートは，スクリーニング期，治療期及び後観察期で構成された．チラブルチニブは，第Ⅰ相試験パートで決定した用量で，28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回（QD）経口投与した．用法については，第Ⅰ相試験パートと同様に食事制限を設けなかった．なお，第Ⅱ相試験パート開始時点で第Ⅰ相試験パートにおいてチラブルチニブの投与を受けていた被験者は，第Ⅱ相試験パートへ移行した．第Ⅰ相試験パートでコホート 1 に登録された被験者は，コホート 2 で 480 mg の忍容性が確認された場合，その時点でコホート 2 の用量に増量できることとした．

(3) 第Ⅱ相試験パート朝食前投与群

日本人の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）にて，チラブルチニブの薬物動態は食事の影響を受ける可能性が示唆されたため，第Ⅱ相試験パート（食事制

限なし）の組入れ完了後に「朝食前投与群」を追加し，有効性及び安全性を検討することとした．

第Ⅱ相試験パートの朝食前投与群については，チラブルチニブを 480 mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回（QD）経口投与した．原則として，チラブルチニブ服薬後は食事まで 1 時間空けることを推奨した．第Ⅰ相試験パート完了後もチラブルチニブの投与（食事制限なし）を継続している又は第Ⅱ相試験パートにて投与（食事制限なし）を継続している被験者で，有効性への期待又は安全性への懸念がある場合には，治験担当医師の判断により朝食前投与群の用法に変更してもよいこととした．

本治験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートいずれでも，病勢進行又は臨床上許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとした．

第Ⅰ相試験パートの継続投与期及び第Ⅱ相試験パートでは，チラブルチニブの投与中断・再開及び用量調節は表 2.7.3.6-2 に示した基準に従うこととした．ただし，これらの基準に該当しない場合でも，治験責任医師等が必要と判断した場合には，治験依頼者との協議の上，投与中断・再開及び用量調節を可能とした．チラブルチニブの減量後の用量は，320 mg 投与例では減量 1 段階目を 160 mg とし，480 mg 投与例では減量 1 段階目を 320 mg，減量 2 段階目を 160 mg とした．減量後の最低用量は 160 mg とした．なお，減量する理由となった有害事象が回復かつ十分にコントロール可能であると医師が判断した場合，減量前の用量に戻すことを許容した．

2.7.3.1.2　　解析対象集団

02 試験の有効性の解析対象集団は，生活の質（QOL）の評価を除き，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は，安全性の解析対象集団である Safety Set（SAF）に含まれる被験者で，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団とした．SAF は，治験薬が 1 回以上投与され，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例ではなく，除外基準の 22（同意能力に関する基準：表 2.7.3.6-1 参照）に抵触していない被験者の集団と定義した．FAS には，SAF のうち，主要な登録基準（選択基準の 4～6，並びに除外基準の 1 及び 3；表 2.7.3.6-1 参照）を満たし，かつ治験薬投与前の時点で測定可能病変を有しており，治験薬投与後に 1 回以上中央判定委員会により総合効果が判定されている被験者を含めた．QOL の評価では，SAF を解析対象集団とした．

有効性の解析は，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの被験者を統合し，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で行った．

2.7.3.1.3 有効性評価

02 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目は以下とした.

- 主要評価項目：全奏効率（ORR）（中央判定）.
- 副次評価項目：ORR（医師判定），完全奏効率（CRR）（中央判定，医師判定），最良総合効果（中央判定，医師判定），奏効期間（DOR）（中央判定，医師判定），無病生存期間（中央判定，医師判定），奏効に至るまでの期間（TTR）（中央判定，医師判定），無増悪生存期間（PFS）（中央判定，医師判定），全生存期間（OS），標的病変における二方向積和の変化率（中央判定），標的病変における二方向積和の最大変化率（中央判定），QOL の評価［European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）core quality of life questionnaire（QLQ-C30），EORTC Brain Cancer Module（QLQ-BN20），3-level version of the EuroQol 5 Dimensions（EQ-5D-3L）］.

抗腫瘍効果の判定は，脳核磁気共鳴画像法（MRI）検査（ガドリニウム造影 MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果に基づき，International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準 [1] に従い，中央判定委員会（中央判定）及び治験責任医師又は治験分担医師（医師判定）が行った．脳 MRI 検査又は CT 検査は，サイクル 1 の 28 日目，サイクル 3 以降は 2 サイクルごと，サイクル 25 以降は 4 サイクルごとに，当該サイクルの 1 日目に実施した.

(1) 主要評価項目：全奏効率（中央判定）

主要評価項目は，中央判定委員会の判定結果に基づく ORR とした．ORR は，最良総合効果が完全奏効（CR），不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義した.

02 試験では，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした過去のテモゾロミド単独療法の臨床試験データ [2] を参考に，閾値奏効率を 14.0%と設定した.

(2) 副次評価項目

a) 全奏効率（医師判定）

治験責任医師又は治験分担医師の判定結果に基づく ORR とした．ORR は，中央判定と同様の定義とした.

b) 完全奏効率

CRR は，最良総合効果が CR 又は CRu と判定された被験者の割合と定義した.

c) 最良総合効果

最良総合効果は，治験薬投与開始日から総合効果が進行（PD）と判定された日又は後治療開始日のどちらか早い方の日までの間で判定された最良の総合効果と定義した．

d) 奏効期間

DOR は，以下の式から算出した．

DOR（月）＝（「奏効確定後に総合効果が 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時点」－「確定された CR，CRu 又は PR の最初の判定日」＋1）／30.4375

評価対象は試験を通じて確定された CR，CRu 又は PR を示した被験者とした．イベント又は打切りの判定は表 2.7.3.1-2 に従った．PCNSL に対する後治療を開始した後の総合効果は解析に含めなかった．各被験者において複数の状況に該当する場合は，その中で最短の結果までの期間を当該被験者の DOR とした．

表 2.7.3.1-2 奏効期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験）

状況	イベント又は打切り日	結果
奏効確定後に総合効果が PD と判定されている	総合効果が PD と判定された日	イベント
奏効確定後あらゆる原因により死亡している	死亡日	イベント
奏効確定後に総合効果が PD と判定されておらずかつ死亡もしていない	最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
奏効確定後に総合効果が PD と判定される又は死亡する直前の総合効果判定が，以下に示す期間を超えて行われていない サイクル 3～24：70 日 サイクル 25～36：126 日 サイクル 37 以降：182 日	総合効果が PD と判定される又は死亡する前の最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
奏効確定後に総合効果が PD と判定される又は死亡する前に PCNSL に対する後治療を受けている	PCNSL に対する後治療開始前における最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り

e) 無病生存期間

無病生存期間は，以下の式から算出した．

無病生存期間（月）＝（「CR 若しくは CRu 確定後に総合効果が 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時点」－「確定された CR 又は CRu の最初の判定日」＋1）／30.4375

評価対象は試験を通じて確定された CR 又は CRu を示した被験者とした．イベント又は打切りの判定は表 2.7.3.1-3 に従った．PCNSL に対する後治療を開始した後の総合効果は解析に含めなかった．各被験者において複数の状況に該当する場合は，その中で最短の結果までの期間を当該被験者の無病生存期間とした．

表 2.7.3.1-3　無病生存期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験）

状況	イベント又は打切り日	結果
CR 又は CRu 確定後に総合効果が PD と判定されている	総合効果が PD と判定された日	イベント
CR 又は CRu 確定後あらゆる原因により死亡している	死亡日	イベント
CR 又は CRu 確定後に総合効果が PD と判定されておらずかつ死亡もしていない	最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
CR 若しくは CRu 確定後に総合効果が PD と判定される又は死亡する直前の総合効果判定が，以下に示す期間を超えて行われていない サイクル 3～24：70 日 サイクル 25～36：126 日 サイクル 37 以降：182 日	総合効果が PD と判定される又は死亡する前の最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
CR 若しくは CRu 確定後に総合効果が PD と判定される又は死亡する前に PCNSL に対する後治療を受けている	PCNSL に対する後治療開始前における最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り

f)　奏効に至るまでの期間

TTR は，以下の式から算出した．

TTR（月）＝（「確定された CR，CRu 又は PR の最初の判定日」－「治験薬投与開始日」＋1）／30.4375

奏効を示さなかった被験者の TTR は，奏効を示した被験者の TTR の最大値＋1 日目で打切りとした．

g)　無増悪生存期間

PFS は，以下の式から算出した．

PFS（月）＝（「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）／30.4375

イベント又は打切りの判定は表 2.7.3.1-4 に従った．PCNSL に対する後治療を開始した後の総合効果は解析に含めなかった．各被験者において複数の状況に該当する場合は，その中で最短の結果までの期間を当該被験者の PFS とした．

表 2.7.3.1-4　無増悪生存期間におけるイベント又は打切りの定義（02 試験）

状況	イベント又は打切り日	結果
総合効果が PD と判定されている	総合効果が PD と判定された日	イベント
あらゆる原因により死亡している	死亡日	イベント
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	最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
評価可能な総合効果が判定されておらずかつ死亡もしていない	治験薬投与開始日	打切り
総合効果が PD と判定される又は死亡する直前の総合効果判定が，以下に示す期間を超えて行われていない サイクル 3～24：70 日 サイクル 25～36：126 日 サイクル 37 以降：182 日	総合効果が PD と判定される又は死亡する前の最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り
総合効果が PD と判定される又は死亡する前に PCNSL に対する後治療を受けている	PCNSL に対する後治療開始前における最後の評価可能な総合効果が判定された日	打切り

h)　全生存期間

OS は，以下の式から算出した．

OS（月）＝（「あらゆる原因による死亡日」－「治験薬投与開始日」＋1）／30.4375

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．

i)　標的病変における二方向積和の変化率

標的病変を有する被験者を対象に，標的病変における二方向積和の変化率を以下の計算式から算出した．ただし，後治療が行われた後の標的病変における二方向積和の変化率は算出しなかった．

標的病変における二方向積和の変化率（%）＝（各評価時点における標的病変の二方向積和の測定値－ベースライン時における標的病変の二方向積和の測定値）／ベースライン時における標的病変の二方向積和の測定値×100

j)　標的病変における二方向積和の最大変化率

標的病変における二方向積和の最大変化率は，標的病変の二方向積和が最も小さくなった時点の変化率とした．ただし，PD と判定された後又は後治療が行われた後の標的病変の二方向積和の変化率は最大変化率の算出に使用しなかった．

k)　QOL の評価（EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-BN20 及び EQ-5D-3L）

EORTC QLQ-C30 は，Global health status/QOL（全般的健康状態／QOL），5 つの機能尺度［physical functioning（身体），role functioning（役割），emotional functioning（情緒），cognitive functioning（認知），social functioning（社会）］及び 9 つの症状尺度［fatigue（倦怠感），nausea and vomiting（嘔気嘔吐），pain（痛み），dyspnoea（呼吸困難），insomnia

（睡眠障害），appetite loss（食欲不振），constipation（便秘），diarrhoea（下痢），financial difficulties（経済）］から構成される．Global health status/QOL（全般的健康状態／QOL）及び機能尺度は点数が高いほど良好であることを示し，症状尺度は点数が低いほど良好であることを示す．

EORTC QLQ-C30 の各尺度のスコアは以下の式で算出した．

全般的健康状態／QOL＝［（質問項目の合計点／質問項目数－1）／6］×100
機能尺度＝［1－（各尺度の質問項目の合計点／質問項目数－1）／3］×100
症状尺度＝［（各尺度の質問項目の合計点／質問項目数－1）／3］×100

EORTC QLQ-BN20 は，11 つの症状尺度［future uncertainty（将来の不確実性），headaches（頭痛），visual disorder（視力障害），seizures（発作），motor dysfunction（運動機能障害），communication deficit（コミュニケーション障害），drowsiness（眠気），hair loss（脱毛），itchy skin（皮膚のかゆみ），weakness of legs（足の筋力低下），bladder control（膀胱制御）］から構成される．症状尺度は点数が低いほど良好であることを示す．

EORTC QLQ-BN20 の症状尺度のスコアは以下の式で算出した．

症状尺度＝［（各尺度の質問項目の合計点／質問項目数－1）／3］×100

EQ-5D-3L について，項目スコアは，5 項目の質問（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの生活，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）における 3 段階評価（1 が最も良い状態で，3 が最も悪い状態）とした．

EQ-5D index スコアは，以下の換算式を用いて算出した．項目スコアがすべて 1 の場合，EQ-5D index スコアは 1 となる．

EQ-5D index スコア＝1－0.152－0.075M2－0.418M3－0.054SC2－0.102SC3－0.044UA2－0.133UA3－0.080PD2－0.194PD3－0.063AD2－0.112AD3

移動の程度の評価が 2 のとき M2＝1，3 のとき M3＝1，身の回りの管理の評価が 2 のとき SC2＝1，3 のとき SC3＝1，ふだんの活動の評価が 2 のとき UA2＝1，3 のとき UA3＝1，痛み／不快感の評価が 2 のとき PD2＝1，3 のとき PD3＝1，不安／ふさぎ込みの評価が 2 のとき AD2＝1，3 のとき AD3＝1 とする．

EuroQol-visual analogue scale（EQ-VAS）スコアは，視覚的アナログ尺度（VAS）により評価される値とした．

2.7.3.1.4　解析手法

（1）　主要評価項目：全奏効率（中央判定）

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，ORR（中央判定）を算出し，その両側 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．

(2) 副次評価項目

a) 全奏効率（医師判定）

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，ORR（医師判定）を算出し，その両側 95% CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した.

b) 完全奏効率

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，CRR を算出し，その両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した.

c) 最良総合効果

最良総合効果について，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，割合を算出した.

d) 奏効期間

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて DOR の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%CI を推定した.

e) 無病生存期間

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，Kaplan-Meier 法を用いて無病生存期間の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%CI を推定した.

f) 奏効に至るまでの期間

TTR について，奏効を示した被験者を対象に，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，要約統計量を算出した.

g) 無増悪生存期間

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて PFS の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%CI を推定した．また，Kaplan-Meier 法を用いて 6，12，18 及び 24 カ月時点の無増悪生存率とその両側 95%CI を推定した.

h) 全生存期間

登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，Kaplan-Meier 曲線を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%CI を推定した．また，Kaplan-Meier 法を用いて 6，12，18 及び 24 カ月時点の生存率とその両側 95%CI を推定した．

i) 標的病変における二方向積和の変化率

標的病変における二方向積和の変化率について，被験者ごとの推移図を作成した．

j) 標的病変における二方向積和の最大変化率

標的病変における二方向積和の最大変化率について，登録時の用法・用量ごとに waterfall plot を作成した．

k) QOL の評価（EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-BN20 及び EQ-5D-3L）

EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BN20 について，各評価時点において，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，各尺度のスコアの要約統計量を算出した．また，各評価時点において，各尺度のスコアのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．

EQ-5D-3L について，各評価時点において，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で，各項目スコアの頻度分布を算出し，EQ-5D index スコア及び EQ-VAS スコアの要約統計量を算出した．また，各評価時点において EQ-5D index スコア及び EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．

(3) サブグループ解析

ORR（中央判定）について，性別，年齢，PCNSL の診断日（初発，直近）から登録までの期間，PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別，PCNSL に対する直近のメトトレキサート治療及びリツキシマブ治療における再発・難治性の別，前治療回数，薬物療法による前治療回数，PCNSL に対する治療歴（造血幹細胞移植，薬物療法，放射線療法，メトトレキサート，シタラビン，リツキシマブ），予後因子（recursive partitioning analysis scoring system），並びに遺伝子変異（CARD11，CD79A，CD79B，MYD88），PCNSL のサブタイプ，標的病変における二方向積和（中央判定），Karnofsky Performance Status をサブグループ因子として，サブグループ解析を実施した．

サブグループごとに，ORR とその両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で算出し，forest plot を作成した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験では，再発又は難治性の PCNSL 患者 44 名が登録され，登録時の用法・用量は，320 mg QD（食事制限なし）が 20 名，480 mg QD（食事制限なし）が 7 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名であった．すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．登録された被験者 44 名のうち，有効性の解析対象集団である FAS から除外された被験者はなく，FAS は 44 名［320 mg QD が 20 名，480 mg QD が 7 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名］であった．

02 試験では，中央判定に基づく ORR を主要評価項目とした．480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の ORR（中央判定）は，52.9%（9/17 名）［95%CI：27.8，77.0］であり，95%CI の下限値が閾値奏効率 14.0%を上回った．CRR（中央判定）は，35.3%（6/17 名）［95%CI：14.2，61.7］であった．中央判定で奏効が認められた被験者 9 名において，DOR は中央値に達しなかった．また，ORR（医師判定）は，47.1%（8/17 名）［95%CI：23.0，72.2］であった．CRR（医師判定）は，23.5%（4/17 名）［95%CI：6.8，49.9］であった．医師判定で奏効が認められた被験者 8 名において，DOR は中央値に達しなかった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の ORR（中央判定）は，それぞれ 60.0%（12/20 名）［95%CI：36.1，80.9］及び 100.0%（7/7 名）［95% CI：59.0，100.0］であり，CRR（中央判定）は，それぞれ 25.0%（5/20 名）［95%CI：8.7，49.1］及び 57.1%（4/7 名）［95%CI：18.4，90.1］であった．また，DOR（中央判定）の中央値はそれぞれ 3.70 カ月［95%CI：0.85，not available（N.A.）］及び 10.22 カ月［95%CI：0.56，N.A.］であった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の TTR（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，0.92（0.79～0.95）カ月であった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）での TTR（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 0.92（0.85～1.25）カ月及び 0.92（0.30～0.95）カ月であった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の OS は中央値に達しなかった．治験薬投与開始後 6 カ月時点での生存率は，80.00%［95%CI：37.35，95.07］であった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）のいずれでも OS は中央値に達しなかった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の PFS（中央判定）の中央値は，5.78 カ月［95%CI：0.99，5.78］であった．また，PFS（医師判定）は中央値に達しなかった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の PFS（中央判定）の中

央値は，それぞれ 2.07 カ月［95%CI：1.77，N.A.］及び 11.10 カ月［95%CI：1.41，N.A.］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 選択・除外基準の比較

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験では，病理組織学的に PCNSL と診断され，PCNSL に対して 1 回以上の前治療歴を有する患者を組み入れた．脳病変が認められない眼内 PCNSL 患者，B 細胞腫瘍以外の PCNSL 患者，及び全身性のリンパ腫病変を有する患者は除外した．

なお，02 試験のすべての選択及び除外基準は，表 2.7.3.6-1 に示した．

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

02 試験の第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）に各 3 名が登録されたが，いずれのコホートでも DLT は認められず，480 mg まで忍容性が確認されたことから，第Ⅱ相試験パートの用法・用量は，480 mg QD 経口投与（食事制限なし）とした．

第Ⅱ相試験パートは 480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始したが，第Ⅰ相試験パートと合計で 10 名（登録時の用量：320 mg が 3 名，480 mg が 7 名）にチラブルチニブが投与された状況で，480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始した 7 名中 4 名に重篤な副作用が認められたため，被験者の安全性を考慮し 320 mg QD（食事制限なし）に変更した．また，チラブルチニブの薬物動態は食事の影響を受ける可能性が示唆されたため，第Ⅱ相試験パート（食事制限なし）の組入れ完了後に朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）を追加した．

02 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.6-3 に示した．

02 試験では，合計 44 名が登録され，登録時の用法・用量は，320 mg QD（食事制限なし）が 20 名（第Ⅰ相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 17 名），480 mg QD（食事制限なし）が 7 名（第Ⅰ相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 4 名），480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名であった．登録されたすべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与され，このうち，データカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 17 名［320 mg QD が 6 名，480 mg QD が 2 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 9 名］であり，投与を中止していた被験者は 27 名［320 mg QD が 14 名，480 mg QD が 5 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 8 名］であった．投与を中止し

た理由として最も多かったのは「IPCG 基準より病勢進行が認められたため」で 21 名［320 mg QD が 11 名，480 mg QD が 3 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 7 名］であった．

本治験では，安全性の解析対象集団である SAF に含まれる被験者で，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団を FAS とし，有効性の解析対象集団とした．登録された被験者 44 名のうち SAF 及び FAS から除外された被験者はなく，FAS は 44 名［320 mg QD が 20 名，480 mg QD が 7 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名］であった．

2.7.3.3.1.3　　**主な人口統計学的特性**

02 試験の登録された被験者［Enrolled Set（ENR）］での人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約を表 2.7.3.6-4 に示した．なお，ENR 44 名のうち，FAS から除外された被験者はなく，ENR と FAS に含まれる被験者は同じであった．

全被験者 44 名のうち，男性は 24 名（54.5%），女性は 20 名（45.5%）であった．年齢の中央値（最小値～最大値）は 60（29～86）歳であり，過半数の 24 名（54.5%）が 65 歳未満であった．Karnofsky Performance Status の中央値（最小値～最大値）は 80（70～100）であった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の 17 名のうち，男性は 6 名（35.3%），女性は 11 名（64.7%）であった．年齢の中央値（最小値～最大値）は 65（29～85）歳であり，約半数の 8 名（47.1%）が 65 歳未満であった．Karnofsky Performance Status の中央値（最小値～最大値）は 70（70～100）であった．

2.7.3.3.1.4　　**疾患特性**

02 試験の ENR での疾患特性の要約を表 2.7.3.6-5 に示した．なお，ENR 44 名のうち，FAS から除外された被験者はなく，ENR と FAS に含まれる被験者は同じであった．

全被験者 44 名において，PCNSL のサブタイプは，非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（non-GCB-DLBCL）が 31 名（70.5%），胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（GCB-DLBCL）が 13 名（29.5%）であった．予後因子は，recursive partitioning analysis scoring system でクラス 1 が 11 名（25.0%），クラス 2 が 33 名（75.0%）であった．PCNSL の診断日（初発）から登録までの期間の中央値（最小値～最大値）は，25.79（1.8～144.7）カ月であった．PCNSL に対する前治療回数の中央値（最小値～最大値）は，2（1～14）回であり，1 回が 18 名（40.9%），2 又は 3 回が 16 名（36.4%），4 回以上が 10 名（22.7%）であった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の 17 名において，PCNSL のサブタイプは，non-GCB-DLBCL が 12 名（70.6%），GCB-DLBCL が 5 名（29.4%）であった．予後因子は，recursive partitioning analysis scoring system でクラス 1 が 4 名（23.5%），クラス 2 が 13 名（76.5%）であった．PCNSL の診断日（初発）から登録までの期間の中央値（最小値～最大値）は，16.79（2.9～105.0）カ月であった．PCNSL に対する前治療回数の中央値（最小値～最大値）は，2（1～5）回であり，1 回が 7 名（41.2%），2 又は 3 回が 8 名（47.1%），4 回以上が 2 名（11.8%）であった．

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 全奏効率

02 試験の中央判定に基づく全奏効率（ORR）（主要評価項目）と最良総合効果の要約を表 2.7.3.3-1 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の ORR（中央判定）は，52.9%（9/17 名）［95%CI：27.8，77.0］であり，95%CI の下限値が閾値奏効率 14.0%を上回った．CRR（中央判定）は，35.3%（6/17 名）［95%CI：14.2，61.7］であった．最良総合効果（中央判定）は，CR が 5.9%（1/17 名），CRu が 29.4%（5/17 名），PR が 17.6%（3/17 名），安定（SD）が 17.6%（3/17 名），PD が 29.4%（5/17 名）であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の ORR（中央判定）は，それぞれ 60.0%（12/20 名）［95%CI：36.1，80.9］及び 100.0%（7/7 名）［95%CI：59.0，100.0］であり，CRR（中央判定）は，それぞれ 25.0%（5/20 名）［95%CI：8.7，49.1］及び 57.1%（4/7 名）［95%CI：18.4，90.1］であった．

表 2.7.3.3-1　全奏効率と最良総合効果（中央判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
奏効率				
ORR [CR+CRu+PR]	12 (60.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	28 (63.6)
[95% CI][a)]	[36.1, 80.9]	[59.0, 100.0]	[27.8, 77.0]	[47.8, 77.6]
CR率				
CRR [CR+CRu]	5 (25.0)	4 (57.1)	6 (35.3)	15 (34.1)
[95% CI][a)]	[8.7, 49.1]	[18.4, 90.1]	[14.2, 61.7]	[20.5, 49.9]
最良総合効果				
CR	2 (10.0)	1 (14.3)	1 (5.9)	4 (9.1)
CRu	3 (15.0)	3 (42.9)	5 (29.4)	11 (25.0)
PR	7 (35.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	13 (29.5)
SD	4 (20.0)	0	3 (17.6)	7 (15.9)
PD	4 (20.0)	0	5 (29.4)	9 (20.5)
NE	0	0	0	0

最良総合効果は，International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準に従う．
a) 両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出する．
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-1.1］

医師判定に基づく全奏効率（ORR）と最良総合効果の要約を表 2.7.3.3-2 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の ORR（医師判定）は，47.1%（8/17 名）［95%CI：23.0，72.2］であった．CRR（医師判定）は，23.5%（4/17 名）［95%CI：6.8，49.9］であった．最良総合効果（医師判定）は，CR が 11.8%（2/17 名），CRu が 11.8%（2/17 名），PR が 23.5%（4/17 名），SD が 29.4%（5/17 名），PD が 23.5%（4/17 名）であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の ORR（医師判定）は，それぞれ 65.0%（13/20 名）［95%CI：40.8，84.6］及び 100.0%（7/7 名）［95%CI：59.0，100.0］であり，CRR（医師判定）は，それぞれ 25.0%（5/20 名）［95%CI：8.7，49.1］及び 71.4%（5/7 名）［95%CI：29.0，96.3］であった．

表 2.7.3.3-2　全奏効率と最良総合効果（医師判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
奏効率				
ORR [CR+CRu+PR]	13 (65.0)	7 (100.0)	8 (47.1)	28 (63.6)
[95% CI][a)]	[40.8, 84.6]	[59.0, 100.0]	[23.0, 72.2]	[47.8, 77.6]
CR率				
CRR [CR+CRu]	5 (25.0)	5 (71.4)	4 (23.5)	14 (31.8)
[95% CI][a)]	[8.7, 49.1]	[29.0, 96.3]	[6.8, 49.9]	[18.6, 47.6]
最良総合効果				
CR	3 (15.0)	3 (42.9)	2 (11.8)	8 (18.2)
CRu	2 (10.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	6 (13.6)
PR	8 (40.0)	2 (28.6)	4 (23.5)	14 (31.8)
SD	5 (25.0)	0	5 (29.4)	10 (22.7)
PD	2 (10.0)	0	4 (23.5)	6 (13.6)
NE	0	0	0	0

最良総合効果は，International PCNSL Collaborative Group (IPCG) 基準に従う.
a) 両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出する.
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-1.2］

2.7.3.3.2.2　　奏効期間

02 試験の中央判定に基づく奏効期間（DOR）の要約を表 2.7.3.6-6 に，奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-1 に示した.

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の中央判定で奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 9 名において，DOR は中央値に達しなかった．9 名中 7 名ではデータカットオフ時点で奏効が持続しており，打切りとなった．また，CR 又は CRu が認められた被験者 6 名では，無病生存期間は中央値に達しなかった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-3.1］．6 名すべての被験者でデータカットオフ時点で CR 又は CRu が持続していた［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.6-2b］.

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の中央判定でそれぞれ奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 12 名及び 7 名において，DOR の中央値はそれぞれ 3.70 カ月［95%CI : 0.85，N.A.］及び 10.22 カ月［95%CI : 0.56，N.A.］であった.

医師判定に基づく奏効期間（DOR）の要約を表 2.7.3.6-7 に，奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-2 に示した.

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の医師判定で奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 8 名において，DOR は中央値に達しなかった．8 名中 7 名ではデータカットオフ時点で奏効が持続しており，打切りとなった．また，CR 又は CRu が認められた被験

者 4 名では，無病生存期間は中央値に達しなかった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-3.2］．4 名すべての被験者でデータカットオフ時点で CR 又は CRu が持続していた［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.6-1b］．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の医師判定でそれぞれ奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 13 名及び 7 名において，DOR の中央値は，それぞれ 4.21 カ月［95%CI：0.85, N.A.］及び 10.22 カ月［95%CI：0.56, N.A.］であった．

2.7.3.3.2.3　　**奏効に至るまでの期間**

02 試験の中央判定に基づく奏効に至るまでの期間（TTR）の要約を表 2.7.3.6-8 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の中央判定で奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 9 名において，TTR の中央値（最小値～最大値）は，0.92（0.79～0.95）カ月であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の中央判定でそれぞれ奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 12 名及び 7 名において，TTR の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.92（0.85～1.25）カ月及び 0.92（0.30～0.95）カ月であった．

医師判定に基づく奏効に至るまでの期間（TTR）の要約を表 2.7.3.6-9 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の医師判定で奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 8 名において，TTR の中央値（最小値～最大値）は，0.92（0.89～1.84）カ月であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の医師判定でそれぞれ奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた被験者 13 名及び 7 名において，TTR の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.92（0.85～7.46）カ月及び 0.92（0.30～0.95）カ月であった．

2.7.3.3.2.4　　**標的病変における二方向積和の最良変化率**

02 試験の中央判定に基づく標的病変における二方向積和の最良変化率の waterfall plot を図 2.7.3.6-3 に，標的病変における二方向積和の変化率の spider plot を図 2.7.3.6-4 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）では，過半数（17 名中 11 名）の被験者で標的病変の縮小が認められた．また，投与を継続している 480 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の被験者において，標的病変が持続的に縮小していることが示された．

2.7.3.3.2.5 全生存期間

02 試験の全生存期間（OS）の要約を表 2.7.3.6-10 に，全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-5 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の OS は中央値に達しなかった．治験薬投与開始後 6 カ月時点での生存率は，80.00%［95%CI：37.35，95.07］であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）のいずれでも OS は中央値に達しなかった．

2.7.3.3.2.6 無増悪生存期間

02 試験の中央判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の要約を表 2.7.3.6-11 に，無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-6 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の PFS（中央判定）の中央値は，5.78 カ月［95%CI：0.99，5.78］であった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の PFS（中央判定）の中央値は，それぞれ 2.07 カ月［95%CI：1.77，N.A.］及び 11.10 カ月［95%CI：1.41，N.A.］であった．

医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の要約を表 2.7.3.6-12 に，無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-7 に示した．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の PFS（医師判定）は中央値に達しなかった．

なお，320 mg QD（食事制限なし）及び 480 mg QD（食事制限なし）の PFS（医師判定）の中央値は，それぞれ 2.86 カ月［95%CI：1.81，N.A.］及び 11.10 カ月［95%CI：1.41，N.A.］であった．

2.7.3.3.2.7 QOL の評価

02 試験では，EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-BN20 及び EQ-5D-3L を用いて QOL を評価した．

チラブルチニブ投与開始後，各評価時点における EORTC QLQ-C30 の Global health status/QOL（全般的健康状態／QOL）スコアの変化量は，すべての用法・用量群においてベースライン時と比較して概ね改善傾向が認められた．

QLQ-C30 の機能尺度及び症状尺度のうち，すべての用法・用量群についてベースライン時からの変化量が概ね改善傾向を示した尺度は，それぞれ「emotional functioning（情緒）」

並びに「fatigue（倦怠感）」，「insomnia（睡眠障害）」，「appetite loss（食欲不振）」，「constipation（便秘）」及び「financial difficulties（経済）」であった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-8.1］．

EORTC QLQ-BN20 の症状尺度のうち，すべての用法・用量群についてベースライン時からの変化量が概ね改善傾向を示した尺度は，「future uncertainty（将来の不確実性）」であった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-8.2］．

EQ-5D-3L は，項目スコア，EQ-5D index スコア及び EQ-VAS スコアで構成される．

項目スコアのうち，すべての用法・用量群について 3 段階評価で 1（問題ない）と回答した被験者の割合がベースライン時から概ね増加傾向を示した尺度は，「身の回りの管理」及び「ふだんの生活」であった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-9.1］．

EQ-5D index スコア及び EQ-VAS スコアの変化量は，いずれのスコアについても，すべての用法・用量群においてベースライン時と比較して概ね改善傾向が認められた［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-9.2 及び表 14.2-9.3］．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目の全奏効率（ORR）（中央判定）に対してサブグループ解析を行った結果を図 2.7.3.6-8 に示した．サブグループ因子は，性別，年齢，PCNSL の診断日（初発，直近）から登録までの期間，PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別，PCNSL に対する直近のメトトレキサート治療及びリツキシマブ治療における再発・難治性の別，前治療回数，薬物療法による前治療回数，PCNSL に対する治療歴（造血幹細胞移植，薬物療法，放射線療法，メトトレキサート，シタラビン，リツキシマブ），予後因子（recursive partitioning analysis scoring system），遺伝子変異（CARD11，CD79A，CD79B，MYD88），PCNSL のサブタイプ，標的病変における二方向積和（中央判定），Karnofsky Performance Status とした．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の PCNSL のサブタイプ別の ORR（中央判定）は，GCB-DLBCL が 60.0%（3/5 名）［95%CI：14.7，94.7］，non-GCB-DLBCL が 50.0%（6/12 名）［95%CI：21.1，78.9］であった．性別の ORR は，男性が 50.0%（3/6 名）［95%CI：11.8，88.2］，女性が 54.5%（6/11 名）［95%CI：23.4，83.3］であった．年齢別の ORR は，65 歳未満が 37.5%（3/8 名）［95%CI：8.5，75.5］，65 歳以上 75 歳未満が 66.7%（4/6 名）［95%CI：22.3，95.7］，75 歳以上が 66.7%（2/3 名）［95%CI：9.4，99.2］であった．PCNSL に対する前治療回数別の ORR は，1 回が 71.4%（5/7 名）［95%CI：29.0，

96.3］，2 又は 3 回が 50.0%（4/8 名）［95%CI：15.7，84.3］，4 回以上が 0.0%（0/2 名）［95%CI：0.0，84.2］であった．

サブグループ解析の結果，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）では，被験者数が 5 名以下の一部のサブグループを除き，ほとんどのサブグループにおいて，ORR（中央判定）の中央値は期待奏効率（50.9%）と同等以上であり，中央値の 95%CI の下限値は閾値奏効率（14.0%）を超えていた．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量（案）

再発又は難治性の PCNSL 患者に対するチラブルチニブの用法・用量は「通常，成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480 mg を空腹時に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．」と設定した．以下にその設定根拠を示す．

2.7.3.4.2 用法・用量の検討

2.7.3.4.2.1 忍容性

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験は，第 I 相試験パート及び第 II 相試験パートの 2 パートで構成され，第 II 相試験パートでは，第 I 相試験パートで決定したチラブルチニブの用量にて検討を行った．

PCNSL は，病理学的には 95%がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）であり，DLBCL は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）のサブタイプの一つである．本試験の立案前に，B-NHL 及び慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした海外第 I 相試験（ONO-4059POE001 試験，以下 POE001 試験）及び国内第 I 相試験（ONO-4059-01 試験，以下 01 試験）では，いずれの試験においても B-NHL 患者において 480 mg 1 日 1 回（空腹時）までの忍容性が確認されたことから，「480 mg 1 日 1 回」を 02 試験の最高用量として選択した．用法については，POE001 試験及び 01 試験では空腹時と規定していたものの，海外臨床薬理試験（GS-US-401-1767 試験）の結果をもとに，食事制限を設けない用法とした．一方，脳腫瘍患者では脳腫瘍部位における血液脳関門（BBB）の機能が一部低下し，正常脳と比較して薬剤が脳腫瘍部位へより多く移行することが知られている [3] ため，対象疾患である PCNSL では，脳組織全体のチラブルチニブの曝露量は POE001 試験及び 01 試験で対象とした B-NHL 患者と比較して高くなる可能性があった．よって，被験者の安全性を考慮し本試験における忍容性評価は「320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」から開始することとした．

02 試験の第 I 相試験パートでは，チラブルチニブを「320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」及び「480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」の用法・用量で投与したときの忍容性を検討し，

いずれの用法・用量でも DLT は認められず，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）までの忍容性が確認された．

2.7.3.4.2.2　　薬物動態

02 試験にて，PCNSL 患者にチラブルチニブを 320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）及び 480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）で反復投与したとき，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与群の血漿中チラブルチニブの曝露量［最高血漿中濃度（Cmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及びトラフ時点における濃度］は，320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与群と比較して増加した．一方，日本人の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）では，チラブルチニブ（320 mg 単回投与）の薬物動態に与える食事の影響を検討した結果，食後投与における Cmax 及び投与後無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）は，食前投与と比較して約 1.7 倍及び約 1.3 倍であり，チラブルチニブが食事の影響を受けることが示唆された．このため，POE001 試験及び 01 試験と同様に食事制限を設けることで 480 mg を安全に投薬できると考え，02 試験の第Ⅱ相試験パートでは，新たに 480 mg 朝食前投与群［480 mg 1 日 1 回（QD）空腹時（原則朝食前）投与］を追加した．なお，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与群と 480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与群において，血漿中チラブルチニブの曝露量に大きな差異は認められなかった．

2.7.3.4.2.3　　有効性

02 試験の有効性の結果は「2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討」に示したとおりである．再発又は難治性の PCNSL 患者において，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）では，主要評価項目である ORR（中央判定）は 52.9%（9/17 名）［95%CI : 27.8，77.0］であった．02 試験では，再発又は難治性の PCNSL を対象とした過去のテモゾロミド単独療法の臨床試験データ [2] を参考に閾値奏効率を 14.0%と設定したが，480 mg QD 空腹時投与の ORR（中央判定）の 95%CI の下限（27.8%）は閾値奏効率（14.0%）を上回った．02 試験で得られた ORR（中央判定）は，国内で再発又は難治性の PCNSL に使用可能なリツキシマブの奏効率（36%）[4] や，海外にて試験的な検討が進められているテモゾロミドの奏効率（14%～31%）[2),5)～7)] を上回っていた．また，PCNSL を対象とした他剤の臨床試験において，CR に到達した症例は到達しなかった症例と比較して PFS 及び OS が延長する傾向があること [8]，IPCG 基準に基づき治療開始後 2 カ月時点で奏効が認められること（又は治療終了時点で奏効が認められること）は，OS 延長の予測因子となる報告があることから [9]，PCNSL 患者にて奏効が認められることは OS の延長に寄与する可能性があると考えられた．

なお，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の CRR（中央判定）は，35.3%（6/17 名）［95%CI：14.2，61.7］であった．

2.7.3.4.2.4 安全性

02 試験では，投与中止に至った有害事象が 6.8%（3/44 名）に認められた．その内訳は，薬疹が 4.5%（2/44 名），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患が 2.3%（1/44 名，同一被験者に発現）であった．なお，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）では投与中止に至った有害事象は認められなかった．薬疹が認められた 2 名については処置及びチラブルチニブの投与中止により回復しており，当該事象は処置又は休薬により管理可能な事象であると考えられた．また，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患が認められた 1 名は，他の被験者とは異なり感染に対する予防投与などの措置を実施してしておらず，剖検の結果からは，感染に起因した事象である可能性も考えられた．02 試験にてチラブルチニブが投与されたその他の PCNSL 患者では，感染による死亡例は認められておらず，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤を予防的に投与する等の処置を講ずることでコントロール可能であると考えられた．再発又は難治性の PCNSL を対象とした 02 試験の安全性解析対象は 44 名と評価対象例数が限定されているものの，PCNSL 患者と同じ B 細胞腫瘍である B-NHL 及び CLL 患者を対象とした 01 試験（安全性解析対象 17 名）及び POE001 試験（安全性解析対象 90 名）における安全性評価の結果を考慮した上で，チラブルチニブのリスクはコントロール可能と考えられた．

2.7.3.4.3 用法・用量のまとめ

以上より，チラブルチニブの 480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与は，標準治療がない再発又は難治性の PCNSL に有効であり，また安全性はコントロール可能であると考え，チラブルチニブの用法・用量は「通常，成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480 mg を空腹時に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．」と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.3.2.2 に示したように，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験の 480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）で奏効（中央判定）が認められた被験者（9 名）における DOR は中央値に達しなかった．なお，9 名中 7 名ではデータカットオフ時点で奏効が持続していた．また，中央判定で CR 又は CRu が認められた被験者 6 名において，無病生存期間は中央値に達しなかった．6 名すべての被験者でデータカットオフ時点で CR 又は CRu が確認された．

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 治験実施計画書で規定した基準

表 2.7.3.6-1 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（02 試験）の選択基準及び除外基準

選択基準
本試験の参加に同意が得られており，下記のすべての基準を満たす患者を選択した． 1. 性別：不問 2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 3. サイクル 1 の 15 日目の検査・観察が終了するまで入院が可能な患者（第Ⅰ相試験パートのみ） 4. 病理組織学的に PCNSL と診断された患者 5. 前治療歴が 1 回以上の再発又は難治性の PCNSL 患者 6. チラブルチニブ投与開始前 14 日以内のガドリニウム造影 MRI 検査で，最長径が 1.0 cm 超の測定可能な脳病変が認められる患者 7. Karnofsky Performance Status が 70～100 の患者 8. 被験者登録時において 3 カ月以上の生存が期待される患者 9. 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）[#1] の場合，同意取得時からチラブルチニブ最終投与後少なくとも 120 日間の二重避妊[#2] に同意した患者 10. 男性の場合，チラブルチニブ投与開始時からチラブルチニブ最終投与後少なくとも 180 日間の二重避妊[#2] に同意した患者 #1：妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれる．閉経の定義は，特筆すべき理由がないにもかかわらず，12 カ月以上連続して無月経であることとする．経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす． #2：避妊については，男性患者若しくは相手男性の精管切除又はコンドーム，女性患者若しくは相手女性の卵管結紮，避妊ペッサリー，子宮内避妊器具又は経口避妊薬のうち，いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要がある． 11. スクリーニング期に実施した最新の臨床検査値が下記の基準を満たす患者 － 好中球数が 1000/mm^3 以上 － 血小板数が 50000/mm^3 以上 － ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上 － AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍未満 － 総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍未満 － クレアチニンクリアランスが 50 mL/min（Cockcroft-Gault formula）又は 50 mL/min/1.73m^2（MDRD formula）以上（実施医療機関で用いられているいずれかの方法にて確認する．これらの計算式で算出されたクレアチニンクリアランスが基準値未満であった場合でも，24 時間蓄尿法にて基準を超える場合は登録可能とする）
除外基準
下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 脳病変が認められない眼内 PCNSL 患者 2. 造影 MRI 検査による評価が不可能な患者 3. B 細胞腫瘍以外の PCNSL 患者 4. 全身性のリンパ腫病変を有する患者 5. パーキンソン様症状他，重度の神経症状により日常生活に支障又は制限のある患者 6. チラブルチニブの投与開始前 21 日以内に化学療法の施行，又は 42 日以内にニトロソウレア若しくは 28 日以内に抗がん作用を有する抗体薬（リツキシマブなど）の投与を受けた患者 7. チラブルチニブの投与開始前 14 日以内に放射線療法を受けた患者 8. チラブルチニブの投与開始前 28 日以内に侵襲の大きな手術を受けた患者，又はチラブルチニブの投与開始前 7 日以内に侵襲の小さな手術若しくは診断目的の手術を受けた患者 9. チラブルチニブの投与開始前 28 日以内に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の投与を受けた患者 10. チラブルチニブの投与開始前 14 日以内に全身性副腎皮質ホルモンを継続して使用している患者．ただし，PCNSL 以外の疾患に対するプレドニゾロン換算で 10 mg/日までの使用は許容される．また，脳若しくは脊髄又はその両方の病変を有する患者へのデキサメタゾン 4 mg/日以下若しくは相当量の投与は許容される． 11. チラブルチニブの投与開始時に抗凝固薬を使用している患者

表 2.7.3.6-1　国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（02 試験）の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準（続き）
12. チラブルチニブの投与開始前 14 日以内に CYP3A4 誘導剤，P-gp 誘導剤又は強力な CYP3A4 阻害剤の投与を受けた患者
13. PCNSL 以外の悪性腫瘍の病歴のある患者．ただし，無治療で 2 年以上再発していない悪性腫瘍の既往を有する患者は登録可能とする．
14. プロトコール遵守又は安全性若しくは有効性の判断に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良な合併症，重度の心疾患（NYHA 心機能分類でクラスⅢ以上の心疾患，不安定な伝導異常，狭心症又は過去 180 日以内に発症した心筋梗塞など）又は重度の肺疾患（間質性肺疾患，閉塞性肺疾患，過敏性肺炎及び症候性の気管支痙攣など）のある患者
15. HIV 及び CMV を含む活動性の感染症又はチラブルチニブの投与開始前 28 日以内に入院若しくは抗菌剤の静脈内投与が必要となる感染症（爪の白癬症は除く）のある患者
16. 過去に重篤なアレルギー又はアナフィラキシーの病歴のある患者
17. 薬物アレルギーのある患者
18. HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-I 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
19. 錠剤を服薬できない患者，吸収不良，吸収不良症候群，著しく胃腸機能に影響する疾患を合併している患者，胃若しくは小腸を完全に切除した患者，潰瘍性大腸炎，症候性の炎症性腸疾患，又は一部若しくは完全に腸閉塞を生じている患者
20. 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者（授乳中の患者は，授乳を中断した場合においても，登録不可とする）
21. 過去にチラブルチニブを含む BTK 阻害剤を投与されたことがある患者
22. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者．ただし，原疾患の影響により同意能力を欠く状態であると判断される患者は，代諾者による文書同意を得ることができる場合のみ登録可能とする．
23. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者

ALT（GPT）＝アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ），AST（GOT）＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ），BTK＝ブルトン型チロシンキナーゼ，CMV＝サイトメガロウイルス，CYP3A＝チトクロム P450 3A，DNA＝デオキシリボ核酸，HBc＝B 型肝炎ウイルスコア蛋白，HBs＝B 型肝炎ウイルス表面蛋白，HBV＝B 型肝炎ウイルス，HCV＝C 型肝炎ウイルス，HIV＝ヒト免疫不全ウイルス，HIV-1＝ヒト免疫不全ウイルス-1，HIV-2＝ヒト免疫不全ウイルス-2，HTLV-1＝ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型，MDRD＝Modification of Diet in Renal Disease，MRI＝核磁気共鳴画像法，NYHA＝ニューヨーク心臓協会，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，P-gp＝P-糖蛋白質

表 2.7.3.6-2　チラブルチニブの投与中断・再開基準及び用量調節基準（02 試験）

血液毒性に対する投与中断・再開基準及び用量調節基準	
Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴う Grade 3 の血小板減少症	投与を中断する． Grade 2 以下（又はベースライン）に回復又は出血していないことが確認された場合，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．毒性が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．
Grade 4 の好中球減少症	投与を中断する． Grade 3 以下（又はベースライン）に回復した場合，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．毒性が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．
発熱性好中球減少症（好中球数 1000/mm^3 未満かつ 38.3℃を超える発熱）	投与を中断する． 発熱性好中球減少症が回復した場合，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．毒性が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．
非血液毒性に対する投与中断・再開基準及び用量調節基準	
Grade 2 又は Grade 3 の肺臓炎	投与を中断する． Grade 1 以下（又はベースライン）に回復した場合，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．毒性が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．
Grade 2 の皮膚障害	対症療法（抗ヒスタミン薬，副腎皮質ホルモンなど）を実施し，回復又は軽快した場合にはチラブルチニブの投与を継続する．対症療法にもかかわらず回復又は軽快しない場合には，チラブルチニブの用量を 1 段階下げる，又は医師判断により投与を中断することができる． 投与を中断した場合，医師判断により投与を再開することができる． （なお，Grade 1 の発現時も対症療法を実施する．）
Grade 3 以上の皮膚障害	投与を中断する． Grade 2 以下（又はベースライン）に回復した場合，チラブルチニブの用量を 1 段階下げて再開することを考慮する．
肺臓炎及び皮膚障害以外の Grade 3 以上の非血液毒性	投与を中断する． Grade 2 以下（又はベースライン）に回復した場合，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．毒性が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．

注）活動性の感染症の発現又はその疑いがある場合は，当該感染症から回復し，抗感染症薬の投与が完了するまでチラブルチニブの投与を中断する．当該感染症から回復し，抗感染症薬の投与が完了した後は，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．
原疾患に起因しない中枢神経症状又はチラブルチニブとの因果関係が否定できない中枢神経症状が認められた場合には，医師判断でチラブルチニブの投与中断を考慮する．投与中断により当該事象が回復した場合，治験依頼者と相談の上，チラブルチニブ中断前の用量で再開することができる．なお，中枢神経症状が再発した場合，医師判断でチラブルチニブの用量を 1 段階下げることを考慮する．

2.7.3.6.2 被験者の内訳

表 2.7.3.6-3 被験者の内訳（02 試験，SAF）

	320 mg N = 20	480 mg N = 7	480 mg 朝食前投与 N = 17	全体 N = 44
投与継続例	6	2	9	17
投与中止例	14	5	8	27
被験者又は代諾者より同意の撤回の申出があった場合	0	0	0	0
選択基準を満たしていないことが判明したため	0	0	0	0
除外基準に抵触することが判明したため	0	0	0	0
IPCG基準より病勢進行が認められたため	11	3	7	21
DLT評価期間にDLTが発現したため	0	0	0	0
Grade4の肺臓炎が発現したため	0	0	0	0
有害事象のため，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	1	2	0	3
妊娠が判明したため	0	0	0	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	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	2	0	1	3

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.1-2］

2.7.3.6.3 主な人口統計学的特性

表 2.7.3.6-4 人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（02 試験，ENR）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
性別				
男性	14 (70.0)	4 (57.1)	6 (35.3)	24 (54.5)
女性	6 (30.0)	3 (42.9)	11 (64.7)	20 (45.5)
年齢（歳）				
<65	11 (55.0)	5 (71.4)	8 (47.1)	24 (54.5)
65-<75	7 (35.0)	1 (14.3)	6 (35.3)	14 (31.8)
>=75	2 (10.0)	1 (14.3)	3 (17.6)	6 (13.6)
Mean (SD)	60.9 (12.2)	56.0 (12.2)	61.5 (15.9)	60.3 (13.6)
Median	59.5	54.0	65.0	60.0
Min - Max	41 - 86	42 - 75	29 - 85	29 - 86
身長（cm）				
Mean (SD)	165.44 (9.41)	163.70 (12.20)	156.72 (9.57)	161.79 (10.53)
Median	167.00	161.10	155.40	160.60
Min - Max	151.4 - 186.4	142.4 - 175.3	139.0 - 177.1	139.0 - 186.4
体重（kg）				
Mean (SD)	63.05 (13.95)	61.53 (14.37)	55.04 (10.64)	59.71 (13.08)
Median	61.55	65.70	58.20	61.55
Min - Max	45.2 - 102.0	38.9 - 80.7	38.7 - 70.1	38.7 - 102.0
BMI（kg/m^2）				
Mean (SD)	22.87 (3.53)	22.77 (3.96)	22.30 (3.34)	22.63 (3.45)
Median	22.66	21.45	21.78	22.28
Min - Max	16.7 - 30.9	18.2 - 29.3	17.3 - 28.9	16.7 - 30.9
Karnofsky Performance Status				
<70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
70	8 (40.0)	3 (42.9)	9 (52.9)	20 (45.5)
80	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	4 (9.1)
90	6 (30.0)	2 (28.6)	3 (17.6)	11 (25.0)
100	4 (20.0)	2 (28.6)	3 (17.6)	9 (20.5)
Mean (SD)	83.0 (12.2)	84.3 (14.0)	80.0 (12.2)	82.0 (12.3)
Median	85.0	90.0	70.0	80.0
Min - Max	70 - 100	70 - 100	70 - 100	70 - 100
既往歴				
有	7 (35.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	18 (40.9)
無	13 (65.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	26 (59.1)
合併症				
有	17 (85.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	41 (93.2)
無	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)
飲酒歴				
Never	14 (70.0)	2 (28.6)	13 (76.5)	29 (65.9)
Current	6 (30.0)	5 (71.4)	4 (23.5)	15 (34.1)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喫煙歴				
Never	11 (55.0)	2 (28.6)	8 (47.1)	21 (47.7)
Former	8 (40.0)	5 (71.4)	9 (52.9)	22 (50.0)
Current	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.1-4］

表 2.7.3.6-5 疾患特性の要約（02 試験，ENR）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
PCNSLの診断日から登録までの期間（初発）（月）				
<35	7 (35.0)	3 (42.9)	13 (76.5)	23 (52.3)
>=35	7 (35.0)	4 (57.1)	4 (23.5)	15 (34.1)
Mean (SD)	45.24 (36.72)	42.43 (34.76)	29.20 (29.96)	37.54 (33.42)
Median	34.37	36.34	16.79	25.79
Min - Max	5.1 - 144.7	1.8 - 103.2	2.9 - 105.0	1.8 - 144.7
PCNSLの診断日から登録までの期間（直近）（月）				
<0.5	10 (50.0)	5 (71.4)	8 (47.1)	23 (52.3)
>=0.5	10 (50.0)	2 (28.6)	9 (52.9)	21 (47.7)
Mean (SD)	0.61 (0.33)	0.54 (0.50)	0.50 (0.20)	0.56 (0.32)
Median	0.56	0.39	0.53	0.49
Min - Max	0.2 - 1.2	0.1 - 1.6	0.2 - 0.8	0.1 - 1.6
PCNSLに対する治療歴（手術）				
有	8 (40.0)	2 (28.6)	6 (35.3)	16 (36.4)
無	12 (60.0)	5 (71.4)	11 (64.7)	28 (63.6)
PCNSLに対する治療歴（造血幹細胞移植）				
有	2 (10.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	7 (15.9)
無	18 (90.0)	6 (85.7)	13 (76.5)	37 (84.1)
PCNSLに対する治療歴（薬物療法）				
有	20 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	44 (100.0)
無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PCNSLに対する治療歴（メトトレキサート）				
有	20 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	44 (100.0)
無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PCNSLに対する治療歴（シタラビン）				
有	7 (35.0)	4 (57.1)	10 (58.8)	21 (47.7)
無	13 (65.0)	3 (42.9)	7 (41.2)	23 (52.3)
PCNSLに対する治療歴（リツキシマブ）				
有	13 (65.0)	3 (42.9)	10 (58.8)	26 (59.1)
無	7 (35.0)	4 (57.1)	7 (41.2)	18 (40.9)
PCNSLに対する治療歴（放射線療法）				
有	14 (70.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	29 (65.9)
無	6 (30.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	15 (34.1)

表 2.7.3.6-5 疾患特性の要約（02 試験，ENR）（続き 1）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
前治療回数				
1	9 (45.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	18 (40.9)
2-3	5 (25.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	16 (36.4)
>=4	6 (30.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	10 (22.7)
Mean (SD)	2.5 (1.7)	4.0 (4.6)	2.0 (1.2)	2.5 (2.3)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min - Max	1 - 6	1 - 14	1 - 5	1 - 14
薬物療法による前治療回数				
1	11 (55.0)	4 (57.1)	8 (47.1)	23 (52.3)
2-3	6 (30.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	15 (34.1)
>=4	3 (15.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	6 (13.6)
Mean (SD)	2.0 (1.2)	2.9 (4.1)	2.0 (1.3)	2.1 (1.9)
Median	1.0	1.0	2.0	1.0
Min - Max	1 - 4	1 - 12	1 - 5	1 - 12
PCNSLに対する直近の治療における再発・難治性の別				
再発	17 (85.0)	2 (28.6)	14 (82.4)	33 (75.0)
難治性	3 (15.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	9 (20.5)
PCNSLに対する直近のメトトレキサート治療における再発・難治性の別				
再発	16 (80.0)	3 (42.9)	14 (82.4)	33 (75.0)
難治性	4 (20.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	10 (22.7)
PCNSLに対する直近のリツキシマブ治療における再発・難治性の別				
再発	10 (50.0)	2 (28.6)	8 (47.1)	20 (45.5)
難治性	2 (10.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	5 (11.4)
予後因子（Recursive partitioning analysis scoring system）				
クラス1	4 (20.0)	3 (42.9)	4 (23.5)	11 (25.0)
クラス2	16 (80.0)	4 (57.1)	13 (76.5)	33 (75.0)
クラス3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.6-5 疾患特性の要約（02 試験，ENR）（続き 2）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
遺伝子変異（CARD11）				
有	3 (15.0)	2 (28.6)	12 (70.6)	17 (38.6)
無	17 (85.0)	5 (71.4)	5 (29.4)	27 (61.4)
遺伝子変異（CD79A）				
有	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (4.5)
無	19 (95.0)	7 (100.0)	16 (94.1)	42 (95.5)
遺伝子変異（CD79B）				
有	10 (50.0)	0 (0.0)	8 (47.1)	18 (40.9)
無	10 (50.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	26 (59.1)
遺伝子変異（MYD88）				
有	15 (75.0)	6 (85.7)	11 (64.7)	32 (72.7)
無	5 (25.0)	1 (14.3)	6 (35.3)	12 (27.3)
PCNSLのサブタイプ				
GCB	7 (35.0)	1 (14.3)	5 (29.4)	13 (29.5)
Non-GCB	13 (65.0)	6 (85.7)	12 (70.6)	31 (70.5)
CSF検査				
Positive	1 (5.0)	1 (14.3)	7 (41.2)	9 (20.5)
Suspicious	4 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (11.4)
Negative	15 (75.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	30 (68.2)
眼科検査				
Positive	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (6.8)
Minor RPE abnormality	5 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	6 (13.6)
Negative	13 (65.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	35 (79.5)
標的病変における二方向積和（mm^2）（中央判定）				
<400	13 (65.0)	3 (42.9)	7 (41.2)	23 (52.3)
>=400	7 (35.0)	4 (57.1)	10 (58.8)	21 (47.7)
Mean (SD)	445.01 (502.50)	1069.77 (1397.71)	681.09 (532.26)	635.62 (733.47)
Median	233.66	514.99	618.58	385.84
Min - Max	56.3 - 2031.4	77.1 - 4020.5	86.5 - 2047.7	56.3 - 4020.5

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.1-4］

2.7.3.6.4 全有効性試験の結果の比較検討

表 2.7.3.6-6 奏効期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
イベント数	7 (35.0)	5 (71.4)	2 (11.8)	14 (31.8)
打切り数	5 (25.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	14 (31.8)
奏効期間（月）				
Median	3.70	10.22	N.A.	10.22
[95% CI][a)]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.71, N.A.]
Min - Max[b)]	0.62 - 17.61+	0.56 - 15.57+	0.92 - 4.67+	0.56 - 17.61+

a) Kaplan-Meier法を用いて解析
b) 打切りデータであれば「+」を表示した.

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-2.1］

表 2.7.3.6-7 奏効期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
イベント数	8 (40.0)	5 (71.4)	1 (5.9)	14 (31.8)
打切り数	5 (25.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	14 (31.8)
奏効期間（月）				
Median	4.21	10.22	N.A.	10.22
[95% CI][a)]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.97, N.A.]
Min - Max[b)]	0.62 - 17.61+	0.56 - 15.57+	0.92 - 4.47+	0.56 - 17.61+

a) Kaplan-Meier法を用いて解析
b) 打切りデータであれば「+」を表示した.

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-2.2］

表 2.7.3.6-8　奏効に至るまでの期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
奏効被験者数	12 (60.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	28 (63.6)
打切り数	8 (40.0)		8 (47.1)	16 (36.4)
奏効に至るまでの期間（月）				
Mean (SD)	0.96 (0.10)	0.83 (0.24)	0.91 (0.05)	0.91 (0.14)
Median	0.92	0.92	0.92	0.92
Min - Max	0.85 - 1.25	0.30 - 0.95	0.79 - 0.95	0.30 - 1.25

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-4.1］

表 2.7.3.6-9　奏効に至るまでの期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
奏効被験者数	13 (65.0)	7 (100.0)	8 (47.1)	28 (63.6)
打切り数	7 (35.0)		9 (52.9)	16 (36.4)
奏効に至るまでの期間（月）				
Mean (SD)	1.46 (1.81)	0.83 (0.24)	1.04 (0.32)	1.18 (1.25)
Median	0.92	0.92	0.92	0.92
Min - Max	0.85 - 7.46	0.30 - 0.95	0.89 - 1.84	0.30 - 7.46

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-4.2］

表 2.7.3.6-10　全生存期間の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
イベント数	5 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	8 (18.2)
打切り数	15 (75.0)	6 (85.7)	15 (88.2)	36 (81.8)
Median [95% CI][a)]	N.A. [11.24, N.A.]	N.A. [1.41, N.A.]	N.A. [5.45, N.A.]	N.A. [N.A., N.A.]
Min - Max[b)]	4.83 - 19.35+	1.41 - 17.28+	2.30+ - 6.54+	1.41 - 19.35+
6カ月				
生存率[a)]	95.00	85.71	80.00	89.57
[95% CI][a)]	[69.47, 99.28]	[33.41, 97.86]	[37.35, 95.07]	[74.35, 95.98]
12カ月				
生存率[a)]	73.33	85.71	-	74.56
[95% CI][a)]	[46.80, 88.10]	[33.41, 97.86]	[N.A., N.A.]	[54.65, 86.70]
18カ月				
生存率[a)]	73.33	-	-	74.56
[95% CI][a)]	[46.80, 88.10]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[54.65, 86.70]
24カ月				
生存率[a)]	-	-	-	-
[95% CI][a)]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]

a) Kaplan-Meier法を用いて解析
b) 打切りデータであれば「＋」を表示した.
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-6］

表 2.7.3.6-11　無増悪生存期間（中央判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
イベント数	13 (65.0)	5 (71.4)	9 (52.9)	27 (61.4)
PD	13 (65.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	26 (59.1)
死亡	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
打切り数	7 (35.0)	2 (28.6)	8 (47.1)	17 (38.6)
Median [95% CI][a]	2.07 [1.77, N.A.]	11.10 [1.41, N.A.]	5.78 [0.99, 5.78]	2.92 [1.84, 11.10]
Min - Max[b]	0.89 - 18.43+	1.41 - 16.49+	0.89 - 5.78	0.89 - 18.43+
6カ月				
無増悪生存率[a]	35.29	57.14	0.00	39.75
[95% CI][a]	[14.94, 56.53]	[17.19, 83.71]	[N.A., N.A.]	[23.94, 55.13]
12カ月				
無増悪生存率[a]	28.24	42.86	0.00	30.28
[95% CI][a]	[9.87, 50.12]	[9.78, 73.44]	[N.A., N.A.]	[14.94, 47.21]
18カ月				
無増悪生存率[a]	28.24	-	0.00	24.23
[95% CI][a]	[9.87, 50.12]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[9.68, 42.28]
24カ月				
無増悪生存率[a]	-	-	0.00	-
[95% CI][a]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]

a) Kaplan-Meier法を用いて解析
b) 打切りデータであれば「+」を表示した.
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-5.1］

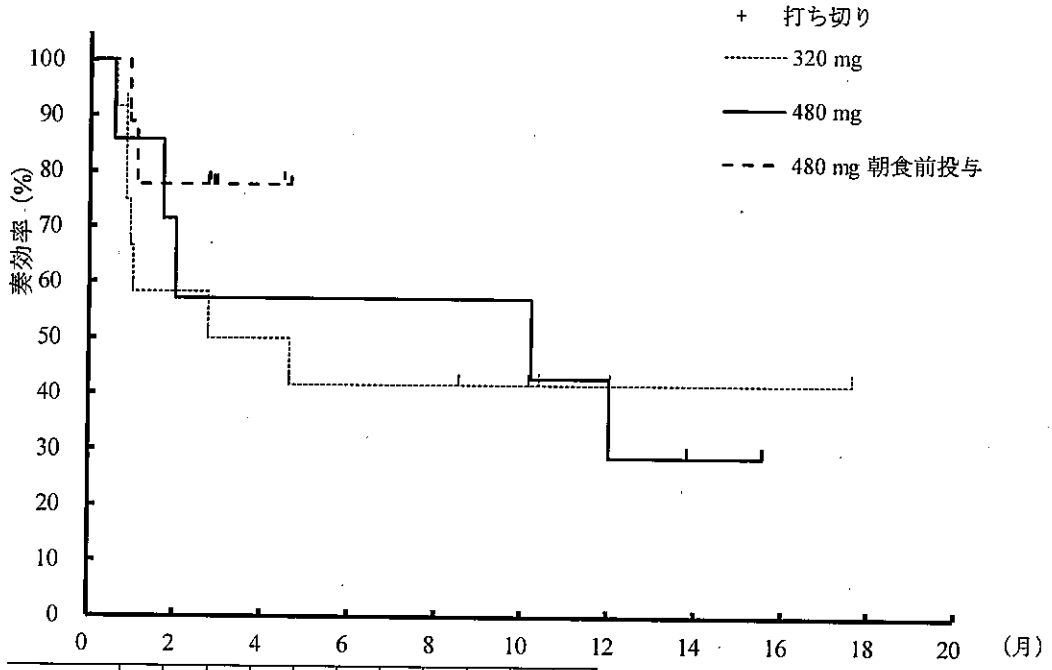
表 2.7.3.6-12　無増悪生存期間（医師判定）の要約（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
イベント数	12 (60.0)	5 (71.4)	8 (47.1)	25 (56.8)
PD	12 (60.0)	4 (57.1)	8 (47.1)	24 (54.5)
死亡	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
打切り数	8 (40.0)	2 (28.6)	9 (52.9)	19 (43.2)
Median [95% CI][a)]	2.86 [1.81, N.A.]	11.10 [1.41, N.A.]	N.A. [0.99, N.A.]	5.16 [1.84, 12.91]
Min - Max[b)]	0.89 - 18.46+	1.41 - 16.49+	0.92 - 5.78+	0.89 - 18.46+
6カ月				
無増悪生存率[a)]	40.64	57.14	-	47.49
[95% CI][a)]	[18.79, 61.57]	[17.19, 83.71]	[N.A., N.A.]	[31.59, 61.80]
12カ月				
無増悪生存率[a)]	34.83	42.86	-	37.77
[95% CI][a)]	[14.60, 56.10]	[9.78, 73.44]	[N.A., N.A.]	[21.07, 54.41]
18カ月				
無増悪生存率[a)]	34.83	-	-	31.48
[95% CI][a)]	[14.60, 56.10]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[14.80, 49.69]
24カ月				
無増悪生存率[a)]	-	-	-	-
[95% CI][a)]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]

a) Kaplan-Meier法を用いて解析
b) 打切りデータであれば「+」を表示した.

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-5.2］

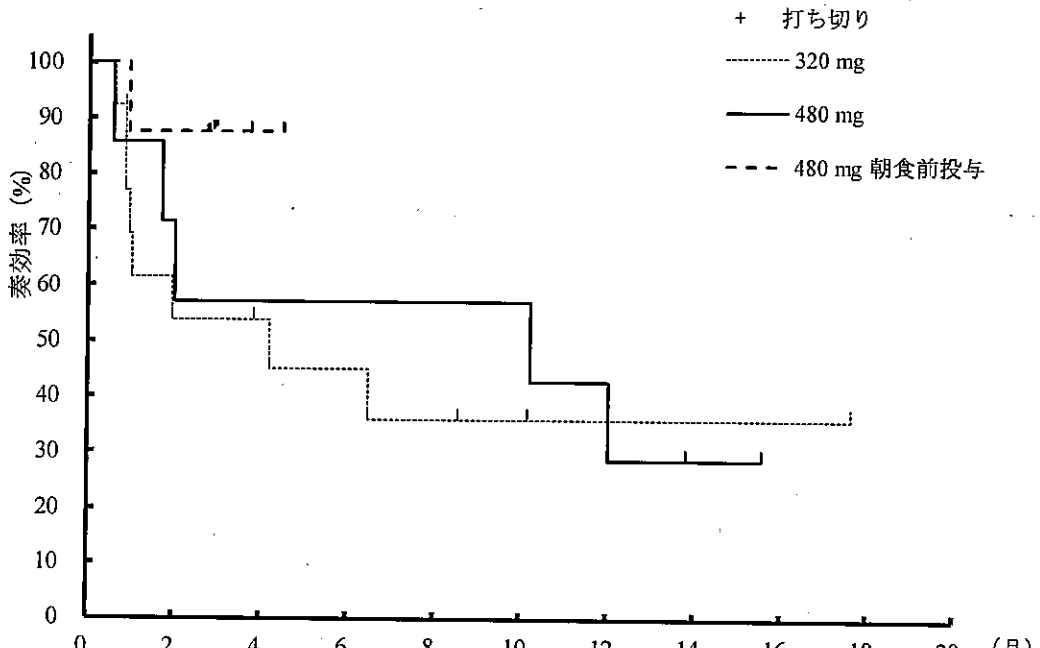
図 2.7.3.6-1　奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
320 mg	12	7	6	5	5	4	2	1	1	0	0
480 mg	7	5	4	4	4	4	3	1	0	0	0
480 mg 朝食前投与	9	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0
全体	28	19	12	9	9	8	5	2	1	0	0

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-2.1］

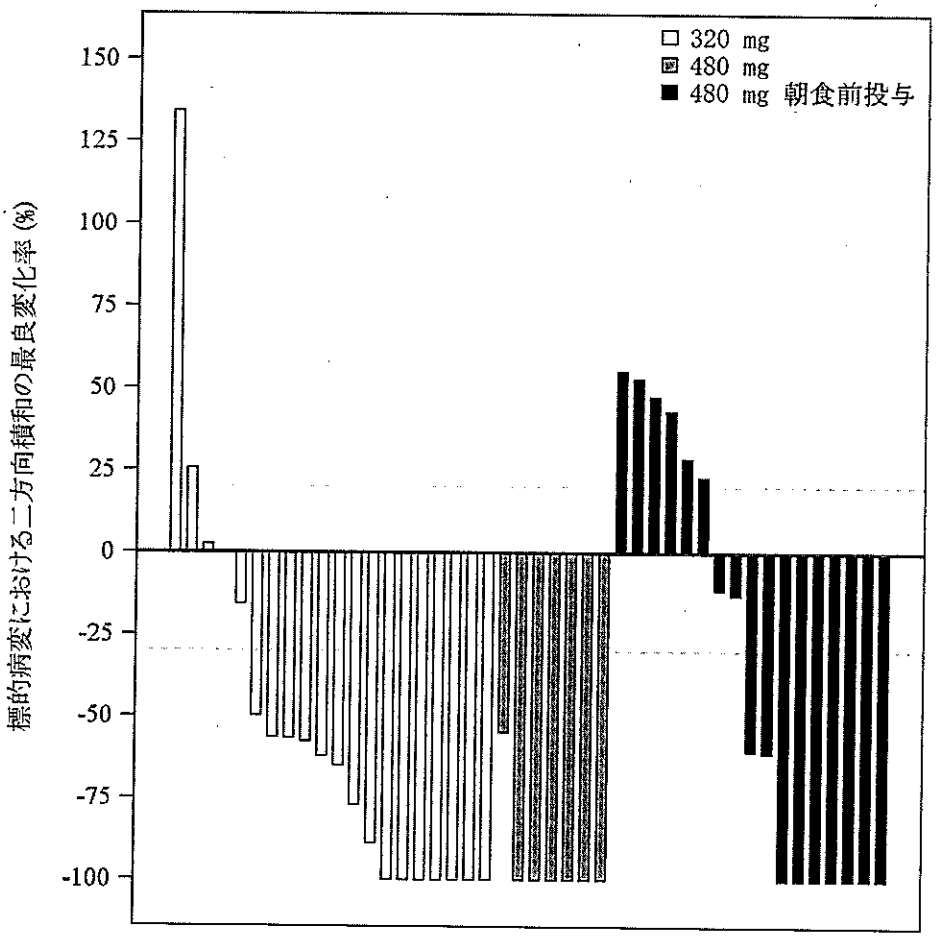
図 2.7.3.6-2　奏効期間（医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
320 mg	13	7	6	5	4	3	2	1	1	0	0
480 mg	7	5	4	4	4	4	3	1	0	0	0
480 mg 朝食前投与	8	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0
全体	28	19	11	9	8	7	5	2	1	0	0

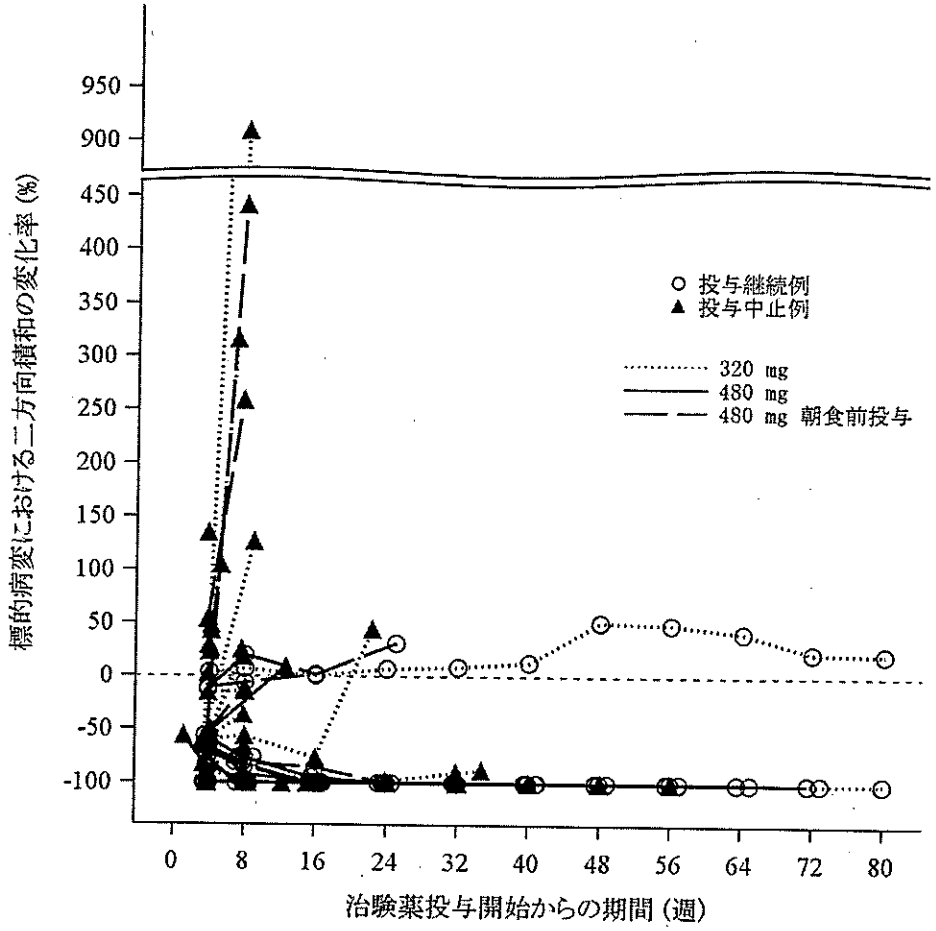
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-2.2］

図 2.7.3.6-3　標的病変における二方向積和の最良変化率の waterfall plot（中央判定）（02 試験，FAS）



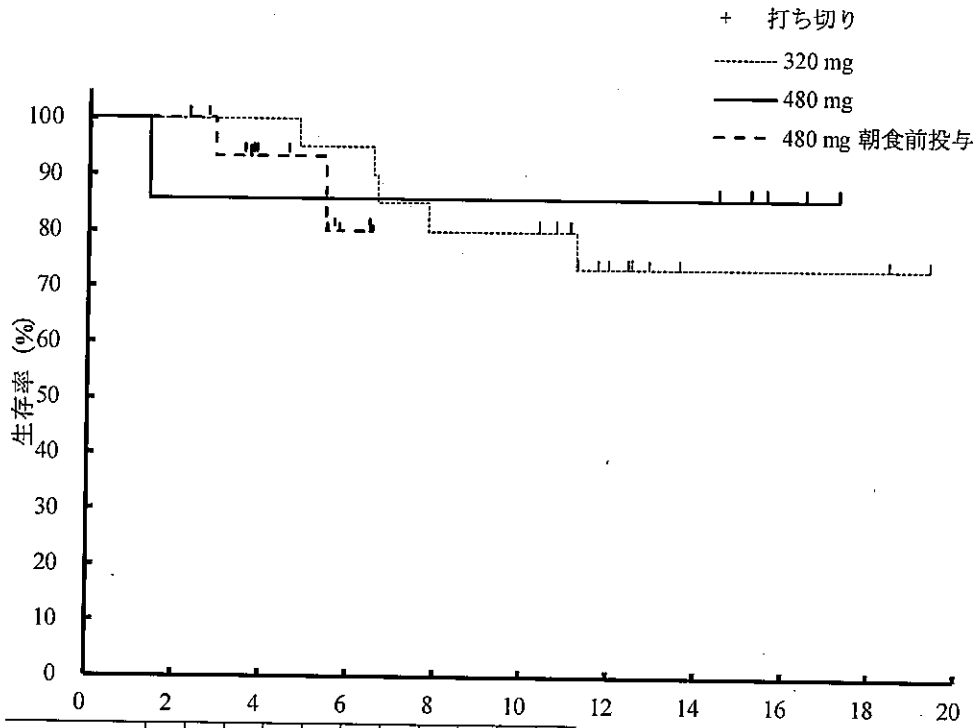
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-7.2］

図 2.7.3.6-4　標的病変における二方向積和の変化率の spider plot（中央判定）（02 試験, FAS）



出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-7.1］

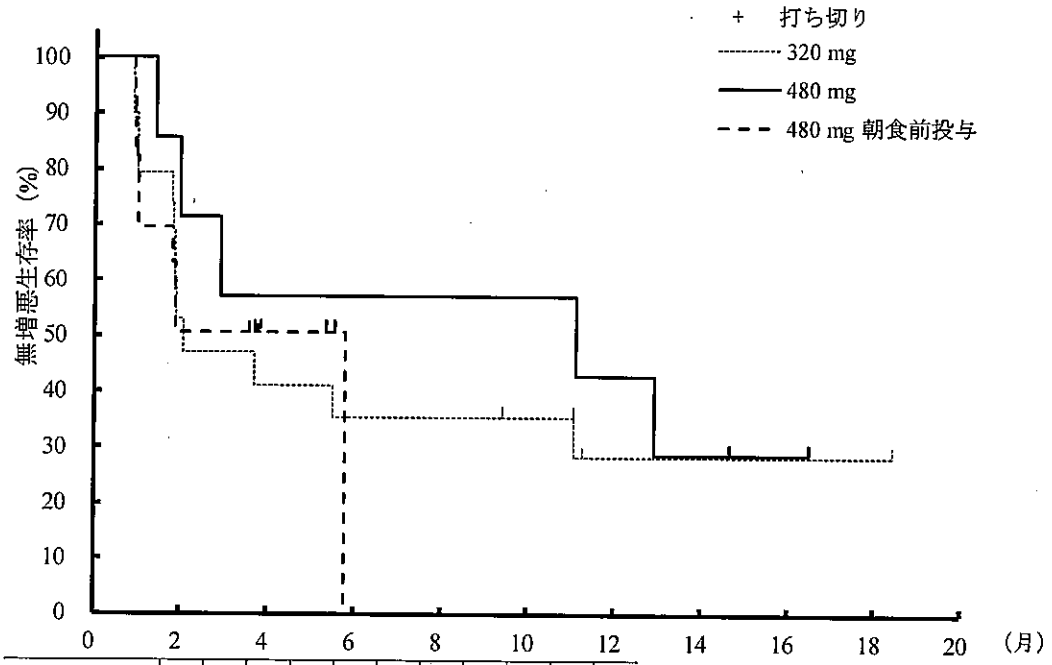
図 2.7.3.6-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
320 mg	20	20	20	19	16	16	7	2	2	2	0
480 mg	7	6	6	6	6	6	6	6	2	0	0
480 mg 朝食前投与	17	17	8	3	0	0	0	0	0	0	0
全体	44	43	34	28	22	22	13	8	4	2	0

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-6］

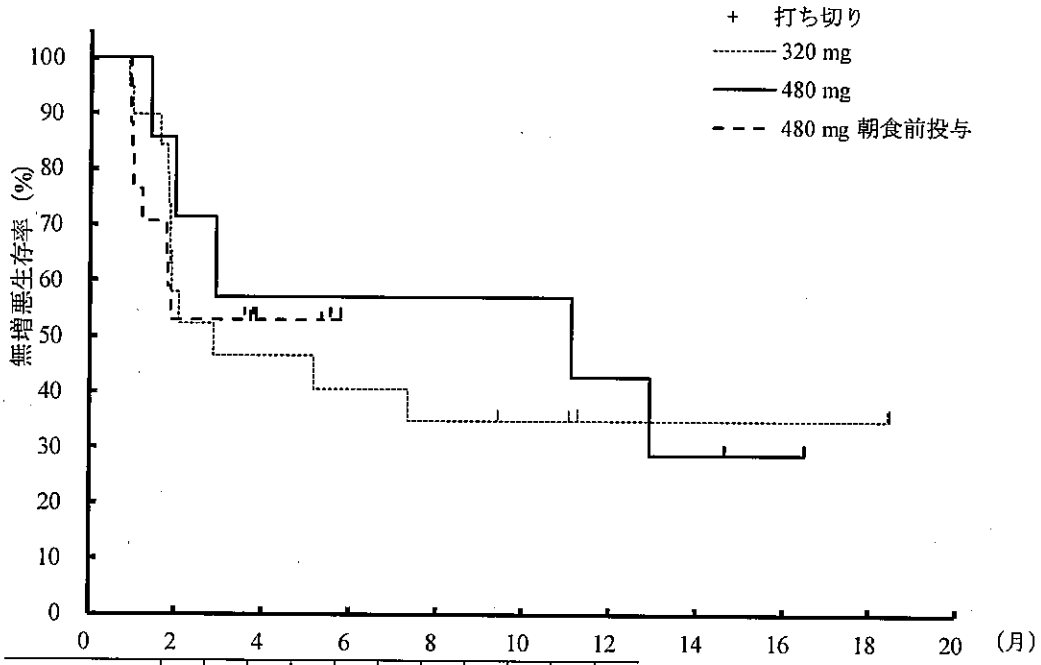
図 2.7.3.6-6　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
320 mg	20	9	7	6	6	5	2	1	1	1	0
480 mg	7	5	4	4	4	4	3	2	1	0	0
480 mg 朝食前投与	17	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0
全体	44	22	14	10	10	9	5	3	2	1	0

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-5.1］

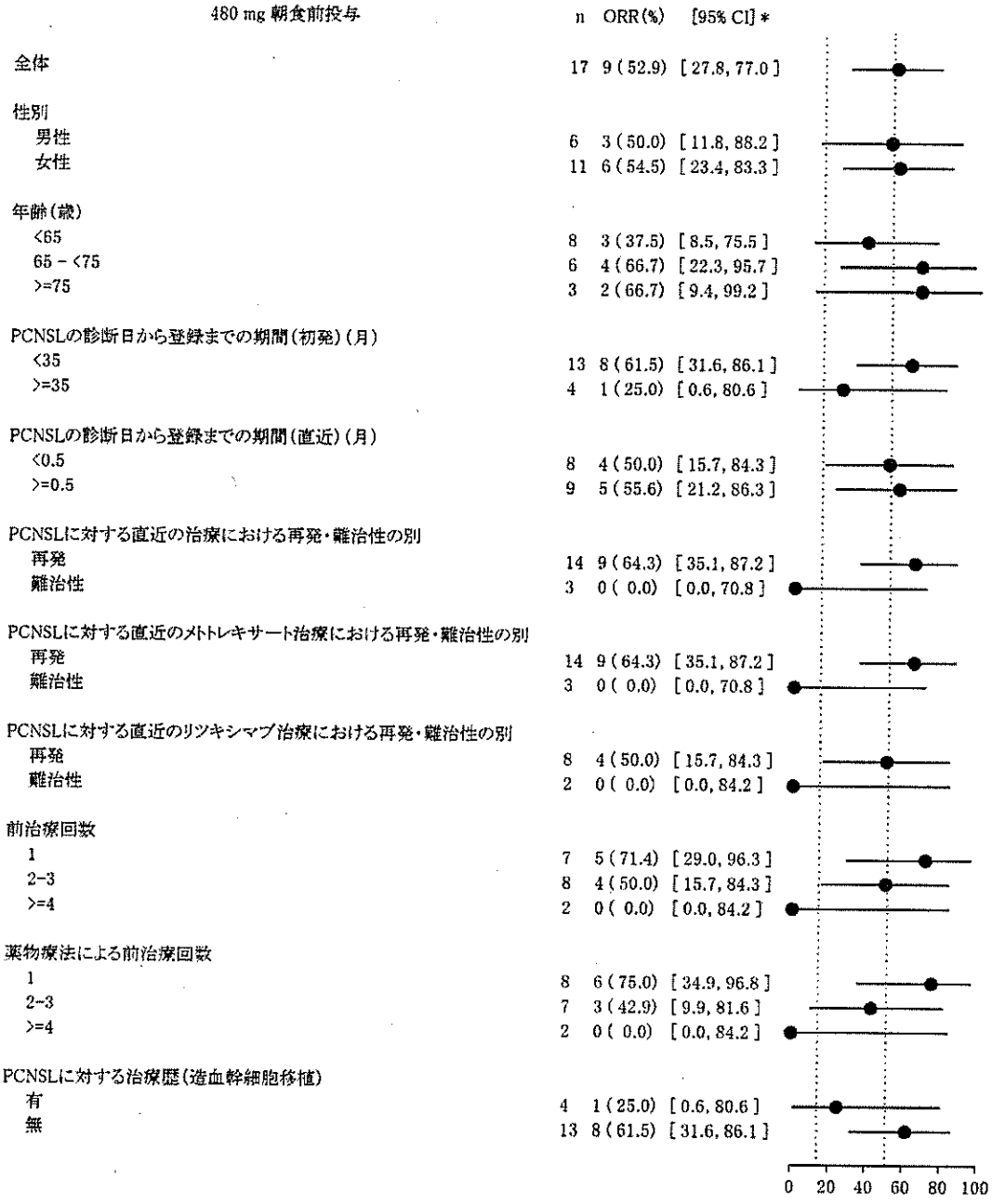
図 2.7.3.6-7　無増悪生存期間（医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（02 試験，FAS）



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
320 mg	20	10	8	7	6	5	3	2	2	2	0
480 mg	7	5	4	4	4	4	3	2	1	0	0
480 mg 朝食前投与	17	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0
全体	44	24	15	11	10	9	6	4	3	2	0

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-5.2］

図 2.7.3.6-8　全奏効率（中央判定）の forest plot（480 mg 朝食前投与）（02 試験，FAS）



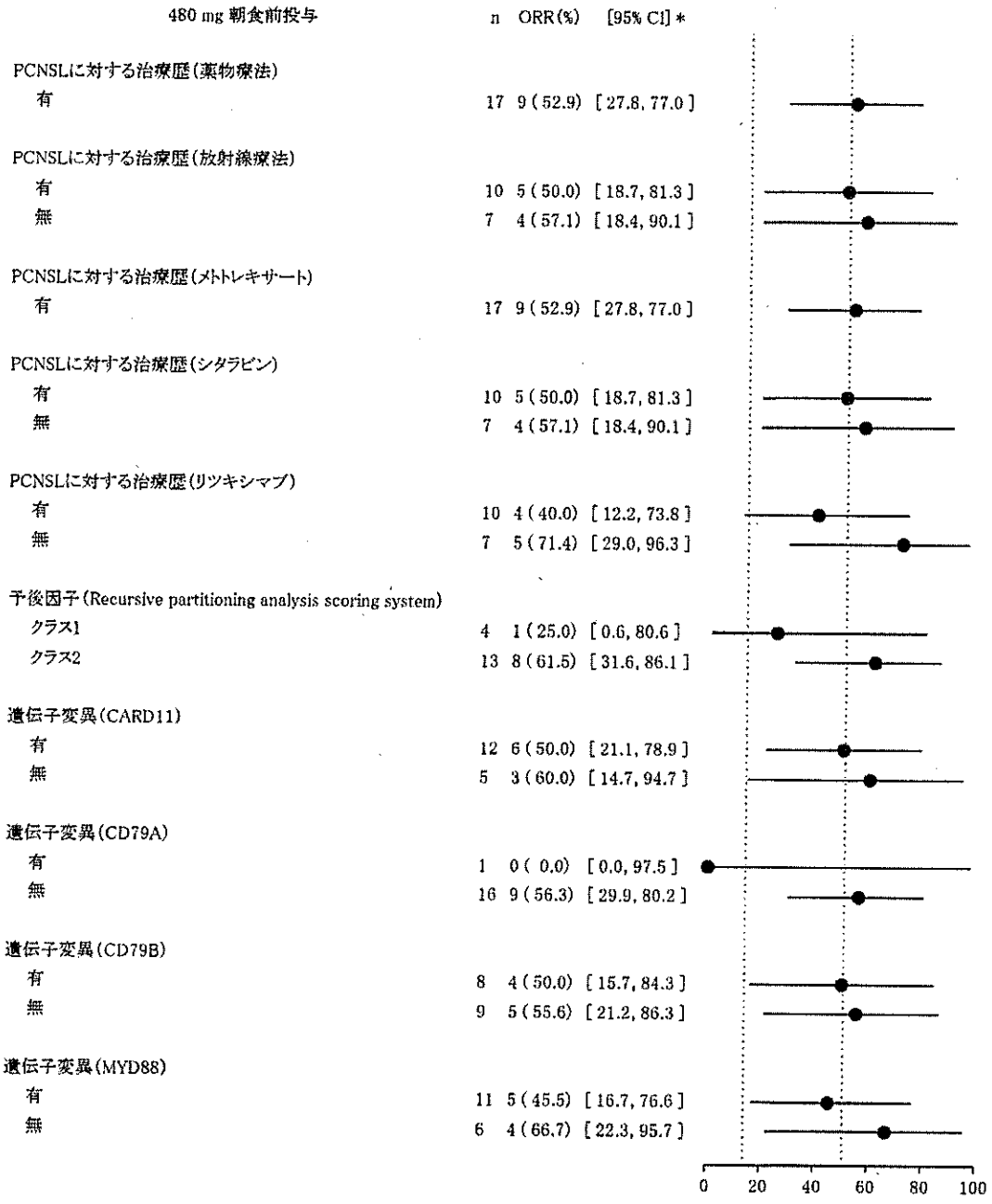
最良総合効果は，International PCNSL collaborative Group（IPCG）基準に従う．

* 両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出する．

** CD79A及びCD79Bのいずれか遺伝子変異がある場合，有とする．また，いずれの遺伝子変異も無い場合，無とする．

閾値奏効率：14.0%，期待奏効率：50.9%．

図 2.7.3.6-8　全奏効率（中央判定）の forest plot（480 mg 朝食前投与）（02 試験，FAS）（続き 1）



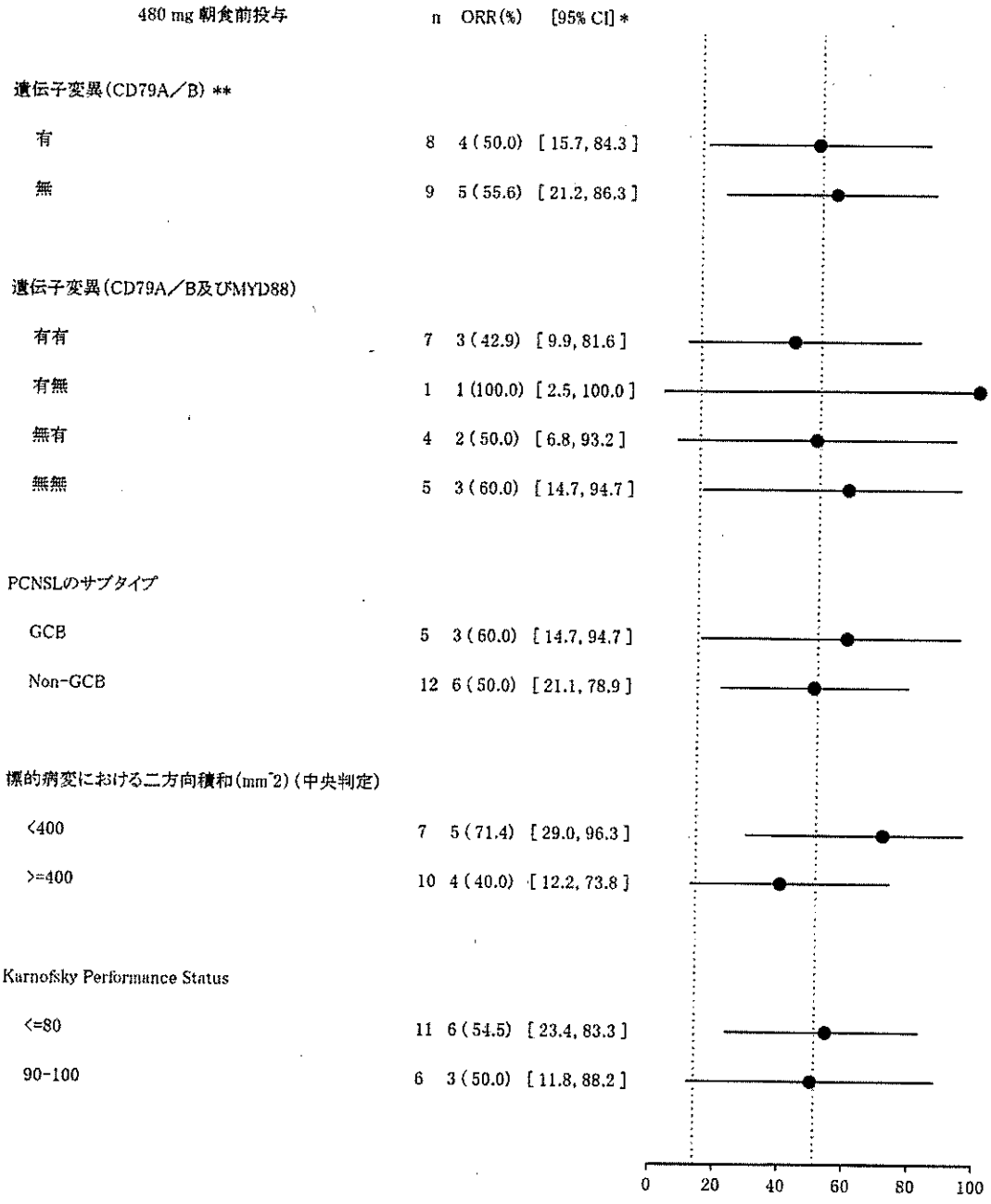
最良総合効果は，International PCNSL collaborative Group（IPCG）基準に従う．

* 両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出する．

** CD79A及びCD79Bのいずれか遺伝子変異がある場合，有とする．また，いずれの遺伝子変異も無い場合，無とする．

閾値奏効率：14.0%，期待奏効率：50.9%．

図 2.7.3.6-8　全奏効率（中央判定）の forest plot（480 mg 朝食前投与）（02 試験，FAS）（続き 2）



最良総合効果は，International PCNSL collaborative Group（IPCG）基準に従う．
* 両側95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出する．
** CD79A及びCD79Bのいずれか遺伝子変異がある場合，有とする．また，いずれの遺伝子変異も無い場合，無とする．
閾値奏効率：14.0%，期待奏効率：50.9%．
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）図 14.2-10.3］

2.7.3.7 参考文献

1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:5034-43.

2) Wong SF, Gan HK, Cher L. A single centre study of the treatment of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with single agent temozolomide. J Clin Neurosci. 2012;19:1501-5.

3) Rosso L, Brock CS, Gallo JM, Saleem A, Price PM, Turkheimer FE, et al. A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients. Cancer Res. 2009;69:120-7.

4) Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. Neurology. 2011;76:929-30.

5) Makino K, Nakamura H, Hide T, Kuratsu J. Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. J Neurooncol. 2012;106:155-60.

6) Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. Br J Cancer. 2007;96:864-7.

7) Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer. 2004;40:1682-8.

8) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2010;11:1036-47.

9) Tabouret E, Houillier C, Martin-Duverneuil N, Blonski M, Soussain C, Ghesquières H, et al. Patterns of response and relapse in primary CNS lymphomas after first-line chemotherapy: imaging analysis of the ANOCEF-GOELAMS prospective randomized trial. Neuro Oncol. 2017;19:422-9.

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 9
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 9
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.1.3 安全性の解析対象集団 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
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 20
2.7.4.1.3.1 主な人口統計学的特性 20
2.7.4.1.3.2 疾患特性 26
2.7.4.2 有害事象 34
2.7.4.2.1 有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 38
2.7.4.2.1.2 死亡 49
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 52
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 58
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.3 臨床検査値の評価 72
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 76
2.7.4.4.1 バイタルサイン 76
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 77
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 77
2.7.4.5.1 内因性要因 77
2.7.4.5.2 外因性要因 78
2.7.4.5.3 薬物相互作用 79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 80
2.7.4.5.5 過量投与 80
2.7.4.5.6 薬物乱用 81
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 81
2.7.4.5.8 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 81
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.7 付録 82

2.7.4.7.1 用量制限毒性（DLT）の定義 82
2.7.4.7.2 重篤な有害事象の一覧 83
2.7.4.7.3 投与中止に至った有害事象の一覧 101
2.7.4.7.4 特定の有害事象の発現頻度 107
2.7.4.7.5 臨床検査 133
2.7.4.7.6 有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析 136
2.7.4.8 参考文献 190

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 9
表 2.7.4.1-2 サイクル数の要約（02 試験，SAF） 14
表 2.7.4.1-3 チラブルチニブの曝露量及び投与状況（02 試験，SAF） 15
表 2.7.4.1-4 チラブルチニブの曝露量及び投与状況（01 試験，SAF） 16
表 2.7.4.1-5 チラブルチニブの曝露量及び投与状況（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 18
表 2.7.4.1-6 チラブルチニブの曝露量及び投与状況（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 19
表 2.7.4.1-7 人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（02 試験，ENR） 21
表 2.7.4.1-8 人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（01 試験，SAF） 22
表 2.7.4.1-9 人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，FAS） 24
表 2.7.4.1-10 人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（CLL 患者）（POE001 試験，FAS） 25
表 2.7.4.1-11 疾患特性の要約（02 試験，ENR） 27
表 2.7.4.1-12 疾患特性の要約（01 試験，SAF） 30
表 2.7.4.1-13 疾患特性の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，FAS） 32
表 2.7.4.1-14 疾患特性の要約（CLL 患者）（POE001 試験，FAS） 33
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（02 試験，SAF） 34
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の要約（01 試験，SAF） 35
表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 36
表 2.7.4.2-4 有害事象及び副作用の要約（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 37
表 2.7.4.2-5 全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（02 試験，SAF） 38

表 2.7.4.2-6　全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（02 試験，SAF）.....39
表 2.7.4.2-7　全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（01 試験，SAF）.....40
表 2.7.4.2-8　全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（01 試験，SAF）.....41
表 2.7.4.2-9　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）.....43
表 2.7.4.2-10　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）.....44
表 2.7.4.2-11　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）.....46
表 2.7.4.2-12　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）.....48
表 2.7.4.2-13　死亡の一覧（02 試験，SAF）.....49
表 2.7.4.2-14　死亡の一覧（01 試験，SAF）.....49
表 2.7.4.2-15　死亡の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）.....51
表 2.7.4.2-16　死亡の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）.....52
表 2.7.4.7-1　用量制限毒性の定義（02 試験，01 試験）.....82
表 2.7.4.7-2　用量制限毒性の定義（POE001 試験）.....82
表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（02 試験，SAF）.....83
表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（01 試験，SAF）.....85
表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）.....88
表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）.....93
表 2.7.4.7-7　投与中止に至った有害事象の一覧（02 試験，SAF）.....101
表 2.7.4.7-8　投与中止に至った有害事象の一覧（01 試験，SAF）.....102
表 2.7.4.7-9　投与中止に至った有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）.....103
表 2.7.4.7-10　投与中止に至った有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）.....105
表 2.7.4.7-11　特定の有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）.....107
表 2.7.4.7-12　特定の副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）.....111
表 2.7.4.7-13　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）.....113

表 2.7.4.7-14　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF） 117
表 2.7.4.7-15　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 120
表 2.7.4.7-16　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 124
表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 126
表 2.7.4.7-18　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 131
表 2.7.4.7-19　肝機能検査値異常の発現頻度（02 試験，SAF） 133
表 2.7.4.7-20　肝機能検査値異常の発現頻度（01 試験，SAF） 133
表 2.7.4.7-21　肝機能検査値異常の発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 134
表 2.7.4.7-22　肝機能検査値異常の発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 135
表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF） 136
表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF） 142
表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF） 149
表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF） 156
表 2.7.4.7-27　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：75 歳以上）（02 試験，SAF） 161
表 2.7.4.7-28　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF） 164
表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF） 169
表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF） 176

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF） 181
表 2.7.4.7-32　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：4 以上）（02 試験，SAF） 186

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ABC-DLBCL	activated B-cell-like DLBCL	活性型びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
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
BID	bis in die (twice daily)	1 日 2 回
B-NHL	non-Hodgkin lymphoma, B-cell type	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
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
ENR	Enrolled Set	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCB-DLBCL	germinal center B cell-like DLBCL	胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
non-GCB-DLBCL	non-germinal center B cell-like DLBCL	非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
OAT	organic anion transporter	—
OATP	organic anion transporting polypeptide	—
OCT	organic cation transporter	—
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫

用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die (once daily)	1 日 1 回
QTcB	corrected QT interval using Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SAF	Safety Set	—
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl-transferase	UDP グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WM	Waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症

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 安全性評価に用いた試験

ONO-4059［一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）］の安全性は，再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ），再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）に対する国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験，2018 年 1 月 4 日データカットオフ），並びに再発又は難治性のB-NHL 及び CLL に対する海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）の結果に基づき評価した．本申請資料では，これら 3 試験を安全性の評価資料として取り扱った．安全性データの解析は試験ごとに行った．また，健康被験者を対象とした海外 3 試験（GS-US-401-1765 試験，GS-US-401-1767 試験，GS-US-401-1768 試験）及び国内 1 試験（ONO-4059-04 試験）を安全性の参考資料として［2.7.6］項に提示した．

なお，本項では，ONO-4059-02 試験，ONO-4059-01 試験及び ONO-4059POE001 試験の試験番号は，それぞれ 02 試験，01 試験及び POE001 試験と表記した．

チラブルチニブの安全性評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す．

表 2.7.4.1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	対象	試験 デザイン	用法・用量	曝露期間の中央値（範囲）	安全性の解析対象	資料区分 添付資料番号
国内試験						
第Ⅰ／Ⅱ相 02 試験	再発又は難治性の PCNSL 患者	多施設共同 非盲検 非対照	第Ⅰ相試験パート：320，480 mg QD（食事制限なし）を経口投与． 第Ⅱ相試験パート：第Ⅰ相試験パートで決定した用量（食事制限なし）を QD で経口投与． 480 mg 朝食前投与群：480 mg QD を空腹時（原則朝食前）に経口投与．	81.5 日 （25～588）	計 44 名 320 mg：20 名 480 mg：7 名 480 mg 朝食前投与群：17 名	評価資料 ［5.3.5.2-1］
第Ⅰ相 01 試験	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	160，320，480 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与．	161 日 （5～1037）	計 17 名	評価資料 ［5.3.3.2-2］
海外試験						
第Ⅰ相 POE001 試験	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	B-NHL：20，40，80，160，320，480，600 mg QD，240 mg BID を空腹時に経口投与． CLL：20，40，80，160，320，400，500，600 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与．	B-NHL：15 週 （0～148） CLL：122.5 週 （4～166）	計 90 名 B-NHL 62 名 CLL 28 名	評価資料 ［5.3.3.2-1］

試験番号は以下の通り表示した：01 試験（ONO-4059-01 試験），02 試験（ONO-4059-02 試験），POE001 試験（ONO-4059POE001 試験）．
BID＝1 日 2 回，B-NHL＝B 細胞性非ホジキンリンパ腫，CLL＝慢性リンパ性白血病，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，QD＝1 日 1 回．

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

安全性の評価項目は，有害事象及び副作用，一般臨床検査，バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，並びに Karnofsky Performance Status とした．

有害事象名は，特に断りのない限り，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 21.1 の基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，米国国立がん研究所（NCI）－有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0［日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版］を用いて評価した．治験薬との因果関係は，4 段階（1. 明らかに関連あり，2. 多分関連あり，3. 関連ないともいえない，4. 関連なし）で判定し，1～3 と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象を「副作用」として取り扱った．

有害事象の集計期間は，サイクル 1 の 1 日目から治療期終了時の 28 日後又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までとした．

02 試験の説明は，［表 2.7.6.7-1］に示した．

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

安全性の評価項目は，有害事象，身体検査，一般臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした．

有害事象名は，特に断りのない限り，MedDRA/J バージョン 20.1 の PT に読み替え，SOC による分類を行った．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0（日本語訳 JCOG 版）を用いて評価した．治験薬との因果関係は，国内 02 試験と同様に，4 段階（1. 明らかに関連あり，2. 多分関連あり，3. 関連ないともいえない，4. 関連なし）で判定し，1～3 と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象を「副作用」として取り扱った．

有害事象の集計期間は，第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 8 週目（56 日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までとした．

01 試験の説明は，［表 2.7.6.3-1］に示した．

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした．

有害事象名は，特に断りのない限り，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.1 の PT に読み替え，SOC による分類を行った．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.03 を用いて評価した．治験薬との因果関係は，4 段階（1. Not related/unlikely related，2. Possibly

related，3. Probably related，4. Definitely related）で判定し，2～4 と判定された有害事象を「副作用」として取り扱った．

有害事象は，治験薬投与開始日から治験薬投与終了後 30 日までに発現した事象及びすべての治験薬の投与中止に至った事象を集計した．なお，本治験では，治験薬の投与期間は最大 6 サイクルまでとし，以降は臨床的ベネフィットが得られている患者でのみ投与を継続するデザインとした．

POE001 試験の説明は，［表 2.7.6.2-1］に示した．

2.7.4.1.1.3　　安全性の解析対象集団

（1）　国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験では，安全性の評価対象は Safety Set（SAF）とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与され，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例でなく，除外基準の 22（同意能力に関する基準［表 2.7.3.6-1］）に抵触していない被験者の集団と定義した．

02 試験は，PCNSL 患者を対象とし，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで構成された．

第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1 の 320 mg 1 日 1 回（QD），コホート 2 の 480 mg QD からなる 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．なお，第Ⅰ相試験パートの用法は，食事制限を設けない随時投与とした．第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）に各 3 名が登録されたが，いずれのコホートでも用量制限毒性（DLT）は認められず（2.7.4.2.1.4　3）（1）），PCNSL 患者に対する 480 mg の用量までの忍容性が確認されたことから，第Ⅱ相試験パートの用法・用量は 480 mg QD（食事制限なし）とした．なお，第Ⅰ相試験パートに参加した被験者は，第Ⅱ相試験パートに継続して組み入れられる設計とした．

第Ⅱ相試験パートは 480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始したが，第Ⅰ相試験パートと合計で 10 名（登録時の用量：320 mg QD が 3 名，480 mg QD が 7 名）にチラブルチニブが投与された状況で，480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始した 7 名中 4 名に重篤な副作用［第Ⅰ相試験パートのコホート 2 に登録された 3 名中 1 名に間質性肺疾患（転帰：死亡，DLT 評価期以降の発現），第Ⅱ相試験パートに登録された 4 名中 3 名に多形紅斑］が認められたため，被験者の安全性を考慮し，第Ⅱ相試験パートの用法・用量を 320 mg QD（食事制限なし）に変更した．また，第Ⅱ相試験パートでは，480 mg を 1 日 1 回（QD）空腹時（原則朝食前）に投与する朝食前投与群を追加した．

02 試験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで合計 44 名が登録され，登録時の用法・用量は，320 mg QD（食事制限なし）が 20 名（第Ⅰ相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試

験パート 17 名），480 mg QD（食事制限なし）が 7 名（第Ⅰ相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 4 名），480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名であった．登録されたすべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．登録された被験者のうち，SAF から除外された被験者はなく，SAF は 44 名であった．なお，02 試験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの被験者を統合し，登録時の用法・用量ごとに解析を行った．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，安全性の評価対象は SAF とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団と定義した．

01 試験では，B-NHL 及び CLL 患者を対象に，160 mg QD を初回用量とする最大 4 コホートの 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は，空腹時投与［QD では原則朝食前，1 日 2 回（BID）では原則朝食前及び夕食前］とした．

コホート 1（160 mg QD）に 3 名，コホート 2（320 mg QD）に 3 名，コホート 3（480 mg QD）に 4 名が登録された．コホート 4（300 mg BID）では 1 名に DLT が発現し，7 名に拡大された．DLT の詳細は 2.7.4.2.1.4 3) (2) に示した．

01 試験では，合計 17 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 17 名を SAF とした．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，安全性の評価対象は SAF とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団と定義した．

POE001 試験では，B-NHL 患者群及び CLL 患者群それぞれで，20 mg QD を初回用量として，3+3 デザインによりチラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は，空腹時投与（投与後 1～2 時間以降に食事可）とした．

B-NHL 患者は，コホート 1（20 mg QD）に 3 名，コホート 2（40 mg QD）に 3 名が登録され，コホート 3（80 mg QD）は 5 名に拡大された．コホート 4（160 mg QD）では最初に組み入れられた 3 名に明らかな有効性が認められたため，5 名が追加され，8 名が登録された．コホート 5（320 mg QD）では 1 名に DLT が認められたため，コホートが拡大され，更にこのコホートには 10 名が追加され，21 名が登録された．コホート 6（480 mg QD）では 1 名に DLT が認められ，10 名に拡大された．コホート 7（600 mg QD）は 9 名に拡大された．コホート 7（600 mg QD）では，2 名に DLT が発現した．コホート 8（240 mg BID）には 3 名が登録された．DLT の詳細は 2.7.4.2.1.4 3) (3) に示した．

B-NHL 患者は，合計 62 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 62 名を SAF とした．

CLL 患者は，コホート 1（20 mg QD）に 3 名，コホート 2（40 mg QD）に 3 名が登録され，コホート 3（80 mg QD）は 4 名に拡大された．コホート 4（160 mg QD），コホート 5（320 mg QD），コホート 6（600 mg QD），コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）にはそれぞれ 3 名が登録された．コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）では，各 1 名に有害事象が発現したが，当初はこれらの事象は DLT とみなされなかったため，コホートは 3 名から拡大されなかった．コホート 9（500 mg QD）には 3 名が登録された．DLT の詳細は 2.7.4.2.1.4　3）　(3) に示した．

CLL 患者は，合計 28 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 28 名を SAF とした．

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

サイクル数の要約を表 2.7.4.1-2 に，治験薬（チラブルチニブ）の曝露量及び投与状況を表 2.7.4.1-3 に示した．

全被験者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 81.5（25～588）日であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3.5（1～22）サイクルであった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26640.0（4800～188160）mg，相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 100.0（40～100）％であった．

表 2.7.4.1-2　サイクル数の要約（02 試験，SAF）

サイクル数	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
1	3 (15.0)	0	2 (11.8)	5 (11.4)
2	4 (20.0)	2 (28.6)	6 (35.3)	12 (27.3)
3	4 (20.0)	1 (14.3)	0	5 (11.4)
4	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
5	0	0	6 (35.3)	6 (13.6)
6	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
7	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)
8	1 (5.0)	0	2 (11.8)	3 (6.8)
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (4.5)
13	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
14	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
15	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (4.5)
16	0	0	0	0
17	0	0	0	0
18	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
19	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
20	0	0	0	0
21	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
22	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
Mean (SD)	6.9 (6.8)	10.1 (7.6)	3.9 (2.4)	6.3 (6.0)
Median	3.0	12.0	5.0	3.5
Min - Max	1 - 22	2 - 19	1 - 8	1 - 22

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-1.1］

表 2.7.4.1-3　チラブルチニブの曝露量及び投与状況（02 試験，SAF）

	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
投与期間（日）				
Mean (SD)	177.2 (183.4)	255.6 (219.1)	90.0 (58.9)	156.0 (162.5)
Median	70.5	337.0	109.0	81.5
Min - Max	26 - 588	25 - 501	28 - 197	25 - 588
総投与量（mg）				
Mean (SD)	55640.0 (58109.1)	97520.0 (83249.2)	38164.7 (25321.9)	55550.9 (55712.6)
Median	18880.0	124800.0	35200.0	26640.0
Min - Max	8320 - 187520	4800 - 188160	13440 - 94560	4800 - 188160
相対用量強度（%）				
>100	0	0	0	0
>90-<=100	19 (95.0)	6 (85.7)	13 (76.5)	38 (86.4)
>70-<=90	1 (5.0)	0	1 (5.9)	2 (4.5)
>50-<=70	0	0	3 (17.6)	3 (6.8)
<=50	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
Mean (SD)	98.0 (6.6)	90.9 (22.5)	90.9 (14.4)	94.1 (13.4)
Median	100.0	100.0	97.6	100.0
Min - Max	71 - 100	40 - 100	61 - 100	40 - 100
第I相試験：サイクル1の総投与量（mg）				
n	3	3	-	6
Mean (SD)	8960.0 (0.0)	13413.3 (46.2)	-	11186.7 (2439.4)
Median	8960.0	13440.0	-	11160.0
Min - Max	8960 - 8960	13360 - 13440	-	8960 - 13440

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-1.2］

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

治験薬（チラブルチニブ）の曝露量及び投与状況を表 2.7.4.1-4 に示した．

全被験者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 161（5～1037）日であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 7（1～38）サイクルであった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 77280.0（3000～307200）mg，相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 100.00（25.5～100.0）%であった．

表 2.7.4.1-4　チラブルチニブの曝露量及び投与状況（01 試験，SAF）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
サイクル数 a)					
1～6	0	1 (33.3)	3 (75.0)	4 (57.1)	8 (47.1)
7～12	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)
13～24	0	0	0	2 (28.6)	2 (11.8)
≧25	3 (100.0)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	6 (35.3)
平均値±標準偏差	36.3±2.1	22.7±17.6	3.3±2.6	9.7±10.8	15.2±15.1
中央値	37.0	28.0	2.5	4.0	7.0
最小値～最大値	34～38	3～37	1～7	1～31	1～38
投与期間（日）b)					
1～168	0	1 (33.3)	4 (100.0)	4 (57.1)	9 (52.9)
169～336	0	0	0	0	0
337～672	0	0	0	2 (28.6)	2 (11.8)
≧673	3 (100.0)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	6 (35.3)
平均値±標準偏差	1001.0±61.5	614.0±481.2	76.5±58.2	256.9±299.4	408.8±418.4
中央値	1036.0	755.0	58.5	105.0	161.0
最小値～最大値	930～1037	78～1009	28～161	5～841	5～1037
第 1 サイクルでの総投与量（mg）					
平均値±標準偏差	4480.0±0.0	8960.0±0.0	12720.0±1440.0	14357.1±5086.5	11276.5±4942.8
中央値	4480.0	8960.0	13440.0	16800.0	13440.0
最小値～最大値	4480～4480	8960～8960	10560～13440	3000～16800	3000～16800
総投与量（mg）					
平均値±標準偏差	155306.7±6063.8	190506.7±147325.6	33160.0±30309.9	100265.7±92425.0	110114.1±95974.0
中央値	156320.0	239360.0	21120.0	63000.0	77280.0
最小値～最大値	148800～160800	24960～307200	13120～77280	3000～235800	3000～307200
第 1 サイクルでの服薬率（%）c)					
0～＜80	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)
80～＜90	0	0	0	0	0
90～＜100	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
100	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
平均値±標準偏差	100.00±0.00	100.00±0.00	94.64±10.71	99.23±2.02	98.42±5.28
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値～最大値	100.0～100.0	100.0～100.0	78.6～100.0	94.6～100.0	78.6～100.0

a) 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．

b) 投与期間（日）＝「治験薬最終投与日」－「治験薬投与開始日」＋1

c) コホート 1，2，3 については，服薬率（%）＝第 1 サイクルの総投与回数／第 1 サイクルの評価日数×100 とした．コホート 4 については，服薬率（%）＝第 1 サイクルの総投与回数／（第 1 サイクルの評価日数×2）×100 とした．第 1 サイクルの評価日数は 28 日とした．ただし，第 1 サイクルの途中で中止した被験者は，第 1 サイクルの評価日数（日）＝（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日＋1）とした．

表 2.7.4.1-4　チラブルチニブの曝露量及び投与状況（01 試験，SAF）（続き）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
相対用量強度（%）[d]					
0～<80	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)
80～<90	0	0	0	0	0
90～<100	2 (66.7)	2 (66.7)	0	2 (28.6)	6 (35.3)
100	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	4 (57.1)	9 (52.9)
平均値±標準偏差	97.07±2.89	98.07±2.58	86.99±26.02	89.09±28.03	91.59±21.10
中央値	97.01	99.07	100.00	100.00	100.00
最小値～最大値	94.2～100.0	95.1～100.0	48.0～100.0	25.5～100.0	25.5～100.0

d）相対用量強度（%）＝総投与量（mg）／［（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日＋1（日））×1 日投与量（mg/日）］×100
1 日投与量は登録時の投与量とした．ただし，試験途中で登録時の投与量から推奨用量に増量（又は減量）した場合，該当期間は推奨用量を 1 日投与量として計算した．
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 11.3-1］

（3）　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者における治験薬（チラブルチニブ）の曝露量及び投与状況をそれぞれ表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示した．

B-NHL 患者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 15（0～148）週であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3（0～36）サイクルであった．

CLL 患者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 122.5（4～166）週であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 29.5（1～40）サイクルであった．

表 2.7.4.1-5　チラブルチニブの曝露量及び投与状況（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)
Duration of Exposure to ONO/GS-4059 (weeks)									
N	3	3	5	8	21	10	9	3	62
Mean (SD)	19.6 (14.95)	104.8 (57.30)	48.7 (59.35)	33.2 (20.92)	26.8 (39.52)	26.9 (35.29)	34.1 (34.24)	11.4 (7.37)	33.2 (39.66)
Median	15.6	126.3	41.0	27.0	8.1	10.5	24.1	8.7	15.0
Min, Max	7, 36	40, 148	3, 148	4, 68	1, 120	4, 93	0, 84	6, 20	0, 148
Number of Cycles									
N	3	3	5	8	21	10	9	3	62
Mean (SD)	4.3 (3.51)	25.7 (13.80)	11.2 (14.75)	7.5 (5.48)	6.0 (9.74)	6.1 (8.84)	7.8 (8.48)	2.0 (1.73)	7.6 (9.85)
Median	4.0	31.0	9.0	6.0	1.0	1.5	5.0	1.0	3.0
Min, Max	1, 8	10, 36	0, 36	0, 17	0, 29	1, 23	0, 21	1, 4	0, 36
Cumulative Number of Subjects Exposed to ONO/GS-4059 Through:									
Cycle 1	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	7 (87.5%)	15 (71.4%)	10 (100.0%)	5 (55.6%)	3 (100.0%)	49 (79.0%)
Cycle 3	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	7 (87.5%)	8 (38.1%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	1 (33.3%)	32 (51.6%)
Cycle 6	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	6 (28.6%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	0	25 (40.3%)
Cycle 9	0	3 (100.0%)	3 (60.0%)	3 (37.5%)	4 (19.0%)	2 (20.0%)	4 (44.4%)	0	19 (30.6%)
Cycle 12	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)	3 (14.3%)	2 (20.0%)	4 (44.4%)	0	14 (22.6%)
Cycle 18	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	4 (44.4%)	0	9 (14.5%)
Cycle 24	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	6 (9.7%)
Cycle 30	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	3 (4.8%)
Cycle 36	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
Number of Subjects with Dose Change at Any Time	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)	4 (50.0%)	5 (23.8%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	0	22 (35.5%)
Dose Escalated at Any Time	0	2 (66.7%)	3 (60.0%)	4 (50.0%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	11 (17.7%)
Dose Reduced at Any Time	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Interrupted at Any Time	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (12.5%)	4 (19.0%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	0	16 (25.8%)

Duration of exposure to study drug (weeks) = (last dosing date − first dosing date + 1)/7.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.4.1.2，15.11.1.1.2］

表 2.7.4.1-6　チラブルチニブの曝露量及び投与状況（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)
Duration of Exposure to ONO/GS-4059 (weeks)										
N	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28
Mean (SD)	101.0 (85.51)	120.9 (67.00)	148.5 (3.48)	133.4 (2.17)	129.1 (1.76)	72.7 (52.81)	41.8 (57.47)	64.3 (51.13)	42.4 (6.40)	96.8 (55.66)
Median	133.0	155.1	149.0	132.3	128.1	97.1	13.4	61.1	43.3	122.5
Min, Max	4, 166	44, 164	144, 152	132, 136	128, 131	12, 109	4, 108	15, 117	36, 48	4, 166
Number of Cycles										
N	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28
Mean (SD)	24.3 (20.60)	28.0 (16.64)	36.0 (0.82)	31.7 (0.58)	31.0 (0.00)	17.3 (14.22)	9.7 (14.15)	15.3 (12.50)	9.7 (1.53)	23.0 (13.66)
Median	32.0	35.0	36.0	32.0	31.0	24.0	2.0	15.0	10.0	29.5
Min, Max	1, 40	9, 40	35, 37	31, 32	31, 31	1, 27	1, 26	3, 28	8, 11	1, 40
Cumulative Number of Subjects Exposed to ONO/GS-4059 Through:										
Cycle 1	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	28 (100.0%)
Cycle 3	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	24 (85.7%)
Cycle 6	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	23 (82.1%)
Cycle 9	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	22 (78.6%)
Cycle 12	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	19 (67.9%)
Cycle 18	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	18 (64.3%)
Cycle 24	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	18 (64.3%)
Cycle 30	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	0	0	0	14 (50.0%)
Cycle 36	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	0	0	0	0	0	0	5 (17.9%)
Number of Subjects with Dose Change at Any Time	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	1 (33.3%)	0	18 (64.3%)
Dose Escalated at Any Time	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	10 (35.7%)
Dose Reduced at Any Time	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Interrupted at Any Time	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	1 (33.3%)	0	16 (57.1%)

Duration of exposure to study drug (weeks) = (last dosing date − first dosing date + 1)/7.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.4.1.1，15.11.1.1.1］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 主な人口統計学的特性

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験の登録された被験者［Enrolled Set（ENR）］での人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約を表 2.7.4.1-7 に示した．なお，ENR 44 名のうち，安全性の解析対象集団である SAF から除外された被験者はなく，ENR と SAF に含まれる被験者は同じであった．

年齢の中央値（最小値～最大値）は 60（29～86）歳であり，24/44 名（54.5%）が 65 歳未満であった．性別は，男性が 24/44 名（54.5%），女性が 20/44 名（45.5%）であった．Karnofsky Performance Status の中央値（最小値～最大値）は 80（70～100）であり，70 が 20/44 名（45.5%），80 が 4/44 名（9.1%），90 が 11/44 名（25.0%），100 が 9/44 名（20.5%）であった．

表 2.7.4.1-7　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（02 試験，ENR）

項目	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
性別				
男性	14 (70.0)	4 (57.1)	6 (35.3)	24 (54.5)
女性	6 (30.0)	3 (42.9)	11 (64.7)	20 (45.5)
年齢（歳）				
<65	11 (55.0)	5 (71.4)	8 (47.1)	24 (54.5)
65-<75	7 (35.0)	1 (14.3)	6 (35.3)	14 (31.8)
≥75	2 (10.0)	1 (14.3)	3 (17.6)	6 (13.6)
Mean (SD)	60.9 (12.2)	56.0 (12.2)	61.5 (15.9)	60.3 (13.6)
Median	59.5	54.0	65.0	60.0
Min - Max	41 - 86	42 - 75	29 - 85	29 - 86
身長（cm）				
Mean (SD)	165.44 (9.41)	163.70 (12.20)	156.72 (9.57)	161.79 (10.53)
Median	167.00	161.10	155.40	160.60
Min - Max	151.4 - 186.4	142.4 - 175.3	139.0 - 177.1	139.0 - 186.4
体重（kg）				
Mean (SD)	63.05 (13.95)	61.53 (14.37)	55.04 (10.64)	59.71 (13.08)
Median	61.55	65.70	58.20	61.55
Min - Max	45.2 - 102.0	38.9 - 80.7	38.7 - 70.1	38.7 - 102.0
BMI（kg/m^2）				
Mean (SD)	22.87 (3.53)	22.77 (3.96)	22.30 (3.34)	22.63 (3.45)
Median	22.66	21.45	21.78	22.28
Min - Max	16.7 - 30.9	18.2 - 29.3	17.3 - 28.9	16.7 - 30.9
Karnofsky Performance Status				
<70	0	0	0	0
70	8 (40.0)	3 (42.9)	9 (52.9)	20 (45.5)
80	2 (10.0)	0	2 (11.8)	4 (9.1)
90	6 (30.0)	2 (28.6)	3 (17.6)	11 (25.0)
100	4 (20.0)	2 (28.6)	3 (17.6)	9 (20.5)
Mean (SD)	83.0 (12.2)	84.3 (14.0)	80.0 (12.2)	82.0 (12.3)
Median	85.0	90.0	70.0	80.0
Min - Max	70 - 100	70 - 100	70 - 100	70 - 100
既往歴				
有	7 (35.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	18 (40.9)
無	13 (65.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	26 (59.1)
合併症				
有	17 (85.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	41 (93.2)
無	3 (15.0)	0	0	3 (6.8)
飲酒歴				
Never	14 (70.0)	2 (28.6)	13 (76.5)	29 (65.9)
Current	6 (30.0)	5 (71.4)	4 (23.5)	15 (34.1)
Unknown	0	0	0	0
喫煙歴				
Never	11 (55.0)	2 (28.6)	8 (47.1)	21 (47.7)
Former	8 (40.0)	5 (71.4)	9 (52.9)	22 (50.0)
Current	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)
Unknown	0	0	0	0

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.1-4］

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験の SAF での人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約を表 2.7.4.1-8 に示した．

年齢の中央値（最小値～最大値）は 70（37～80）歳であり，過半数の 15/17 名（88.2%）が 65 歳以上であった．性別は，男性が 8/17 名（47.1%），女性が 9/17 名（52.9%）であった．ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status は，12/17 名（70.6%）で 0 であり，残りの 5/17 名（29.4%）は 1 であった．

表 2.7.4.1-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（01 試験，SAF）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
性別					
男性	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	3 (42.9)	8 (47.1)
女性	0	2 (66.7)	3 (75.0)	4 (57.1)	9 (52.9)
年齢（歳）					
＜65	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
≧65	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
平均値±標準偏差	67.3±4.6	70.7±2.3	74.0±5.8	66.7±13.8	69.2±9.5
中央値	70.0	72.0	74.5	71.0	70.0
最小値～最大値	62～70	68～72	68～79	37～80	37～80
身長（cm）					
平均値±標準偏差	165.23±2.50	155.33±5.11	158.65±7.89	157.27±12.31	158.66±9.14
中央値	165.80	155.60	156.40	158.90	158.90
最小値～最大値	162.5～167.4	150.1～160.3	151.8～170.0	139.5～171.4	139.5～171.4
体重（kg）					
平均値±標準偏差	54.30±6.09	55.32±14.43	53.63±6.26	51.51±10.24	53.17±8.93
中央値	56.60	47.90	55.65	47.80	55.20
最小値～最大値	47.4～58.9	46.1～72.0	44.5～58.7	40.4～65.0	40.4～72.0
ECOG Performance Status					
0	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (50.0)	5 (71.4)	12 (70.6)
1	1 (33.3)	0	2 (50.0)	2 (28.6)	5 (29.4)
2	0	0	0	0	0
既往歴					
無	1 (33.3)	0	3 (75.0)	4 (57.1)	8 (47.1)
有	2 (66.7)	3 (100.0)	1 (25.0)	3 (42.9)	9 (52.9)
合併症					
無	0	0	0	0	0
有	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)

出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 11.2-1］

（3）　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の Full Analysis Set（FAS）での B-NHL 患者及び CLL 患者における人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約をそれぞれ表 2.7.4.1-9 及び表 2.7.4.1-10 に示した．なお，有効性の解析対象集団である FAS は，安全性の解析対象集団である SAF と同様に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団と定義したため，FAS と SAF に含まれる被験者は同じであった．

B-NHL 患者における年齢の中央値（最小値～最大値）は 65（28～88）歳であり，34/62 名（54.8%）が 65 歳以上であった．性別は男性が 42/62 名（67.7%），人種は白人が 52/62 名

（83.9%）と多数を占めた．ECOG Performance Status が 2 の被験者は 10/62 名（16.1%）であり，残りの被験者は 0 又は 1 であった．

CLL 患者における年齢の中央値（最小値～最大値）は 67（40～83）歳であり，17/28 名（60.7%）が 65 歳以上であった．性別は男性が 23/28 名（82.1%），人種は白人が 23/28 名（82.1%）と多数を占めた．ECOG Performance Status が 2 の被験者は 3/28 名（10.7%）であり，残りの被験者は 0 又は 1 であった．

表 2.7.4.1-9　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，FAS）

Characteristic	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21 [b])	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9 [c])	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62 [d])
Age (years)[a]									
Mean (SD)	76.3 (11.50)	62.3 (9.71)	61.8 (10.03)	54.5 (12.18)	65.8 (9.99)	61.4 (15.91)	67.3 (7.14)	69.0 (6.56)	64.0 (11.58)
Median	76	60	63	56	66	61	68	68	65
Min, Max	65, 88	54, 73	48, 73	30, 70	48, 84	28, 85	54, 77	63, 76	28, 88
Age Group (n)									
< 65 years	0	2 (66.7%)	3 (60.0%)	7 (87.5%)	7 (33.3%)	6 (60.0%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	28 (45.2%)
≥ 65 years	3 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (12.5%)	14 (66.7%)	4 (40.0%)	7 (77.8%)	2 (66.7%)	34 (54.8%)
Sex (n)									
Male	1 (33.3%)	2 (66.7%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)	13 (61.9%)	7 (70.0%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)	42 (67.7%)
Female	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	8 (38.1%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	2 (66.7%)	20 (32.3%)
Race (n)									
White	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	7 (87.5%)	16 (76.2%)	9 (90.0%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	52 (83.9%)
Black	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)
Other	0	0	2 (40.0%)	1 (12.5%)	4 (19.0%)	1 (10.0%)	0	0	8 (12.9%)
Height (cm)									
Mean (SD)	165.3 (10.69)	172.0 (1.73)	177.4 (3.36)	173.6 (9.75)	170.9 (9.74)	170.5 (8.87)	170.1 (10.66)	167.7 (10.12)	171.2 (9.07)
Median	163	173	178	177	172	174	166	173	173
Min, Max	156, 177	170, 173	173, 181	154, 184	150, 184	153, 180	156, 184	156, 174	150, 184
Weight (kg)									
Mean (SD)	64.1 (7.88)	75.1 (7.79)	77.5 (4.84)	82.0 (19.86)	75.6 (13.87)	77.7 (15.25)	73.5 (12.68)	87.2 (21.68)	76.6 (14.28)
Median	68	72	75	83	78	79	71	82	76
Min, Max	55, 69	69, 84	72, 83	52, 111	53, 108	53, 105	57, 91	69, 111	52, 111
BMI (kg/m^2)									
Mean (SD)	23.4 (2.17)	25.4 (2.49)	24.6 (1.41)	26.9 (4.81)	25.8 (4.12)	26.5 (3.32)	25.3 (2.67)	31.1 (7.11)	26.0 (3.88)
Median	23	25	25	26	25	26	26	34	25
Min, Max	22, 26	23, 28	22, 26	22, 33	20, 37	22, 34	21, 29	23, 37	20, 37
ECOG Performance Status (n)									
0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	8 (38.1%)	4 (40.0%)	2 (22.2%)	0	25 (40.3%)
1	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)	8 (38.1%)	4 (40.0%)	6 (66.7%)	3 (100.0%)	27 (43.5%)
2	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	10 (16.1%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BMI: body mass index

a　Age was calculated from the date of first study drug administration.

b　N = 20 for height and BMI, c　N = 8 for height and BMI, d　　N = 60 for height and BMI

出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.1.2］

表 2.7.4.1-10　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（CLL 患者）（POE001 試験，FAS）

Characteristic	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3 [b])	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28 [c])
Age (years)[a]										
Mean (SD)	65.3 (8.02)	67.7 (1.15)	60.8 (6.99)	62.3 (19.66)	63.3 (16.26)	67.0 (10.58)	65.0 (4.36)	67.0 (8.19)	74.3 (9.02)	65.7 (9.69)
Median	66	67	60	70	69	63	63	69	75	67
Min, Max	57, 73	67, 69	54, 69	40,77	45, 76	59, 79	62, 70	58, 74	65, 83	40, 83
Age Group (n)										
< 65 years	1 (33.3%)	0	3 (75.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	11 (39.3%)
≥ 65 years	2 (66.7%)	3 (100.0%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	17 (60.7%)
Sex (n)										
Male	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	23 (82.1%)
Female	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (17.9%)
Race (n)										
White	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	23 (82.1%)
Black	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	5 (17.9%)
Height (cm)										
Mean (SD)	176.7 (3.21)	177.7 (5.51)	172.8 (3.95)	171.3 (3.79)	172.3 (4.51)	171.7 (6.66)	172.0 (9.54)	172.0 (9.90)	174.3 (6.81)	173.4 (5.49)
Median	178	175	174	173	172	170	167	172	172	174
Min, Max	173, 179	174, 184	167, 176	167, 174	168, 177	166, 179	166, 183	165, 179	169, 182	165, 184
Weight (kg)										
Mean (SD)	93.3 (23.63)	70.4 (17.35)	78.5 (14.27)	64.1 (1.03)	71.7 (2.83)	75.5 (7.02)	78.8 (10.86)	72.5 (3.69)	76.7 (2.68)	75.8 (12.59)
Median	92	67	82	64	70	75	74	74	76	74
Min, Max	70, 118	55, 89	58, 91	63, 65	70, 75	69, 83	71, 91	68, 75	75, 80	55, 118
BMI (kg/m^2)										
Mean (SD)	29.7 (6.63)	22.1 (4.15)	26.2 (3.89)	21.9 (1.10)	24.2 (2.15)	25.6 (1.66)	26.9 (5.38)	25.4 (2.62)	25.3 (2.12)	25.3 (3.91)
Median	29	22	27	22	24	26	26	25	26	26
Min, Max	24, 37	18, 26	21, 30	21, 23	22, 27	24, 27	22, 33	24, 27	23, 27	18, 37
ECOG Performance Status (n)										
0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	3 (100.0%)	0	0	11 (39.3%)
1	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	14 (50.0%)
2	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	3 (10.7%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BMI: body mass index
a　Age was calculated from the date of first study drug administration.
b　N = 2 for height and BMI, c　N = 27 for height and BMI
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.1.1］

2.7.4.1.3.2 疾患特性

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験の ENR での疾患特性の要約を表 2.7.4.1-11 に示した．なお，ENR と SAF に含まれる被験者は同じであった．

PCNSL の診断日（初発）から登録までの期間の中央値（最小値～最大値）は，25.79（1.8～144.7）カ月であった．

PCNSL のサブタイプは，非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（non-GCB-DLBCL）が 31/44 名（70.5%），胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（GCB-DLBCL）が 13/44 名（29.5%）であった．予後因子は，recursive partitioning analysis scoring system でクラス 1 が 11/44 名（25.0%），クラス 2 が 33/44 名（75.0%）であった．

PCNSL に対する前治療回数の中央値（最小値～最大値）は，2（1～14）回であり，1 回が 18/44 名（40.9%），2 又は 3 回が 16/44 名（36.4%），4 回以上が 10/44 名（22.7%）であった．

表 2.7.4.1-11　疾患特性の要約（02 試験，ENR）

項目	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
PCNSL の診断日から登録までの期間（初発）（月）				
<35	7 (35.0)	3 (42.9)	13 (76.5)	23 (52.3)
≥35	7 (35.0)	4 (57.1)	4 (23.5)	15 (34.1)
Mean (SD)	45.24 (36.72)	42.43 (34.76)	29.20 (29.96)	37.54 (33.42)
Median	34.37	36.34	16.79	25.79
Min - Max	5.1 - 144.7	1.8 - 103.2	2.9 - 105.0	1.8 - 144.7
PCNSL の診断日から登録までの期間（直近）（月）				
<0.5	10 (50.0)	5 (71.4)	8 (47.1)	23 (52.3)
≥0.5	10 (50.0)	2 (28.6)	9 (52.9)	21 (47.7)
Mean (SD)	0.61 (0.33)	0.54 (0.50)	0.50 (0.20)	0.56 (0.32)
Median	0.56	0.39	0.53	0.49
Min - Max	0.2 - 1.2	0.1 - 1.6	0.2 - 0.8	0.1 - 1.6
PCNSL に対する治療歴（手術）				
有	8 (40.0)	2 (28.6)	6 (35.3)	16 (36.4)
無	12 (60.0)	5 (71.4)	11 (64.7)	28 (63.6)
PCNSL に対する治療歴（造血幹細胞移植）				
有	2 (10.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	7 (15.9)
無	18 (90.0)	6 (85.7)	13 (76.5)	37 (84.1)
PCNSL に対する治療歴（薬物療法）				
有	20 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	44 (100.0)
無	0	0	0	0
PCNSL に対する治療歴（メトトレキサート）				
有	20 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)	44 (100.0)
無	0	0	0	0
PCNSL に対する治療歴（シタラビン）				
有	7 (35.0)	4 (57.1)	10 (58.8)	21 (47.7)
無	13 (65.0)	3 (42.9)	7 (41.2)	23 (52.3)
PCNSL に対する治療歴（リツキシマブ）				
有	13 (65.0)	3 (42.9)	10 (58.8)	26 (59.1)
無	7 (35.0)	4 (57.1)	7 (41.2)	18 (40.9)
PCNSL に対する治療歴（放射線療法）				
有	14 (70.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	29 (65.9)
無	6 (30.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	15 (34.1)
前治療回数				
1	9 (45.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	18 (40.9)
2-3	5 (25.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	16 (36.4)
≥4	6 (30.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	10 (22.7)
Mean (SD)	2.5 (1.7)	4.0 (4.6)	2.0 (1.2)	2.5 (2.3)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min - Max	1 - 6	1 - 14	1 - 5	1 - 14
薬物療法による前治療回数				
1	11 (55.0)	4 (57.1)	8 (47.1)	23 (52.3)
2-3	6 (30.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	15 (34.1)
≥4	3 (15.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	6 (13.6)
Mean (SD)	2.0 (1.2)	2.9 (4.1)	2.0 (1.3)	2.1 (1.9)
Median	1.0	1.0	2.0	1.0
Min - Max	1 - 4	1 - 12	1 - 5	1 - 12
PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別				
再発	17 (85.0)	2 (28.6)	14 (82.4)	33 (75.0)
難治性	3 (15.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	9 (20.5)
PCNSL に対する直近のメトトレキサート治療における再発・難治性の別				
再発	16 (80.0)	3 (42.9)	14 (82.4)	33 (75.0)
難治性	4 (20.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	10 (22.7)

表 2.7.4.1-11　疾患特性の要約（02 試験，ENR）（続き）

項目	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
PCNSL に対する直近のリツキシマブ治療における再発・難治性の別				
再発	10 (50.0)	2 (28.6)	8 (47.1)	20 (45.5)
難治性	2 (10.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	5 (11.4)
予後因子（Recursive partitioning analysis scoring system）				
クラス 1	4 (20.0)	3 (42.9)	4 (23.5)	11 (25.0)
クラス 2	16 (80.0)	4 (57.1)	13 (76.5)	33 (75.0)
クラス 3	0	0	0	0
遺伝子変異（CARD11）				
有	3 (15.0)	2 (28.6)	12 (70.6)	17 (38.6)
無	17 (85.0)	5 (71.4)	5 (29.4)	27 (61.4)
遺伝子変異（CD79A）				
有	1 (5.0)	0	1 (5.9)	2 (4.5)
無	19 (95.0)	7 (100.0)	16 (94.1)	42 (95.5)
遺伝子変異（CD79B）				
有	10 (50.0)	0	8 (47.1)	18 (40.9)
無	10 (50.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	26 (59.1)
遺伝子変異（MYD88）				
有	15 (75.0)	6 (85.7)	11 (64.7)	32 (72.7)
無	5 (25.0)	1 (14.3)	6 (35.3)	12 (27.3)
PCNSL のサブタイプ				
GCB	7 (35.0)	1 (14.3)	5 (29.4)	13 (29.5)
Non-GCB	13 (65.0)	6 (85.7)	12 (70.6)	31 (70.5)
CSF 検査				
Positive	1 (5.0)	1 (14.3)	7 (41.2)	9 (20.5)
Suspicious	4 (20.0)	1 (14.3)	0	5 (11.4)
Negative	15 (75.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	30 (68.2)
眼科検査				
Positive	2 (10.0)	0	1 (5.9)	3 (6.8)
Minor RPE abnormality	5 (25.0)	0	1 (5.9)	6 (13.6)
Negative	13 (65.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	35 (79.5)
標的病変における二方向積和（mm^2）（中央判定）				
<400	13 (65.0)	3 (42.9)	7 (41.2)	23 (52.3)
≥400	7 (35.0)	4 (57.1)	10 (58.8)	21 (47.7)
Mean (SD)	445.01 (502.50)	1069.77 (1397.71)	681.09 (532.26)	635.62 (733.47)
Median	233.66	514.99	618.58	385.84
Min - Max	56.3 - 2031.4	77.1 - 4020.5	86.5 - 2047.7	56.3 - 4020.5

CSF：脳脊髄液，RPE：網膜色素上皮
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.1-4］

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験の SAF での疾患特性の要約を表 2.7.4.1-12 に示した．

原疾患診断日から登録日までの日数の中央値（最小値～最大値）は，1257（132～6918）日であった．

診断名（サブタイプ）は，活性型びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（ABC-DLBCL）・non-GCB-DLBCL が 4/17 名（23.5%），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）が 1/17 名（5.9%），マントル細胞リンパ腫（MCL）が 4/17 名（23.5%），濾胞性リンパ腫

（FL）が 5/17 名（29.4%），原発性マクログロブリン血症（WM）が 2/17 名（11.8%）及び CLL が 1/17 名（5.9%）であった.

CLL 患者（1 名）を除く B-NHL 患者のスクリーニング時の病期（Ann Arbor 分類）は，ⅣA 期が 11/16 名（68.8%），ⅡA 期が 3/16 名（18.8%），並びにⅠA 期及びⅢA 期が各 1/16 名（6.3%）であった. CLL 患者の 1 名では，スクリーニング時の Rai ステージ分類は Stage Ⅲ，Binet ステージ分類は Clinical stage C であった［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 11.2-1］.

表 2.7.4.1-12　疾患特性の要約（01 試験，SAF）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
診断名（サブタイプ）					
ABC-DLBCL・Non-GCB-DLBCL	0	0	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (23.5)
GCB-DLBCL	0	0	0	0	0
DLBCL	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
その他の DLBCL	0	0	0	0	0
MCL	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	0	4 (23.5)
FL	0	1 (33.3)	1 (25.0)	3 (42.9)	5 (29.4)
SLL	0	0	0	0	0
MZL	0	0	0	0	0
WM	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
CLL	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)
その他	0	0	0	0	0
直近の治療における再発・難治性の別					
再発	0	2 (66.7)	2 (50.0)	4 (57.1)	8 (47.1)
難治性	3 (100.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (42.9)	9 (52.9)
B-NHL 又は CLL に対する治療歴（薬物治療）					
無	0	0	0	0	0
有	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
B-NHL 又は CLL に対する治療歴（薬物治療）の内訳					
リツキシマブ	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	16 (94.1)
フルダラビン	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)
ベンダムスチン	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (57.1)	7 (41.2)
その他	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	16 (94.1)
B-NHL 又は CLL に対する治療歴（手術）					
無	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (100.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
有	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)
B-NHL 又は CLL に対する治療歴（造血幹細胞移植）					
無	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	16 (94.1)
有	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
B-NHL 又は CLL に対する治療歴（放射線治療）					
無	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (25.0)	6 (85.7)	13 (76.5)
有	0	0	3 (75.0)	1 (14.3)	4 (23.5)
前治療回数					
1～2 回	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (75.0)	1 (14.3)	8 (47.1)
3～4 回	0	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (57.1)	6 (35.3)
≧5 回	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	3 (17.6)
平均値±標準偏差	2.3±2.3	2.0±1.0	2.0±0.8	4.3±3.2	3.0±2.4
中央値	1.0	2.0	2.0	3.0	3.0
最小値～最大値	1～5	1～3	1～3	1～11	1～11
B-NHL 又は CLL に対する前治療回数（薬物治療）					
1～2 回	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (28.6)	9 (52.9)
3～4 回	0	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (57.1)	6 (35.3)
≧5 回	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
平均値±標準偏差	2.3±2.3	2.0±1.0	1.8±1.0	4.0±3.4	2.8±2.5
中央値	1.0	2.0	1.5	4.0	2.0
最小値～最大値	1～5	1～3	1～3	1～11	1～11
原疾患診断日から登録日までの日数 a)					
平均値±標準偏差	1000.3±1291.1	2681.7±3670.2	1255.8±725.7	2709.3±2402.2	2060.8±2187.2
中央値	385.0	667.0	1285.0	1803.0	1257.0
最小値～最大値	132～2484	460～6918	344～2109	282～6453	132～6918

表 2.7.4.1-12　疾患特性の要約（01 試験，SAF）（続き）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
最大のリンパ節腫大の長径（mm）					
＜50	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	4 (66.7)	10 (62.5)
≧50	0	1 (33.3)	3 (75.0)	2 (33.3)	6 (37.5)
欠測	0	0	0	1	1
標的病変の直交する二方向積和（mm^2）					
平均値±標準偏差	887.713± 740.491	1471.023± 717.241	5752.725± 4875.905	2608.243± 2432.029	2858.536± 3207.615
中央値	921.000	1774.070	4713.475	2098.000	1692.535
最小値～最大値	131.14～ 1611.00	652.00～ 1987.00	1046.95～ 12537.00	452.00～ 6819.00	131.14～ 12537.00
好中球数（$/mm^3$）					
平均値±標準偏差	1928.3±595.6	2341.0±1191.5	3357.0±1615.4	3961.3±3382.6	3174.4±2388.0
中央値	1760.0	2340.0	2887.0	3234.0	2544.0
最小値～最大値	1435～2590	1150～3533	2030～5624	1281～11375	1150～11375
血小板数（$10^4/mm^3$）					
平均値±標準偏差	22.50±6.65	16.53±5.02	14.38±2.03	17.30±3.22	17.39±4.54
中央値	20.90	17.50	14.85	16.10	16.10
最小値～最大値	16.8～29.8	11.1～21.0	11.7～16.1	13.4～21.8	11.1～29.8
ヘモグロビン（g/dL）					
平均値±標準偏差	9.73±2.24	11.93±1.31	10.10±1.29	11.11±1.09	10.78±1.49
中央値	8.70	11.80	10.65	11.30	10.90
最小値～最大値	8.2～12.3	10.7～13.3	8.2～10.9	9.6～12.9	8.2～13.3

MZL＝節性辺縁帯リンパ腫，SLL＝小リンパ球性リンパ腫
a）原疾患診断日から登録日までの期間（日）＝「登録日」－「原疾患診断日」＋1
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 11.2-1］

（3）　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の FAS での B-NHL 患者及び CLL 患者におけるベースラインの疾患特性の要約をそれぞれ表 2.7.4.1-13 及び表 2.7.4.1-14 に示した．なお，FAS と SAF に含まれる被験者は同じであった．

B-NHL 患者での初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.7（0.3～22.5）年であった．直近の治療に関して，40/62 名（64.5%）が難治性を示していた．B-NHL のサブタイプは，DLBCL が 35/62 名（56.5%），MCL が 16/62 名（25.8%），FL が 5/62 名（8.1%），WM が 3/62 名（4.8%），小リンパ球性リンパ腫（SLL）が 1/62 名（1.6%），その他が 2/62 名（3.2%）であった．Ann Arbor 分類はⅢ期又はⅣ期が 32/62 名（51.6%）であった．

CLL 患者での初回診断からの治験薬初回投与まで期間の中央値（最小値～最大値）は 10.5（2.4～23.5）年であった．直近の治療に関して，17/28 名（60.7%）が難治性を示していた．Rai ステージ分類は Stage Ⅲ又はⅣが 16/28 名（57.1%）であり，Binet ステージ分類は Clinical stage B 及び C が各 14/28 名（50.0%）であった．

表 2.7.4.1-13　疾患特性の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，FAS）

Characteristic	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)
Time Since Diagnosis (years)									
Mean (SD)	7.7 (3.36)	10.9 (2.87)	7.3 (8.73)	1.9 (1.18)	4.2 (3.65)	2.9 (2.48)	5.6 (5.51)	2.3 (1.00)	4.5 (4.48)
Median	8.0	9.8	4.3	2.1	2.6	2.4	5.5	2.4	2.7
Min, Max	4.2, 10.9	8.8, 14.2	1.0, 22.5	0.3, 3.6	0.7, 12.5	0.6, 9.1	0.6, 18.9	1.3, 3.3	0.3, 22.5
Response Status Relative to Last Treatment									
Relapsed	0	2 (66. 7%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	6 (28.6%)	3 (30.0%)	6 (66.7%)	0	22 (35.5%)
Refractory	3 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	15 (71.4%)	7 (70.0%)	3 (33.3%)	3 (100.0%)	40 (64.5%)
NHL Subtype									
DLBCL	0	0	1 (20.0%)	6 (75.0%)	16 (76.2%)	7 (70.0%)	2 (22.2%)	3 (100.0%)	35 (56.5%)
MCL	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	2 (25.0%)	1 (4.8%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	0	16 (25.8%)
FL	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	0	0	0	5 (8.1%)
SLL	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
WM	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)
Other	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)
DLBCL Subtype									
ABC	0	0	0	3 (37.5%)	14 (66.7%)	5 (50.0%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	25 (40.3%)
GCB	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	3 (4.8%)
Primary mediastinal B-cell lymphoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (20.0%)	3 (37.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	7 (11.3%)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ann Arbor Stage at Screening									
I	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)
II	0	0	0	2 (25.0%)	1 (4.8%)	2 (20.0%)	0	1 (33.3%)	6 (9.7%)
III	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	0	9 (14.5%)
IV	0	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	2 (66.7%)	23 (37.1%)
Missing	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)	2 (25.0%)	3 (14.3%)	3 (30.0%)	7 (77.8%)	0	22 (35.5%)

The percentage for Ann Arbor staging was calculated based on the respective number subjects with the disease of interest.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.2.2］

表 2.7.4.1-14　疾患特性の要約（CLL 患者）（POE001 試験，FAS）

Characteristic	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)
Time since Diagnosis (years)										
Mean (SD)	10.3 (6.30)	8.4 (3.07)	12.0 (3.02)	9.3 (5.00)	8.2 (2.43)	12.6 (6.63)	11.6 (2.40)	4.5 (1.79)	20.2 (3.57)	10.8 (5.32)
Median	7.6	6.8	12.9	11.9	6.9	10.0	11.5	5.4	20.6	10.5
Min, Max	5.8, 17.5	6.4, 11.9	7.6, 14.5	3.5, 12.4	6.7, 11.0	7.6, 20.1	9.3, 14.1	2.4, 5.6	16.4, 23.5	2.4, 23.5
Response Status Relative to Last Treatment										
Relapsed	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	3 (100.0%)	11 (39.3%)
Refractory	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	0	17 (60.7%)
Rai Stage at Study Entry										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	3 (10.7%)
2	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	6 (21.4%)
3	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
4	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	14 (50.0%)
Not assessed	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	3 (10.7%)
Binet Stage at Study Entry										
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	14 (50.0%)
C	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	14 (50.0%)

出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.2.1］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した.

有害事象を発現した被験者は，38/44 名（86.4%）であった．副作用を発現した被験者は，35/44 名（79.5%）であった.

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（02 試験，SAF）

項目	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
有害事象	16 (80.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	38 (86.4)
Grade 3 以上の有害事象	6 (30.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	21 (47.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
重篤な有害事象	1 (5.0)	5 (71.4)	3 (17.6)	9 (20.5)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
休薬に至った有害事象	5 (25.0)	3 (42.9)	10 (58.8)	18 (40.9)
減量に至った有害事象	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)
副作用	15 (75.0)	7 (100.0)	13 (76.5)	35 (79.5)
Grade 3 以上の副作用	6 (30.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	19 (43.2)
死亡に至った副作用	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
重篤な副作用	0	4 (57.1)	2 (11.8)	6 (13.6)
投与中止に至った副作用	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
休薬に至った副作用	4 (20.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	13 (29.5)
減量に至った副作用	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-3.1］

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に示した.

有害事象を発現した被験者は，17/17 名（100%）であった．副作用を発現した被験者は，15/17 名（88.2%）であった.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の要約（01 試験，SAF）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (42.9)	8 (47.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (28.6)	7 (41.2)
投与中止に至った有害事象	0	2 (66.7)	0	0	2 (11.8)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
減量に至った有害事象	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (17.6)
副作用	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
Grade 3 以上の副作用	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0
重篤な副作用	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	4 (23.5)
投与中止に至った副作用	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
休薬に至った副作用	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (14.3)	5 (29.4)
減量に至った副作用	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (17.6)

出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.3.1-1］

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した．

B-NHL 患者で有害事象を発現した被験者は，最初の 6 サイクルで 57/62 名（91.9%），投与サイクル全体では 59/62 名（95.2%）であった．副作用を発現した被験者は，最初の 6 サイクルでは 35/62 名（56.5%），投与サイクル全体では 36/62 名（58.1%）であった．

CLL 患者では，最初の 6 サイクルまでにすべての被験者（28/28 名，100%）で有害事象が認められた．副作用を発現した被験者は，最初の 6 サイクルでは 23/28 名（82.1%），投与サイクル全体では 27/28 名（96.4%）であった．

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles Total
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	(N = 62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	19 (90.5)	9 (90.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	57 (91.9)	59 (95.2)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7)	0	3 (60.0)	3 (37.5)	10 (47.6)	5 (50.0)	6 (66.7)	1 (33.3)	30 (48.4)	35 (56.5)
Treatment-Related AEs	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	11 (52.4)	6 (60.0)	5 (55.6)	1 (33.3)	35 (56.5)	36 (58.1)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	0	0	0	1 (12.5)	5 (23.8)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	10 (16.1)	12 (19.4)
Dose Limiting Toxicities	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	4 (6.5)	4 (6.5)
SAEs	2 (66.7)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	6 (28.6)	2 (20.0)	5 (55.6)	1 (33.3)	19 (30.6)	23 (37.1)
Treatment-Related SAEs	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	4 (6.5)	4 (6.5)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1 (20.0)	0	4 (19.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	9 (14.5)	10 (16.1)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruption	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (14.3)	3 (30.0)	3 (33.3)	0	13 (21.0)	14 (22.6)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	2 (3.2)	4 (6.5)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.2］

表 2.7.4.2-4 有害事象及び副作用の要約（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	Total (N = 28)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	28 (100.0)	28 (100.0)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	11 (39.3)	19 (67.9)
Treatment-Related AEs	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	23 (82.1)	27 (96.4)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (17.9)	9 (32.1)
Dose Limiting Toxicities	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (7.1)	2 (7.1)
SAEs	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	9 (32.1)	17 (60.7)
Treatment-Related SAEs	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	5 (17.9)	9 (32.1)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	4 (14.3)	6 (21.4)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruption	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	5 (17.9)	12 (42.9)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (3.6)	3 (10.7)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.1］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験において，全被験者の 10%以上に発現した有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示し，発現したすべての有害事象及び副作用の全 Grade 及び Grade 3 以上の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.7-22］及び［表 2.7.6.7-23］に示した．

有害事象は，38/44 名（86.4%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，発疹が 14/44 名（31.8%），好中球数減少及び白血球数減少が各 6/44 名（13.6%），並びに多形紅斑及び便秘が各 5/44 名（11.4%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，21/44 名（47.7%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにリンパ球減少症，好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症，低ナトリウム血症及び薬疹が各 2/44 名（4.5%）であった．

副作用は，35/44 名（79.5%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，発疹が 13/44 名（29.5%），好中球数減少及び白血球数減少が各 6/44 名（13.6%），並びに多形紅斑が 5/44 名（11.4%）であった．Grade 3 以上の副作用は，19/44 名（43.2%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにリンパ球減少症，好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症及び薬疹が各 2/44 名（4.5%）であった．

表 2.7.4.2-5 全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（02 試験，SAF）

	320 mg	480 mg	480 mg 朝食前投与	全体
	N = 20	N = 7	N = 17	N = 44
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	16 (80.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	38 (86.4)
発疹	6 (30.0)	2 (28.6)	6 (35.3)	14 (31.8)
好中球数減少	3 (15.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	6 (13.6)
白血球数減少	2 (10.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	6 (13.6)
多形紅斑	2 (10.0)	3 (42.9)	0	5 (11.4)
便秘	1 (5.0)	0	4 (23.5)	5 (11.4)

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-4.1 を改編］

表 2.7.4.2-6　全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（02 試験，SAF）

PT	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
全体	15 (75.0)	7 (100.0)	13 (76.5)	35 (79.5)
発疹	6 (30.0)	1 (14.3)	6 (35.3)	13 (29.5)
好中球数減少	3 (15.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	6 (13.6)
白血球数減少	2 (10.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	6 (13.6)
多形紅斑	2 (10.0)	3 (42.9)	0	5 (11.4)

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-4.1 を改編］

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験において，全被験者の 10%以上に発現した有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した．発現したすべての有害事象及び副作用の全 Grade 及び Grade 3 以上の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.3-20］及び［表 2.7.6.3-21］に示した．

有害事象は，すべての被験者（17/17 名，100%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，発疹が 6/17 名（35.3%），嘔吐が 5/17 名（29.4%），倦怠感，関節痛，好中球数減少，便秘，下痢，貧血，悪心及び不眠症が各 3/17 名（17.6%），並びに筋肉痛，好中球減少症，上気道の炎症，上咽頭炎，咽頭炎，頭痛，白血球数減少，リンパ球数減少，血小板数減少，膀胱炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，味覚異常及び発熱が各 2/17 名（11.8%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，8/17 名（47.1%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，好中球数減少が 3/17 名（17.6%），並びに貧血，好中球減少症及び白血球数減少が各 2/17 名（11.8%）であった．

副作用は，15/17 名（88.2%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，発疹が 6/17 名（35.3%），嘔吐が 4/17 名（23.5%），倦怠感，好中球数減少及び関節痛が各 3/17 名（17.6%），並びに貧血，好中球減少症，便秘，下痢，悪心，血小板数減少，白血球数減少，低リン酸血症及び味覚異常が各 2/17 名（11.8%）であった．Grade 3 以上の副作用は，6/17 名（35.3%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球数減少が 3/17 名（17.6%），並びに好中球減少症及び白血球数減少が各 2/17 名（11.8%）であった．

表 2.7.4.2-7　全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（01 試験，SAF）

PT	160 mg QD N = 3 n (%)	320 mg QD N = 3 n (%)	480 mg QD N = 4 n (%)	300 mg BID N = 7 n (%)	全体 N = 17 n (%)
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
発疹	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
嘔吐	0	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (28.6)	5 (29.4)
倦怠感	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)
関節痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (17.6)
好中球数減少	0	2 (66.7)	1 (25.0)	0	3 (17.6)
便秘	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (17.6)
下痢	0	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (17.6)
貧血	0	0	2 (50.0)	1 (14.3)	3 (17.6)
悪心	0	0	1 (25.0)	2 (28.6)	3 (17.6)
不眠症	0	0	0	3 (42.9)	3 (17.6)
筋肉痛	2 (66.7)	0	0	0	2 (11.8)
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (11.8)
上気道の炎症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (11.8)
上咽頭炎	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
咽頭炎	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)
白血球数減少	0	2 (66.7)	0	0	2 (11.8)
リンパ球数減少	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (11.8)
血小板数減少	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (11.8)
膀胱炎	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)
低カリウム血症	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)
低リン酸血症	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)
味覚異常	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)
発熱	0	0	0	2 (28.6)	2 (11.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1J を用いて読み替えた．
集計は第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 8 週目（56 日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.3.3.1.1-1 を改編］

表 2.7.4.2-8　全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（01 試験，SAF）

PT	160 mg QD N = 3 n (%)	320 mg QD N = 3 n (%)	480 mg QD N = 4 n (%)	300 mg BID N = 7 n (%)	全体 N = 17 n (%)
全体	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
発疹	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
嘔吐	0	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (14.3)	4 (23.5)
倦怠感	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)
関節痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (17.6)
好中球数減少	0	2 (66.7)	1 (25.0)	0	3 (17.6)
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (11.8)
白血球数減少	0	2 (66.7)	0	0	2 (11.8)
便秘	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (11.8)
血小板数減少	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (11.8)
下痢	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)
悪心	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)
貧血	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)
低リン酸血症	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)
味覚異常	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (11.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1J を用いて読み替えた．
集計は第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 8 週目（56 日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象とした．
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.3.3.1.2-1 を改編］

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の B-NHL 患者において，投与サイクル全体で全被験者の 10%以上に発現した有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示し，発現したすべての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-28］及び［表 2.7.6.2-32］に示した．また，Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-30］及び［表 2.7.6.2-34］に示した．

B-NHL 患者では，有害事象は，最初の 6 サイクルでは 57/62 名（91.9%），投与サイクル全体では 59/62 名（95.2%）に認められた．投与サイクル全体を通して発現率が高かった（10%以上）有害事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），血小板減少症及び下痢が各 18/62 名（29.0%），悪心及びリンパ球減少症が各 12/62 名（19.4%），鼻咽頭炎が 11/62 名（17.7%），好中球減少症，無力症，点状出血，咳嗽及び嘔吐が各 9/62 名（14.5%），腹痛，挫傷，下気道感染，発熱，鼻炎及び末梢性浮腫が各 8/62 名（12.9%），並びに疲労が 7/62 名（11.3%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，最初の 6 サイクルでは 30/62 名（48.4%），投与サイクル全体では 35/62 名（56.5%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症が 10/62 名（16.1%），貧血が 7/62 名（11.3%），好中球減少症が 6/62 名（9.7%），リンパ球減少症が 4/62 名

（6.5%），下気道感染が 3/62 名（4.8%），並びにリンパ球増加症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，心停止及び呼吸困難が各 2/62 名（3.2%）であった．チラブルチニブの用量と Grade 3 以上の各有害事象の発現率に関連はないと考えられた．

副作用は，最初の 6 サイクルでは 35/62 名（56.5%），投与サイクル全体では 36/62 名（58.1%）に認められた．投与サイクル全体を通して発現率が高かった（10%以上）副作用は，貧血が 8/62 名（12.9%）及び下痢が 7/62 名（11.3%）であった．チラブルチニブの用量と各副作用の発現率に関連はないと考えられた．Grade 3 以上の副作用は，最初の 6 サイクルでは 10/62 名（16.1%），投与サイクル全体では 12/62 名（19.4%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症及び貧血が各 3/62 名（4.8%），並びに血小板減少症が 2/62 名（3.2%）であった．

表 2.7.4.2-9　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 5	160 mg QD N = 8	320 mg QD N = 21	480 mg QD N = 10	600 mg QD N = 9	240 mg BID N = 3	Total N = 62	Total N = 62
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	19 (90.5)	9 (90.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	57 (91.9)	59 (95.2)
貧血	2 (66.7)	0	3 (60.0)	3 (37.5)	9 (42.9)	3 (30.0)	3 (33.3)	1 (33.3)	24 (38.7)	24 (38.7)
血小板減少症	2 (66.7)	0	3 (60.0)	2 (25.0)	4 (19.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	15 (24.2)	18 (29.0)
下痢	0	1 (33.3)	0	2 (25.0)	6 (28.6)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	13 (21.0)	18 (29.0)
悪心	0	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (10.0)	3 (33.3)	1 (33.3)	10 (16.1)	12 (19.4)
リンパ球減少症	1 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	0	1 (11.1)	2 (66.7)	9 (14.5)	12 (19.4)
鼻咽頭炎	0	2 (66.7)	1 (20.0)	0	2 (9.5)	2 (20.0)	0	0	7 (11.3)	11 (17.7)
好中球減少症	0	0	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (19.0)	1 (10.0)	0	0	9 (14.5)	9 (14.5)
無力症	0	2 (66.7)	0	0	1 (4.8)	3 (30.0)	2 (22.2)	0	8 (12.9)	9 (14.5)
点状出血	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (14.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	8 (12.9)	9 (14.5)
咳嗽	0	0	0	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	6 (9.7)	9 (14.5)
嘔吐	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	6 (9.7)	9 (14.5)
腹痛	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	1 (4.8)	2 (20.0)	0	0	6 (9.7)	8 (12.9)
挫傷	0	0	0	0	2 (9.5)	0	3 (33.3)	1 (33.3)	6 (9.7)	8 (12.9)
下気道感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	5 (8.1)	8 (12.9)
発熱	0	0	0	0	2 (9.5)	1 (10.0)	0	1 (33.3)	4 (6.5)	8 (12.9)
鼻炎	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	4 (6.5)	8 (12.9)
末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (14.3)	0	0	0	3 (4.8)	8 (12.9)
疲労	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	4 (19.0)	0	0	0	7 (11.3)	7 (11.3)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each preferred term.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-9 を改編］

表 2.7.4.2-10　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 5	160 mg QD N = 8	320 mg QD N = 21	480 mg QD N = 10	600 mg QD N = 9	240 mg BID N = 3	Total N = 62	Total N = 62
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	11 (52.4)	6 (60.0)	5 (55.6)	1 (33.3)	35 (56.5)	36 (58.1)
貧血	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	2 (9.5)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	8 (12.9)	8 (12.9)
下痢	0	0	0	1 (12.5)	5 (23.8)	0	0	0	6 (9.7)	7 (11.3)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each preferred term.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-13 を改編］

CLL 患者において，投与サイクル全体で全被験者の 10%以上に発現した有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示し，発現したすべての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-27］及び［表 2.7.6.2-31］に示した．また，Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-29］及び［表 2.7.6.2-33］に示した．

CLL 患者では，有害事象は，最初の 6 サイクルまでにすべての被験者（28/28 名，100%）で認められた．投与サイクル全体を通して発現率が高かった（10%以上）有害事象は，挫傷及び好中球減少症が各 10/28 名（35.7%），貧血及び鼻咽頭炎が各 9/28 名（32.1%），関節痛，咳嗽及び転倒が各 8/28 名（28.6%），発熱及び血腫が各 7/28 名（25.0%），点状出血，便秘，皮膚乾燥，斑，下痢，下気道感染，口腔咽頭痛，基底細胞癌及び紫斑が各 6/28 名（21.4%），嘔吐，紅斑，疲労及び錯感覚が各 5/28 名（17.9%），筋骨格痛，頭痛，浮動性めまい，帯状疱疹，血小板減少症，高カリウム血症，気管支炎，裂傷及びそう痒症が各 4/28 名（14.3%），並びに斑状皮疹，外傷性血腫，不安，皮膚病変，ざ瘡，眼出血，無力症，蜂巣炎，上腹部痛，胃食道逆流性疾患，耳痛，尿路感染，腹痛，日光角化症，節足動物咬傷，口腔ヘルペス，四肢痛及び滑液嚢腫が各 3/28 名（10.7%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，最初の 6 サイクルでは 12/28 名（42.9%），投与サイクル全体では 20/28 名（71.4%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症が 7/28 名（25.0%），貧血，血小板減少症及び下気道感染が各 3/28 名（10.7%），並びに発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少性敗血症，処置による疼痛及び下痢が各 2/28 名（7.1%）であった．チラブルチニブの用量と Grade 3 以上の各有害事象の発現率に関連はないと考えられた．

副作用は，最初の 6 サイクルでは 23/28 名（82.1%），投与サイクル全体では 27/28 名（96.4%）に認められた．投与サイクル全体を通して発現率が高かった（10%以上）副作用は，血腫が 5/28 名（17.9%），斑，皮膚乾燥及び好中球減少症が各 4/28 名（14.3%），並びに下痢，挫傷及びそう痒症が各 3/28 名（10.7%）であった．チラブルチニブの用量と各副作用の発現率に関連はないと考えられた．Grade 3 以上の副作用は，最初の 6 サイクルでは 5/28 名（17.9%），投与サイクル全体では 10/28 名（35.7%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症が 4/28 名（14.3%），並びに発熱性好中球減少症及び白血球減少症が各 2/28 名（7.1%）であった．

表 2.7.4.2-11　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 4	160 mg QD N = 3	320 mg QD N = 3	400 mg QD N = 3	500 mg QD N = 3	600 mg QD N = 3	300 mg BID N = 3	Total N = 28	Total N = 28
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	28 (100.0)	28 (100.0)
挫傷	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (25.0)	10 (35.7)
好中球減少症	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	5 (17.9)	10 (35.7)
貧血	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	7 (25.0)	9 (32.1)
鼻咽頭炎	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0	0	0	0	4 (14.3)	9 (32.1)
関節痛	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	3 (10.7)	8 (28.6)
咳嗽	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	3 (10.7)	8 (28.6)
転倒	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (7.1)	8 (28.6)
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (21.4)	7 (25.0)
血腫	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (17.9)	7 (25.0)
点状出血	0	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	5 (17.9)	6 (21.4)
便秘	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	4 (14.3)	6 (21.4)
皮膚乾燥	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	4 (14.3)	6 (21.4)
斑	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (14.3)	6 (21.4)
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	6 (21.4)
下気道感染	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (10.7)	6 (21.4)
口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	3 (10.7)	6 (21.4)
基底細胞癌	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (7.1)	6 (21.4)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	6 (21.4)
嘔吐	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	5 (17.9)
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (10.7)	5 (17.9)
疲労	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (7.1)	5 (17.9)
錯感覚	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	5 (17.9)
筋骨格痛	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)	4 (14.3)
頭痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (10.7)	4 (14.3)

表 2.7.4.2-11　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の有害事象の PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き）

	First 6 Cycles										All Cycles
PT	20 mg QD N = 3 n (%)	40 mg QD N = 3 n (%)	80 mg QD N = 4 n (%)	160 mg QD N = 3 n (%)	320 mg QD N = 3 n (%)	400 mg QD N = 3 n (%)	500 mg QD N = 3 n (%)	600 mg QD N = 3 n (%)	300 mg BID N = 3 n (%)	Total N = 28 n (%)	Total N = 28 n (%)
浮動性めまい	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)
帯状疱疹	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (7.1)	4 (14.3)
気管支炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
裂傷	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
斑状皮疹	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3 (10.7)	3 (10.7)
外傷性血腫	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3 (10.7)	3 (10.7)
不安	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
皮膚病変	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
ざ瘡	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
眼出血	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
無力症	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
蜂巣炎	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	3 (10.7)
上腹部痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	3 (10.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	3 (10.7)
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (3.6)	3 (10.7)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	3 (10.7)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
日光角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each preferred term.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-8 を改編］

表 2.7.4.2-12　投与サイクル全体で全被験者で発現頻度が 10%以上の副作用の PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 4	160 mg QD N = 3	320 mg QD N = 3	400 mg QD N = 3	500 mg QD N = 3	600 mg QD N = 3	300 mg BID N = 3	Total N = 28	Total N = 28
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	23 (82.1)	27 (96.4)
血腫	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (14.3)	5 (17.9)
斑	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (14.3)	4 (14.3)
皮膚乾燥	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)
好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	3 (10.7)
挫傷	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	3 (10.7)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each preferred term.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-12 を改編］

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験における死亡の一覧を表 2.7.4.2-13 に示した.

データカットオフ時点までに死亡した被験者は，8/44 名（18.2%）であった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-3.2］. 死因は，原疾患が 6 名，その他が 2 名であった. 死因がその他であった 2 名中 1 名で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が死亡に至った有害事象として同一被験者にて報告された. いずれの事象も副作用と判断された.

表 2.7.4.2-13 死亡の一覧（02 試験，SAF）

コホート	被験者 ID	投与開始日	投与終了日	死亡日	死因	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係
320 mg QD	c-01†	20[redacted]/11/09	20[redacted]/01/03*	20[redacted]/10/16*	その他	—	—
	c-02†	20[redacted]/05/10	20[redacted]/07/02	20[redacted]/01/02*	原疾患	—	—
	c-03†	20[redacted]/06/05	20[redacted]/08/27	20[redacted]/10/29	原疾患	—	—
	c-04†	20[redacted]/08/14	20[redacted]/10/14	20[redacted]/03/03*	原疾患	—	—
	c-05†	20[redacted]/05/09	20[redacted]/07/26	20[redacted]/11/23	原疾患	—	—
480 mg QD	c-06†	20[redacted]/12/21	20[redacted]/01/22*	20[redacted]/02/01*	その他	間質性肺疾患 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Probable Probable
480 mg QD 朝食前投与	c-07†	20[redacted]/11/27	20[redacted]/12/24	20[redacted]/05/11*	原疾患	—	—
	c-08†	20[redacted]/12/04	20[redacted]/01/03*	20[redacted]/03/02*	原疾患	—	—

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.5-1a，一覧 16.2.7-7，一覧 16.2.8-16］

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験における死亡の一覧を表 2.7.4.2-14 に示す.

第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 8 週目（56 日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに死亡した被験者はいなかった.

規定された期間外に 6 名（480 mg QD コホートの 2 名及び 300 mg BID コホートの 4 名）が死亡した. 死因は，300 mg BID コホートの 1 名が移植片対宿主病（GVHD），残りの 5 名が原がん死であり，有害事象が原因で死亡した被験者は認められなかった.

表 2.7.4.2-14 死亡の一覧（01 試験，SAF）

コホート	被験者 ID	投与開始日	投与終了日	死亡日	死因
480 mg QD	b-01†	20[redacted]/06/10	20[redacted]/08/05	20[redacted]/08/25*	原がん死
	b-02†	20[redacted]/07/16	20[redacted]/12/23	20[redacted]/04/21*	原がん死
300 mg BID	b-03†	20[redacted]/09/24	20[redacted]/09/02*	20[redacted]/05/02**	原がん死
	b-04†	20[redacted]/12/10	20[redacted]/12/14	20[redacted]/12/25	原がん死
	b-05†	20[redacted]/02/09	20[redacted]/03/03	20[redacted]/09/09	原がん死
	b-06†	20[redacted]/01/13	20[redacted]/04/26	20[redacted]/07/27	GVHD

出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）Listing 16.2.8-22，Listing 16.2.5-1a］

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし ：「同年」を意味する
* ：「翌年」を意味する
* * ：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の B-NHL 患者及び CLL 患者における死亡の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した.

治験期間中に合計 43 名が死亡した. そのうち, B-NHL 患者は 38/62 名（61.3%）及び CLL 患者は 5/28 名（17.9%）であった.

B-NHL 患者での死因は, 死亡例 38 名中 32 名が疾患進行であり, 他の 6 名はそれぞれ, 気管支肺炎, 心停止, ニューモシスチス・イロベチイ肺炎, DLBCL, 自家幹細胞移植後の敗血症発病下での臓器不全及び原因不明（最終投与から 169 日後に死亡）であった. 疾患進行のため死亡した 32 名, 並びに死因が DLBCL 及び原因不明の各 1 名を除く 4 名に, 死亡に至った有害事象が 5 件認められた. 内訳は, 心停止が 2 名, 肺炎が 1 名, ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザが 1 名（同一被験者で発現）であったが, いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された.

CLL 患者での死因は, 死亡例 5 名中 2 名が疾患進行であり, 他の 3 名はそれぞれ, 大腸菌性敗血症, 腹腔膿瘍及び鼡径ヘルニア手術後の心不全の悪化であった. 疾患進行のため死亡した 2 名を除く 3 名に, 死亡に至った有害事象が認められた. 内訳は, 大腸菌性敗血症, 術後心機能障害及び腹部膿瘍が各 1 名であり, このうち腹部膿瘍は, 副作用と判断された.

表 2.7.4.2-15 死亡の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

コホート	被験者 ID	死亡日	投与開始からの日数	投与終了からの日数	死因	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係
20 mg QD	a-01†	20[redacted]-01-06	125	17	Bronchopneumonia	肺炎	Not related
	a-02†	20[redacted]-12-07	74	26	Disease progression	—	—
80 mg QD	a-03†	20[redacted]-12-11	315	295	Progressive disease	—	—
	a-04†	20[redacted]-04-04	23	2	Progressive disease	—	—
	a-05†	20[redacted]-02-14	353	14	NHL progression	—	—
160 mg QD	a-06†	20[redacted]-02-15	172	61	Progressive disease	—	—
	a-07†	20[redacted]-11-05	877	400	Multiviceral failure due to progressive disease	—	—
	a-08†	20[redacted]-06-11	337	149	Visceral failure on sepsis in the context of autologous stem cell	—	—
	a-09†	20[redacted]-01-28	183	9	Disease progression	—	—
	a-10†	20[redacted]-09-27	46	20	Disease progression	—	—
	a-11†	20[redacted]-02-27	192	5	Disease progression	—	—
	a-12†	20[redacted]-09-14	481	118	Progressive disease	—	—
320 mg QD	a-13†	20[redacted]-11-25	77	1	Progressive disease	—	—
	a-14†	20[redacted]-11-05	254	93	Progressive disease	—	—
	a-15†	20[redacted]-11-24	230	174	Progressive disease	—	—
	a-16†	20[redacted]-06-16	110	83	Disease progression	—	—
	a-17†	20[redacted]-09-01	286	71	Progressive disease	—	—
	a-18†	20[redacted]-03-02	104	52	Disease progression	—	—
	a-19†	20[redacted]-04-16	28	8	Progressive disease	—	—
	a-20†	20[redacted]-04-25	151	101	Disease progression	—	—
	a-21†	20[redacted]-06-30	111	92	Disease progression	—	—
	a-22†	20[redacted]-09-02	147	48	Disease progression - non hodgkins lymphoma	—	—
	a-23†	20[redacted]-04-12	20	1	Disease progression	—	—
	a-24†	20[redacted]-01-19	62	16	Disease progression	—	—
	a-25†	20[redacted]-01-09	35	18	Disease progression	—	—
	a-26†	20[redacted]-03-12	8	2	Progressive disease	—	—
480 mg QD	a-27†	20[redacted]-01-10	37	5	Progressive disease	—	—
	a-28†	20[redacted]-11-10	244	161	Disease progression	—	—
	a-29†	20[redacted]-06-22	166	105	Progressive disease	—	—
	a-30†	20[redacted]-05-26	34	2	Cardiac arrest	心停止	Not related
	a-31†	20[redacted]-07-04	46	19	Progressive disease	—	—
	a-32†	20[redacted]-11-04	372	169	Unknown[a]	—	—
	a-33†	20[redacted]-03-09	110	19	Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 H1N1 インフルエンザ	Not related Not related
600 mg QD	a-34†	20[redacted]-03-12	290	270	Progressive disease	—	—
	a-35†	20[redacted]-09-09	1	1	Septicaemia[b]	心停止	Not related
240 mg BID	a-36†	20[redacted]-11-16	68	8	Progressive disease	—	—
	a-37†	20[redacted]-06-23	258	121	Disease progression	—	—
	a-38†	20[redacted]-12-18	72	33	Diffuse large B cell lymphoma	—	—

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.

a 被験者 a-32† は治験薬最終投与 169 日後に原因不明で死亡した．治験薬投与中止時に発現していた有害事象は，Grade 1 の脱毛症，Grade 1 の点状出血及び Grade 1 の頚部痛及び脊椎痛であり，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．

b 被験者 a-35†：データベースロック後に提供された説明から，被験者の死因は progressive disease に変更を要することが示された．

出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.5.2，Listing 16.2.7.8.2］

†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2-16 死亡の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

コホート	被験者 ID	死亡日	投与開始からの日数	投与終了からの日数	死因	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係
20 mg QD	a-39†	20[redacted]-12-02	75	47	Progressive disease	—	—
40 mg QD	a-40†	20[redacted]-10-08	328	23	E coli septicaemia	大腸菌性敗血症	Not related
500 mg QD	a-41†	20[redacted]-05-30	535	442	Progressive disease	—	—
600 mg QD	a-42†	20[redacted]-12-23	124	21	Worsening heart failure following inguinal hernia operation	術後心機能障害	Not related
300 mg BID	a-43†	20[redacted]-07-27	250	2	Intra abdominal abscess	腹部膿瘍	Related

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.5.1，Listing 16.2.7.8.1］

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-3 に，重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.7-25］及び［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 12.4.1.2-2］に示した．

重篤な有害事象は，9/44 名（20.5%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，痙攣発作及び多形紅斑が各 2/44 名（4.5%）であり，他に白内障，気管支肺アスペルギルス症，肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，間質性肺疾患，脊椎圧迫骨折，頭蓋内出血，血尿及び薬疹が各 1/44 名（2.3%）に認められた．これらのうち，多形紅斑の 2 名，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患（同一被験者に発現），気管支肺アスペルギルス症及び血尿（同一被験者に発現），肺炎並びに薬疹の各 1 名は，副作用と判断された．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 に，重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.4.1.2-1 及び表 12.4.1.2-2］に示した．

重篤な有害事象は，7/17 名（41.2%）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，痔瘻，マロリー・ワイス症候群，発熱，B 型肝炎再活性化，細菌性肺炎，脊柱管狭窄症，急性骨髄性白血病，皮膚神経内分泌癌及び肺臓炎が各 1/17 名（5.9%）に認められ

†新薬承認情報提供時に置き換えた

た．これらのうち，マロリー・ワイス症候群，B 型肝炎再活性化，急性骨髄性白血病及び肺臓炎の各 1 名は，副作用と判断された．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の B-NHL 患者及び CLL 患者で認められた重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に，SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-38］及び［表 2.7.6.2-37］に示した．また，重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.4.2.2 及び Table 15.11.4.2.1］に示した．

B-NHL 患者では，重篤な有害事象は，最初の 6 サイクルでは 19/62 名（30.6%），投与サイクル全体では 23/62 名（37.1%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，下気道感染が 3/62 名（4.8%），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 2/62 名（3.2%）であった．

重篤な副作用は，最初の 6 サイクルでは 4/62 名（6.5%），投与サイクル全体では 4/62 名（6.5%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した重篤な副作用はなく，医薬品副作用，不明確な障害，過敏症及びインフルエンザが各 1/62 名（1.6%）に認められた．

CLL 患者では，重篤な有害事象は，最初の 6 サイクルでは 9/28 名（32.1%），投与サイクル全体では 17/28 名（60.7%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，下気道感染が 4/28 名（14.3%），発熱が 3/28 名（10.7%），並びに好中球減少性敗血症及び発熱性好中球減少症が各 2/28 名（7.1%）であった．

重篤な副作用は，最初の 6 サイクルでは 5/28 名（17.9%），投与サイクル全体では 9/28 名（32.1%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した重篤な副作用は，発熱性好中球減少症が 2/28 名（7.1%）のみであり，内訳は，発熱性好中球減少症，発熱及び細菌性下気道感染（3 事象同一被験者に発現），発熱性好中球減少症及び好中球減少症（同一被験者に発現），細気管支炎及び痙攣発作（同一被験者に発現），紫斑及びリンパ球浸潤（同一被験者に発現），特発性血腫，発疹，腹部膿瘍，E 型肝炎，並びに好中球減少性敗血症が各 1 名であった．

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

1)　投与中止に至った有害事象

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-7 に，投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.7-26］及び［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 12.4.1.3.1.1-2］に示した．

投与中止に至った有害事象は，3/44 名（6.8%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，薬疹が 2/44 名（4.5%）であり，他にニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が 1/44 名（2.3%）（同一被験者に発現）に認められた．いずれの事象も副作用と判断された．なお，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患を発現した被験者は，これらの事象により死亡に至った（表 2.7.4.2-13）．

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-8 に，投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.4.1.3.1.1-1 及び表 12.4.1.3.1.1-2］に示した．

投与中止に至った有害事象は，2/17 名（11.8%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，急性骨髄性白血病及び皮膚神経内分泌癌が各 1/17 名（5.9%）に認められた．これらのうち，急性骨髄性白血病（1 名）は副作用と判断された．

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の B-NHL 患者及び CLL 患者で認められた投与中止に至った有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に，SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-40］及び［表 2.7.6.2-39］に示した．

B-NHL 患者では，投与中止に至った有害事象は，最初の 6 サイクルでは 9/62 名（14.5%），投与サイクル全体では 10/62 名（16.1%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，医療機器関連感染，H1N1 インフルエンザ，感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，心停止，不明確な障害，過敏症，全身健康状態異常，骨髄異形成症候群及び骨髄腫円柱腎症が各 1/62 名（1.6%）に認められた．これらのうち，不明確な障害及び過敏症の各 1 名は，副作用と判断された．

CLL 患者では，投与中止に至った有害事象は，最初の 6 サイクルでは 4/28 名（14.3%），投与サイクル全体では 6/28 名（21.4%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，免疫性血小板減少性紫斑病，リンパ球浸潤，

特発性血腫，術後心機能障害，紫斑，腹部膿瘍及び大腸菌性敗血症が各 1/28 名（3.6%）に認められた．これらのうち，リンパ球浸潤及び紫斑（同一被験者に発現），免疫性血小板減少性紫斑病，特発性血腫，並びに腹部膿瘍の各 1 名は，副作用と判断された．

2） 休薬又は減量に至った有害事象

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.7-27］及び［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 12.4.1.3.1.2-2］に示した．

休薬に至った有害事象は，18/44 名（40.9%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びに尿路感染，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，痙攣発作及び斑状丘疹状皮疹が各 2/44 名（4.5%）であり，他に悪心，肺炎，口腔ヘルペス，血中ビリルビン増加，好中球数減少，白血球数減少，高トリグリセリド血症，脂質異常症，血尿，皮膚炎，紅斑及び発疹が各 1/44 名（2.3%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った副作用は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び斑状丘疹状皮疹が各 2/44 名（4.5%）であり，休薬に至った副作用の内訳は、多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 2 名，多形紅斑及び口腔ヘルペス（同一被験者に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加（3 事象同一被験者に発現），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高トリグリセリド血症（3 事象同一被験者に発現），好中球数減少及び白血球数減少（同一被験者に発現），紅斑，悪心，肺炎，血尿並びに発疹が各 1 名であった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-7.2，一覧 16.2.7-3b］．

02 試験で認められた減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.7-28］及び［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 12.4.1.3.1.3-2］に示した．

減量に至った有害事象は 1/44 名（2.3%）に認められ，発現した事象は発疹であった．当該事象は副作用と判断された［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.7-3c］．

（2） 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.4.1.3.1.2-1 及び表 12.4.1.3.1.2-2］に示した．

休薬又は減量に至った有害事象は，6/17 名（35.3%）に認められた．2 名以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象はなく，好中球減少症，マロリー・ワイス症候群，浮腫，発熱，気管支炎，インフルエンザ，B 型肝炎再活性化，細菌性肺炎，国際標準比増加，好中球数減少，白血球数減少，低ナトリウム血症，低リン酸血症，肺臓炎，上気道の炎症及び発疹が各 1/17 名（5.9%）に認められた．これらのうち，好中球減少症及び B 型肝炎再活性化（同一被験者に発現），発疹及び浮腫（同一被験者に発現），マロリー・ワイス症候群，国際標準比増加及び低リン酸血症（3 事象同一被験者に発現），好中球数減少及び白血球数減少（同一被験者に発現），並びに肺臓炎の各 1 名は副作用と判断された［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）付録 16.2.7-3b-1 及び付録 16.2.7-3b-3］．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者で認められた休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.6.2-42］及び［表 2.7.6.2-41］に示した．

B-NHL 患者では，休薬に至った有害事象は，最初の 6 サイクルでは 13/62 名（21.0%），投与サイクル全体では 14/62 名（22.6%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，斑状丘疹状皮疹及び下痢が各 2/62 名（3.2%）であり，他にざ瘡様皮膚炎，全身性皮疹，顔面腫脹，蕁麻疹，腹痛，鼠径ヘルニア，小腸出血，腸管ポリープ，嘔吐，医薬品副作用，悪寒，発熱，耳帯状疱疹，インフルエンザ，下気道感染，発熱性好中球減少症，血小板減少症，耳出血，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，国際標準比増加及び錯乱状態が各 1/62 名（1.6%）に認められた．これらのうち，斑状丘疹状皮疹（2 名），全身性皮疹及び下痢（同一被験者に発現），顔面腫脹及び蕁麻疹（同一被験者に発現），悪寒及び腹痛（同一被験者に発現），ざ瘡様皮膚炎，医薬品副作用，並びにインフルエンザの各 1 名は，副作用と判断された［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.7.2］．

B-NHL 患者では，減量に至った有害事象が報告された被験者はいなかった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.2.2］．

CLL 患者では，休薬に至った有害事象は，最初の 6 サイクルでは 5/28 名（17.9%），投与サイクル全体では 12/28 名（42.9%）に認められた．投与サイクル全体を通して 2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，好中球減少症が 2/28 名（7.1%）であり，他に真菌性下気道感染，好中球減少性感染，細気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，医療機器関連感染，耳感染，E 型肝炎，肺感染，ウイルス性気道感染，紫斑，発疹，発熱性好中球減少症，頭痛，痙攣発作，食中毒，嘔吐，悪寒，胆石症，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，結腸直腸癌及び尿管結石が各 1/28 名（3.6%）に

認められた．これらのうち，細気管支炎及び痙攣発作（同一被験者に発現），発疹及び頭痛（同一被験者に発現），好中球減少症，E 型肝炎，紫斑，並びに発熱性好中球減少症の各 1 名は，副作用と判断された［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.7.1］．

CLL 患者では，減量に至った有害事象が報告された被験者はいなかった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.2.1］．

3） 用量制限毒性

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験は，PCNSL 患者を対象とし，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで構成された．

第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1 の 320 mg QD，コホート 2 の 480 mg QD からなる 3＋3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．DLT の定義を表 2.7.4.7-1 に示した．第Ⅰ相試験パートの用法は，食事制限を設けない随時投与とした．

第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）のいずれでも DLT は認められず，PCNSL 患者に対する 480 mg の用量までの忍容性が確認された［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-13］．

（2） 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，B-NHL 及び CLL 患者を対象に，160 mg QD を初回用量とする最大 4 コホートの 3＋3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．DLT の定義を表 2.7.4.7-1 に示した．用法は，空腹時投与（QD では原則朝食前，BID では原則朝食前及び夕食前）とした．

コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD）及びコホート 3（480 mg QD）では，DLT は認められなかった．コホート 4（300 mg BID）で 1 名に DLT（Grade 3 の肺臓炎）が認められたものの，2 名以上の被験者に DLT が認められたコホートはなく，最大耐量（MTD）に達しなかった［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）12.2］．

（3） 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，B-NHL 患者群及び CLL 患者群それぞれで，20 mg QD を初回用量として，3＋3 デザインによりチラブルチニブの用量漸増を実施した．DLT の定義を表 2.7.4.7-2 に示した．用法は，空腹時投与（投与後 1～2 時間以降に食事可）とした．

B-NHL 患者では，コホート 1（20 mg QD），コホート 2（40 mg QD），コホート 3（80 mg QD）及びコホート 4（160 mg QD）では，いずれのコホートでも DLT は認められなかった．コホート 5（320 mg QD）及びコホート 6（480 mg QD）では，各 1 名に DLT（それぞれ Grade 4 の過敏症及び Grade 3 の医薬品副作用）が認められた．コホート 7（600 mg QD）では，2 名に DLT（Grade 3 の斑状丘疹状皮疹及び Grade 3 の不明確な障害）が発現した．よって，B-NHL 患者での MTD は 480 mg QD となった．コホート 8（240 mg BID）では，DLT は認められなかった．［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-3］

CLL 患者では，コホート 1（20 mg QD），コホート 2（40 mg QD），コホート 3（80 mg QD），コホート 4（160 mg QD），コホート 5（320 mg QD）及びコホート 6（600 mg QD）では，いずれのコホートでも DLT は認められなかった．コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）では，各 1 名に DLT（それぞれ Grade 3 の血腫及び Grade 3 の国際標準比増加）が発現した．コホート 9（500 mg QD）では，DLT は認められなかった．CLL 患者では，DLT が 2 名以上に発現したコホートはなく，MTD に到達しなかった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 11-3］．

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

チラブルチニブの薬理作用，非臨床データ，並びにがん患者及び関節リウマチ患者を対象とした臨床試験から得られた安全性データを踏まえ，チラブルチニブの投与により下記の影響が起こる可能性があると考えられた．

- 出血事象：挫傷，血腫，紫斑及び点状出血などの小出血事象，並びに小腸出血及び硬膜下血腫などの大出血事象など
- 血液学的変化：好中球減少症，貧血及び血小板減少症など
- 感染症：肺炎（細菌性，真菌性及びニューモシスチス），尿路感染，敗血症及びウイルス感染（帯状疱疹）など
- 過敏症反応，又は医薬品副作用：低血圧，蕁麻疹，気管支痙攣，発熱及び血管浮腫など
- 発疹：リンパ球浸潤，蕁麻疹，ざ瘡及び紅斑性／斑状丘疹状皮疹など
- 胃腸への影響：悪心，嘔吐，下痢／ゆるい便など

そのため，特定の有害事象として，出血，血球減少，感染，過敏症，皮疹及び下痢の各カテゴリーに関連する有害事象を包括的に評価し，チラブルチニブの安全性プロファイルを検討した．国内 02 試験，国内 01 試験及び海外 POE001 試験の各カテゴリーに分類した特定の有害事象の事象名（MedDRA 用語）の一覧又は定義をそれぞれ［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］，［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］

及び［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）付録 16.1.9-7.1.7.2 項］（過敏症を除く）に示した.

1)　出血に関連した有害事象

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた出血に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した. 出血に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］示した.

出血に関連した有害事象は，5/44 名（11.4%）に認められた. 内訳は，結膜出血，血尿，頭蓋内出血，紫斑及び硬膜下血腫が各 1/44 名（2.3%）であった. 発現した出血に関連した有害事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった. 出血に関連した有害事象のうち，結膜出血，血尿及び紫斑の各 1/44 名（2.3%）は副作用と判断された.

血尿及び頭蓋内出血の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，このうち血尿（1 名）は副作用と判断された（表 2.7.4.7-3）. 出血に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった.

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた出血に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した. 出血に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］に示した.

出血に関連した有害事象は，4/17 名（23.5%）に認められた. 内訳は，耳出血，血尿，国際標準比増加，マロリー・ワイス症候群及び紫斑が各 1/17 名（5.9%）であった. Grade 3 以上の出血に関連した有害事象は，国際標準比増加の 1/17 名（5.9%）のみであった. 出血に関連した有害事象は，耳出血（1 名）を除き，いずれも副作用と判断された.

なお，出血に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった.

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，出血に関連した有害事象は，MedDRA Search Term List – Clinical Trial for Bleeding or Haemorrhage に含まれるすべての PT とした.

B-NHL 患者で認められた出血に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した.

B-NHL 患者では，出血に関連する有害事象は，最初の 6 サイクルでは 23/62 名（37.1%），投与サイクル全体では 28/62 名（45.2%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，点状出血が 9/62 名（14.5%），挫傷が 8/62 名（12.9%），紫斑が 6/62 名（9.7%），鼻出血が 4/62 名（6.5%），血腫が 3/62 名（4.8%），血尿及び口腔内出血が各 2/62 名（3.2%），並びに腹壁血腫，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，結膜出血，耳出血，出血性障害，血胸，注射部位血腫，国際標準比増加，処置後挫傷，小腸出血，硝子体出血，胃腸出血，出血性関節症，食道出血及び外傷性血腫が各 1/62 名（1.6%）であった．出血に関連した有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であり，認められた Grade 3 以上の出血に関連した有害事象は，Grade 3 の小腸出血，食道出血及び国際標準比増加が各 1/62 名（1.6%）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.2］．

出血に関連する副作用は，最初の 6 サイクルでは 9/62 名（14.5%），投与サイクル全体では 10/62 名（16.1%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，点状出血が 3/62 名（4.8%），挫傷，鼻出血，血腫及び紫斑が各 2/62 名（3.2%），並びに腹壁血腫が 1/62 名（1.6%）であった．

小腸出血，食道出血，耳出血，活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び国際標準比増加の各 1 名が重篤な有害事象として報告されたが，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された（表 2.7.4.7-5）．出血に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者で認められた出血に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した．

CLL 患者では，出血に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 19/28 名（67.9%），投与サイクル全体では 25/28 名（89.3%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，挫傷が 10/28 名（35.7%），血腫が 7/28 名（25.0%），点状出血及び紫斑が各 6/28 名（21.4%），外傷性血腫及び眼出血が各 3/28 名（10.7%），結膜出血，特発性血腫及び鼻出血が各 2/28 名（7.1%），並びに血性水疱，免疫性血小板減少性紫斑病，国際標準比増加，皮膚出血，舌出血，出血性関節症，血尿，口腔内出血，処置後出血，直腸出血，外傷性出血及び腟出血が各 1/28 名（3.6%）であった．出血に関連した有害事象の大半は Grade 1 であり，認められた Grade 3 以上の出血に関連した有害事象は，Grade 3 の点状出血，血腫，紫斑，免疫性血小板減少性紫斑病及び国際標準比増加の各 1/28 名（3.6%）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.1］．

出血に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 10/28 名（35.7%），投与サイクル全体では 14/28 名（50.0%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，血腫が 5/28 名

（17.9%），挫傷が 3/28 名（10.7%），点状出血及び紫斑が各 2/28 名（7.1%），並びに血性水疱，眼出血，免疫性血小板減少性紫斑病，国際標準比増加，皮膚出血，特発性血腫，外傷性血腫，処置後出血及び外傷性出血が各 1/28 名（3.6%）であった．

出血に関連した有害事象による死亡は報告されなかった．特発性血腫及び紫斑の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，いずれも副作用と判断された（表 2.7.4.7-6）．これらの事象のため，当該被験者では治験薬の投与を中止した．また，他に 1 名が出血に関連した有害事象のため治験薬の投与を中止した．発現した事象は，免疫性血小板減少性紫斑病であり，当該事象は副作用と判断された（表 2.7.4.7-10）．

2） 血球減少に関連した有害事象

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた血球減少に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した．血球減少に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］に示した．

血球減少に関連した有害事象は，9/44 名（20.5%）に認められた．内訳は，貧血，リンパ球減少症及び好中球減少症が各 4/44 名（9.1%），白血球減少症が 2/44 名（4.5%），並びに血小板減少症が 1/44 名（2.3%）であった．血球減少に関連した有害事象は，貧血（2 名）を除き，いずれも副作用と判断された．Grade 3 以上の血球減少に関連した有害事象は，リンパ球減少症及び好中球減少症の各 2/44 名（4.5%），並びに白血球減少症の 1/44 名（2.3%）が認められた．Grade 3 以上の血球減少に関連した有害事象はいずれも副作用と判断された．

なお，血球減少に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

（2） 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた血球減少に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した．血球減少に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］に示した．

血球減少に関連した有害事象は，5/17 名（29.4%）に認められた．内訳は，貧血が 3/17 名（17.6%），好中球減少症が 2/17 名（11.8%）及び発熱性好中球減少症が 1/17 名（5.9%）であった．Grade 3 以上の血球減少に関連した有害事象は，貧血及び好中球減少症の各 2/17 名（11.8%），並びに発熱性好中球減少症の 1/17 名（5.9%）が認められた．血球減少に関連した有害事象のうち，貧血及び好中球減少症の各 2/17 名（11.8%）は副作用と判断された．

Grade 3 以上の血球減少に関連した副作用は，好中球減少症の 2/17 名（11.8%）及び貧血の 1/17 名（5.9%）が認められた．

なお，血球減少に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，血球減少に関連した有害事象は，MedDRA 高位語（HLT）「欠乏性貧血」，「免疫性溶血性貧血」，「機械的要因による溶血性貧血」，「溶血性貧血 NEC（他に分類されない）」，「貧血 NEC」，「白血球減少症 NEC」，「骨髄抑制および低形成性貧血」，「好中球減少症」及び「血小板減少症」に含まれるすべての PT とした．ただし，HLT「先天性貧血（異常ヘモグロビン症を除く）」，「慢性障害による貧血」及び「新生児免疫性溶血性貧血」に含まれる PT は除外した．

B-NHL 患者で認められた血球減少に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した．

B-NHL 患者では，血球減少に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 31/62 名（50.0%），投与サイクル全体では 37/62 名（59.7%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，貧血が 24/62 名（38.7%），血小板減少症が 18/62 名（29.0%），リンパ球減少症が 12/62 名（19.4%），好中球減少症が 9/62 名（14.5%），白血球減少症が 2/62 名（3.2%），並びに発熱性好中球減少症，汎血球減少症，溶血性貧血及び鉄欠乏性貧血が各 1/62 名（1.6%）であった．Grade 3 以上の血球減少に関連した有害事象は，Grade 4 の血小板減少症が 5/62 名（8.1%），好中球減少症が 2/62 名（3.2%），及び白血球減少症が 1/62 名（1.6%），Grade 3 の貧血が 7/62 名（11.3%），血小板減少症が 5/62 名（8.1%），リンパ球減少症及び好中球減少症が各 4/62 名（6.5%），並びに発熱性好中球減少症及び汎血球減少症が各 1/62 名（1.6%）に認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.2］．

血球減少に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 13/62 名（21.0%），投与サイクル全体では 15/62 名（24.2%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，貧血が 8/62 名（12.9%），好中球減少症が 6/62 名（9.7%），血小板減少症及びリンパ球減少症が各 5/62 名（8.1%），白血球減少症が 2/62 名（3.2%），並びに鉄欠乏性貧血が 1/62 名（1.6%）であった．

貧血及び発熱性好中球減少症の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-5）．血球減少に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者で認められた血球減少に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した．

CLL 患者では，血球減少に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 14/28 名（50.0%），投与サイクル全体では 19/28 名（67.9%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，好中球減少症が 10/28 名（35.7%），貧血が 9/28 名（32.1%），血小板減少症が 4/28 名（14.3%），好中球減少性敗血症，発熱性好中球減少症，白血球減少症及びリンパ球減少症が各 2/28 名（7.1%），並びに免疫性血小板減少性紫斑病及び好中球減少性感染が各 1/28 名（3.6%）であった．Grade 3 以上の血球減少に関連した有害事象は，Grade 4 の好中球減少症が 5/28 名（17.9%），血小板減少症が 2/28 名（7.1%），並びに好中球減少性敗血症及び白血球減少症が各 1/28 名（3.6%），Grade 3 の貧血が 3/28 名（10.7%），好中球減少症及び発熱性好中球減少症が各 2/28 名（7.1%），並びに血小板減少症，好中球減少性敗血症，白血球減少症，リンパ球減少症，免疫性血小板減少性紫斑病及び好中球減少性感染が各 1/28 名（3.6％）に認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.1］．

血球減少に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 6/28 名（21.4%），投与サイクル全体では 9/28 名（32.1%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，好中球減少症が 4/28 名（14.3%），発熱性好中球減少症及び白血球減少症が各 2/28 名（7.1%），並びに貧血，免疫性血小板減少性紫斑病，血小板減少症，リンパ球減少症及び好中球減少性敗血症が各 1/28 名（3.6%）であった．

血球減少に関連した有害事象による死亡は報告されなかった．好中球減少性敗血症及び発熱性好中球減少症の各 2 名，並びに好中球減少症及び好中球減少性感染の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，好中球減少性敗血症及び好中球減少性感染の各 1 名を除き，副作用と判断された（表 2.7.4.7-6）．1 名が血球減少に関連した有害事象のため治験薬の投与を中止した．発現した事象は，免疫性血小板減少性紫斑病であり，当該事象は副作用と判断された（表 2.7.4.7-10）．

3) 感染に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた感染に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した．感染に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］に示した．

感染に関連した有害事象は，14/44 名（31.8%）に認められた．内訳は，尿路感染が 3/44 名（6.8%），上咽頭炎及び口腔ヘルペスが各 2/44 名（4.5%），並びに気管支炎，気管支肺アスペルギルス症，膀胱炎，サイトメガロウイルス感染，肺炎，足部白癬，上気道感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1/44 名（2.3%）であった．発現した感染に関連した有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 の事象であり，Grade 3 以上の感染に関連した有害事象は，尿路感染，気管支肺アスペルギルス症，肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の各 1/44 名（2.3%）が認められた．感染に関連した有害事象のうち，口腔ヘルペスの 2/44 名（4.5%），並びに気管支肺アスペルギルス症，肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の各 1/44 名（2.3%）は，副作用と判断された．これらのうち，口腔ヘルペス（2 名）を除き，いずれも Grade 3 以上であった．

感染に関連した有害事象のため 1 名が死亡した．発現した死亡に至った有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎であり，副作用と判断された（表 2.7.4.2-13）．当該事象のため，当該被験者では治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.7-7）．死亡に至った有害事象の他に気管支肺アスペルギルス症及び肺炎の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，当該事象は副作用と判断された（表 2.7.4.7-3）．また，死亡に至った有害事象以外に感染に関連した投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた感染に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した．感染に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］に示した．

感染に関連した有害事象は，8/17 名（47.1%）に認められた．内訳は，膀胱炎，上咽頭炎及び咽頭炎が各 2/17 名（11.8%），並びに気管支炎，ウイルス性結膜炎，眼感染，毛包炎，感染，インフルエンザ，歯周炎，副鼻腔炎，肛門膿瘍，B 型肝炎再活性化，細菌性肺炎，ダニ皮膚炎及び口腔ヘルペスが各 1/17 名（5.9%）であった．Grade 3 以上の感染に関連した有害事象は，細菌性肺炎が 1/17 名（5.9%）に認められたが，当該事象と治験薬との因果関係は否定された．感染に関連した有害事象のうち，ウイルス性結膜炎，膀胱炎，毛包炎，感染，B 型肝炎再活性化及び口腔ヘルペスの各 1/17 名（5.9%）は，副作用と判断された．

B 型肝炎再活性化及び細菌性肺炎の各 1 名が重篤な有害事象として報告された（表 2.7.4.7-4）．これらのうち，B 型肝炎再活性化は副作用と判断された．感染に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，感染に関連した有害事象は，MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれるすべての PT とした．ただし，高位グループ語（HLGT）「感染関連事項」に含まれる PT は除外した．

B-NHL 患者で認められた感染に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した．

B-NHL 患者では，感染に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 34/62 名（54.8%），投与サイクル全体では 42/62 名（67.7%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，鼻咽頭炎が 11/62 名（17.7%），下気道感染及び鼻炎が各 8/62 名（12.9%），上気道感染が 6/62 名（9.7%），気管支炎が 4/62 名（6.5%），帯状疱疹，尿路感染，結膜炎及びインフルエンザが各 3/62 名（4.8%），皮膚真菌感染，感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，咬傷感染及び肺炎が各 2/62 名（3.2%），並びに医療機器関連感染，大腸菌性尿路感染，熱性感染症，毛包炎，真菌感染，胃腸炎，H1N1 インフルエンザ，耳帯状疱疹，迷路炎，肺感染，鼻ヘルペス，爪真菌症，口腔カンジダ症，膿疱性皮疹，敗血症，ブドウ球菌感染，四肢膿瘍，耳感染，単純ヘルペス，喉頭炎，口腔感染，副鼻腔炎，皮膚乳頭腫，歯膿瘍及びウイルス感染が各 1/62 名（1.6%）であった．Grade 3 以上の感染に関連した有害事象は，Grade 5 のニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎及び H1N1 インフルエンザが各 1/62 名（1.6%）（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザは同一被験者で発現），Grade 3 の下気道感染が 3/62 名（4.8%），並びに上気道感染，感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，医療機器関連感染，肺感染，敗血症及び歯膿瘍が各 1/62 名（1.6%）に認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.2 及び Listing 16.2.7.3.2］．

感染に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 5/62 名（8.1%），投与サイクル全体では 7/62 名（11.3%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，皮膚真菌感染及び鼻炎が各 2/62 名（3.2%），並びに毛包炎，インフルエンザ，鼻ヘルペス，気管支炎及び結膜炎が各 1/62 名（1.6%）であった．

感染に関連した有害事象のため 2 名が死亡した．発現した死亡に至った有害事象は，1 名では肺炎，他の 1 名ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザで

あったが，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-15）．これらの被験者では当該事象のため治験薬の投与が中止された（表 2.7.4.7-9）．他に，下気道感染 3 名，並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，医療機器関連感染，大腸菌性尿路感染，耳帯状疱疹，感染，インフルエンザ，上気道感染及び単純ヘルペスの各 1 名が重篤な有害事象として報告されたが，インフルエンザ（1 名）を除き，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-5）．医療機器関連感染及び感染（各 1 名）が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与が中止された（表 2.7.4.7-9）．他に感染に関連した投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者で認められた感染に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した．

CLL 患者では，感染に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 21/28 名（75.0%），投与サイクル全体では 25/28 名（89.3%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，鼻咽頭炎が 9/28 名（32.1%），下気道感染が 6/28 名（21.4%），帯状疱疹及び気管支炎が各 4/28 名（14.3%），蜂巣炎，尿路感染及び口腔ヘルペスが各 3/28 名（10.7%），好中球減少性敗血症，耳感染，肺感染，咽頭炎，鼻炎，慢性副鼻腔炎，眼感染，インフルエンザ，喉頭炎，副鼻腔気管支炎，皮膚乳頭腫及び上気道感染が各 2/28 名（7.1%），並びに頚部膿瘍，口角口唇炎，菌血症，毛包炎，限局性感染，真菌性下気道感染，好中球減少性感染，口腔カンジダ症，肺炎球菌性肺炎，敗血症，ブドウ球菌性膿瘍，ブドウ球菌感染，ストーマ部感染，ウイルス性上気道感染，腹部膿瘍，四肢膿瘍，細気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，結膜炎，感染性皮膚炎，医療機器関連感染，大腸菌性敗血症，胃腸炎，ヘモフィルス感染，E 型肝炎，ヘルペス性皮膚炎，単純ヘルペス，咬傷感染，細菌性下気道感染，伝染性軟属腫，中咽頭カンジダ症，肺炎，術後創感染，RS ウイルス感染，ウイルス性気道感染，ライノウイルス感染，副鼻腔炎，ストーマ部カンジダ，皮下組織膿瘍，足部白癬，歯感染，細菌性上気道感染及びウイルス感染が各 1/28 名（3.6%）であった．Grade 3 以上の感染に関連した有害事象は，Grade 5 の腹部膿瘍及び大腸菌性敗血症が各 1/28 名（3.6%），Grade 4 の好中球減少性敗血症，真菌性下気道感染及び敗血症が各 1/28 名（3.6%），Grade 3 の下気道感染が 3/28 名（10.7%），並びに尿路感染，好中球減少性敗血症，肺感染，慢性副鼻腔炎，頚部膿瘍，菌血症，好中球減少性感染，肺炎球菌性肺炎，細気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，ヘモフィルス感染，E 型肝炎，細菌性下気道感染及び RS ウイルス感染が各 1/28 名（3.6%）に認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.1］．

感染に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 3/28 名（10.7%），投与サイクル全体では 10/28 名（35.7%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，気管支炎及び帯状疱疹

が各 2/28 名（7.1%），並びに鼻咽頭炎，鼻炎，腹部膿瘍，細気管支炎，感染性皮膚炎，E 型肝炎，喉頭炎，細菌性下気道感染，好中球減少性敗血症，口腔ヘルペス，中咽頭カンジダ症，副鼻腔気管支炎，副鼻腔炎及び尿路感染が各 1/28 名（3.6%）であった．

感染に関連した有害事象のため 2 名が死亡した．発現した死亡に至った有害事象は，1 名では腹部膿瘍，他の 1 名では大腸菌性敗血症であり，腹部膿瘍は副作用と判断された（表 2.7.4.2-16）．これらの被験者では当該事象のため治験薬の投与が中止された（表 2.7.4.7-10）．他に，下気道感染 4 名，好中球減少性敗血症 2 名，並びに菌血症，真菌性下気道感染，好中球減少性感染，肺炎球菌性肺炎，敗血症，細気管支炎，気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，医療機器関連感染，耳感染，E 型肝炎，細菌性下気道感染，肺感染，肺炎，RS ウイルス感染及びウイルス性気道感染の各 1 名が重篤な有害事象として報告され，好中球減少性敗血症，細気管支炎，E 型肝炎及び細菌性下気道感染の各 1 名は副作用と判断された（表 2.7.4.7-6）．死亡に至った有害事象以外に感染に関連した投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

4） 過敏症に関連した有害事象

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた過敏症に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した．過敏症に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］に示した．

過敏症に関連した有害事象は，27/44 名（61.4%）に認められた．内訳は，発疹が 14/44 名（31.8%），多形紅斑が 5/44 名（11.4%），薬疹及び口内炎が各 4/44 名（9.1%），斑状丘疹状皮疹が 3/44 名（6.8%），そう痒症が 2/44 名（4.5%），並びに水疱，皮膚炎，紅斑，過敏症及び間質性肺疾患が各 1/44 名（2.3%）であった．過敏症に関連した有害事象は，発疹，口内炎，水疱，皮膚炎及び過敏症の各 1 名を除き，いずれも副作用と判断された．発現した過敏症に関連した有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 の事象であり，Grade 3 以上の過敏症に関連した有害事象は，多形紅斑の 3/44 名（6.8%），薬疹の 2/44 名（4.5%），並びに発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑及び間質性肺疾患の各 1/44 名（2.3%）が認められた．Grade 3 以上の過敏症に関連した有害事象はいずれも副作用と判断された．

過敏症に関連した有害事象のため 1 名が死亡した．発現した死亡に至った有害事象は間質性肺疾患であり，副作用と判断された（表 2.7.4.2-13）．当該事象のため，当該被験者では治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.7-7）．死亡に至った有害事象の他に多形紅斑の 2 名及び薬疹の 1 名が重篤な有害事象として報告され，いずれの事象も副作用と判断された（表 2.7.4.7-3）．薬疹（1 名）が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与が中止さ

れた（表 2.7.4.7-7）．また，死亡に至った有害事象の間質性肺疾患（1 名）及び重篤な有害事象の薬疹（1 名）以外に 1 名が過敏症に関連した有害事象のため治験薬の投与を中止した．発現した投与中止に至った有害事象は薬疹であり，副作用と判断された（表 2.7.4.7-7）．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，過敏症に関連した有害事象について集計しなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，低血圧，蕁麻疹，気管支痙攣及び血管浮腫を含む過敏性反応について観察した．

B-NHL 患者では，過敏症に関連した有害事象は 5 名に 8 件認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.1.2］．1 名では Grade 2 の蕁麻疹及び顔面腫脹，並びに Grade 4 の過敏症が認められ，いずれも副作用と判断された．過敏症は重篤な有害事象として報告され（表 2.7.4.7-5），当該事象のため治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.7-9）．1 名では Grade 3 の医薬品副作用及び低血圧が認められ，このうち医薬品副作用は副作用と判断され，重篤な有害事象として報告された（表 2.7.4.7-5）．他の 3 名では，それぞれ Grade 1 の起立性低血圧，Grade 2 の起立性低血圧及び Grade 3 の低血圧が認められ，Grade 1 の起立性低血圧は副作用と判断された．

なお，過敏症に関連した有害事象のため死亡した被験者はいなかった．

CLL 患者では，過敏症に関連した有害事象は，4 名に 5 件認められた［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.1.1］．1 名では Grade 3 の血管浮腫が認められ，重篤な有害事象として報告されたが，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-6）．他の 3 名では，それぞれ Grade 2 の気管支反応性亢進，Grade 2 の薬物過敏症及び低血圧，並びに Grade 2 の蕁麻疹が認められ，気管支反応性亢進は副作用と判断された．

なお，過敏症に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

5) 皮疹に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた皮疹に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した．皮疹に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］に示した．

皮疹に関連した有害事象は，24/44 名（54.5%）に認められた．内訳は，発疹が 14/44 名（31.8%），多形紅斑が 5/44 名（11.4%），薬疹が 4/44 名（9.1%），斑状丘疹状皮疹が 3/44 名（6.8%）及び水疱が 1/44 名（2.3%）であった．皮疹に関連した有害事象は，発疹及び水疱の各 1 名を除き，いずれも副作用と判断された．発現した皮疹に関連した有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 の事象であり，Grade 3 以上の皮疹に関連した有害事象は，多形紅斑の 3/44 名（6.8%），薬疹の 2/44 名（4.5%），並びに発疹及び斑状丘疹状皮疹の各 1/44 名（2.3%）が認められた．Grade 3 以上の皮疹に関連した有害事象はいずれも副作用と判断された．

皮疹に関連した有害事象による死亡は報告されなかった．多形紅斑の 2 名及び薬疹の 1 名が重篤な有害事象として報告され，いずれも副作用と判断された（表 2.7.4.7-3）．薬疹（1 名）が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与が中止された（表 2.7.4.7-7）．他に，1 名が皮疹に関連した有害事象のため治験薬の投与を中止した．発現した投与中止に至った有害事象は，薬疹であり，副作用と判断された（表 2.7.4.7-7）．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた皮疹に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した．皮疹に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］に示した．

皮疹に関連した有害事象は，9/17 名（52.9%）に認められた．内訳は，発疹が 6/17 名（35.3%），並びに痒疹，皮膚障害及び中毒性皮疹が各 1/17 名（5.9%）であった．Grade 3 以上の皮疹に関連した有害事象は認められなかった．皮疹に関連した有害事象は，痒疹（1 名）を除き，いずれも副作用と判断された．

なお，皮疹に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，皮疹に関連した有害事象は，MedDRA Search Term List – Clinical Trial for Rash に含まれるすべての PT とした．

B-NHL 患者で認められた皮疹に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した.

B-NHL 患者では，皮疹に関連した有害事象は 14/62 名（22.6%）に認められ，発現はいずれも最初の 6 サイクル以内であった．内訳は，斑状丘疹状皮疹が 3/62 名（4.8%），痒疹，発疹及び全身性皮疹が各 2/62 名（3.2%），並びに斑，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹が各 1/62 名（1.6%）であった．発現した皮疹に関連した有害事象はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の皮疹に関連した有害事象は Grade 3 の斑状丘疹状皮疹（1 名）のみであった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.2］.

皮疹に関連した副作用は 10/62 名（16.1%）に認められた．内訳は，斑状丘疹状皮疹が 3/62 名（4.8%），発疹が 2/62 名（3.2%），並びに斑，全身性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹が各 1/62 名（1.6%）であった.

なお，皮疹に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった.

CLL 患者で認められた皮疹に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した.

CLL 患者では，皮疹に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 10/28 名（35.7%），投与サイクル全体では 13/28 名（46.4%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，斑が 6/28 名（21.4%），斑状皮疹が 3/28 名（10.7%），発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2/28 名（7.1%），並びに口腔粘膜水疱形成，丘疹性皮疹及び水疱が各 1/28 名（3.6%）であった．発現した皮疹に関連した有害事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.1］.

皮疹に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 8/28 名（28.6%），投与サイクル全体では 9/28 名（32.1%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，斑が 4/28 名（14.3%），斑状皮疹が 2/28 名（7.1%），並びに発疹，丘疹性皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 1/28 名（3.6%）であった.

発疹 1 名が重篤な有害事象として報告され，副作用と判断された（表 2.7.4.7-6）．皮疹に関連した有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった.

6) 下痢に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験で認められた下痢に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した．下痢に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 16.1.9-1］に示した．

下痢に関連した有害事象は，2/44 名（4.5%）に認められた．発現した事象はすべて下痢であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった．下痢に関連した有害事象は，2 名中 1 名で副作用と判断された．

なお，下痢に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験で認められた下痢に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した．下痢に関連した有害事象の事象名の一覧を［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-25］に示した．

下痢に関連した有害事象は，4/17 名（23.5%）に認められた．内訳は，下痢が 3/17 名（17.6%）及び虚血性大腸炎が 1/17 名（5.9%）であった．Grade 3 以上の下痢に関連した有害事象は認められなかった．下痢に関連した有害事象のうち，下痢（2 名）が副作用と判断された．

なお，下痢に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，下痢に関連した有害事象は，非感染性下痢［MedDRA 標準検索式（SMQ）分類］に含まれるすべての PT とした．

B-NHL 患者で認められた下痢に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した．

B-NHL 患者では，下痢に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 14/62 名（22.6%），投与サイクル全体では 19/62 名（30.6%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，下痢が 18/62 名（29.0%）及び胃腸炎が 1/62 名（1.6%）であった．発現した下痢に関連した有害事象は，いずれも Grade 1 又は 2 であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.2］．

下痢に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 6/62 名（9.7%），投与サイクル全体では 7/62 名（11.3%）に認められ，発現した事象はすべて下痢であった．

なお，下痢に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者で認められた下痢に関連した有害事象及び副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した．

CLL 患者では，下痢に関連した有害事象は，最初の 6 サイクルでは 3/28 名（10.7%），投与サイクル全体では 7/28 名（25.0%）に認められた．投与サイクル全体での内訳は，下痢が 6/28 名（21.4%）及び胃腸炎が 1/28 名（3.6%）であった．Grade 3 以上の下痢に関連した有害事象は，Grade 3 の下痢が 2/28 名（7.1%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.2.1 及び Listing 16.2.7.3.1］．

下痢に関連した副作用は，最初の 6 サイクルでは 3/28 名（10.7%），投与サイクル全体では 3/28 名（10.7%）に認められ，発現した事象はすべて下痢であった．

なお，下痢に関連した有害事象による死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

国内 02 試験で認められた原疾患以外の理由による死亡例及び重篤な副作用の詳細は［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）12.4.2.1 死亡の叙述及び 12.4.2.2 重篤な有害事象の叙述］に記述した．国内 01 試験で認められた重篤な副作用の詳細は［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）14.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述］に記述した．01 試験では，有害事象が原因で死亡した被験者はいなかった．また，海外 POE001 試験で認められた原疾患以外の理由による死亡例及び重篤な副作用の詳細は［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）15.2. Narratives of Deaths, Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］に記述した．

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

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治験薬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 に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した．

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

a) 血液学的検査

02 試験におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-2.3.4］に示した．

治験薬投与開始後に血液学的検査で認められた異常値の重症度は，主に 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 又は 4 となった血液学的検査の異常値が認められた被験者は，白血球数減少が 4/44 名（Grade 0→3：3 名，Grade 1→3：1 名），好中球数減少が 4/44 名（Grade 0→4：2 名，Grade 0→3：2 名），リンパ球数減少が 4/44 名（いずれも Grade 0→3）であった．

b) 血液生化学的検査

02 試験におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液生化学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-2.3.4］に示した．

治験薬投与開始後に血液生化学的検査で認められた異常値の重症度は，主に 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 又は 4 となった血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が 2/44 名（いずれも Grade 0→3），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 3/44 名（Grade 0→3：2 名，Grade 1→3：1 名），総ビリルビン増加が 1/44 名（Grade 0→3）であった．

肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.7-19 に示した．

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え，かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満である異常値が認められた被験者は 1/44 名（2.3%）であった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

a) 血液学的検査

01 試験におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-33～表 14.3-37］に示した.

治験薬投与開始後に血液学的検査で認められた異常値の重症度は，主に 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 又は 4 となった血液学的検査の異常値が認められた被験者は，好中球数減少が 6/17 名（Grade 0→4：2 名，Grade 1→4：1 名，Grade 0→3：2 名，Grade 1→3：1 名），白血球数減少が 3/17 名（Grade 0→4：1 名，Grade 1→4：1 名，Grade 0→3：1 名），ヘモグロビン減少が 2/17 名（Grade 1→3：1 名，Grade 2→4：1 名），リンパ球数減少が 2/17 名（Grade 0→3：1 名，Grade 1→3：1 名），血小板数減少が 1/17 名（Grade 0→3）であった.

b) 血液生化学的検査

01 試験におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液生化学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-33～表 14.3-37］に示した.

治験薬投与開始後に血液生化学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 又は 4 となった血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，AST 増加が 1/17 名（Grade 0→3），ALT 増加が 1 名（Grade 0→3），クレアチニン増加が 1/17 名（Grade 0→3）であった.

肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.7-20 に示した.

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える異常値が認められた被験者はいなかった.

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

a) 血液学的検査

POE001 試験の B-NHL 患者におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.4.1.2］に示した.

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液学的検査の異常値が認められた被験者は，リンパ球数増加が 3/61 名（いずれも欠測→Grade 3），リンパ球数減少が

2/61 名（欠測→Grade 3：1 名，Grade 1→4：1 名），好中球数減少が 4/61 名（いずれも Grade 0→3），血小板数減少が 2/61 名（Grade 0→3：1 名，Grade 0→4：1 名），白血球数増加が 1/61 名（欠測→Grade 3）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.2.5.2］.

CLL 患者におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.4.1.1］に示した.

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液学的検査の異常値が認められた被験者は，ヘモグロビン減少が 1/28 名（欠測→Grade 3），リンパ球数減少が 2/28 名（欠測→Grade 4：1 名，Grade 1→4：1 名），好中球数減少が 8/28 名（Grade 0→3：3 名，Grade 0→4：5 名），血小板数減少が 3/28 名（Grade 0→3：2 名，Grade 1→4：1 名），白血球数増加が 7/28 名（いずれも欠測→Grade 3），白血球数減少が 4/28 名（欠測→Grade 3：2 名，欠測→Grade 4：2 名）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.2.5.1］.

b） 血液生化学的検査

POE001 試験の B-NHL 患者におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液生化学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.4.2.2］に示した.

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，高カリウム血症が 2/61 名（いずれも欠測→Grade 3），低ナトリウム血症が 3/61 名（いずれも欠測→Grade 3），アミラーゼ増加が 1/61 名（Grade 0→3），リパーゼ増加が 4/61 名（Grade 0→3：3 名，Grade 1→4：1 名），クレアチニン増加が 1/61 名（Grade 1→4），ALP 増加が 1/61 名（Grade 0→3）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.2.6.2］.

B-NHL 患者における肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.7-21 に示した.

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え，かつ ALP が ULN の 2 倍を超えた被験者は 2 名であった.

CLL 患者におけるベースラインに対する治験薬投与開始後の血液生化学的検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.4.2.1］に示した.

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，高カリウム血症が 1/28 名（欠測→Grade 3），ALT 増加が 1/28 名（Grade 0→4），AST 増加が 1/28 名（Grade 1→4），総ビリルビン増加が 1/28 名（Grade 0→3）であった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.2.6.1］.

CLL 患者における肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.7-22 に示した.

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 2 名であった.

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインとして，血圧，脈拍数及び体温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.

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温に，治験期間を通して特記すべき変化は認められなかった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-3］.

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温に，治験期間を通して特記すべき変化は認められなかった［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-43］.

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者いずれでも，治験期間を通してバイタルサインに臨床的意義のある変化は認められなかった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.7.1.1.1～Table 15.11.7.2.1.2］.

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

治験薬投与開始後に Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）が 480 ms を超えた被験者はいなかった．Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）が 480 ms を超えた被験者は 2/44 名（4.5%）であり，500 ms を超えた被験者はいなかった．また，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcF の延長が認められた被験者はいなかった．一方，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcB の延長が 1/44 名（2.3%）に認められたものの，QT 間隔は正常値である 440 ms を超えておらず，QTcF の変化値は 60 ms を超えていなかった［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-4.2］．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

治験薬投与開始後に QTcF 又は QTcB が 480 ms を超えた被験者はいなかった．また，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcF 又は QTcB の延長が認められた被験者はいなかった［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 14.3-44］．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者いずれでも，治験期間を通して心電図所見に臨床的意義のある変化は認められなかった［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.9.1.1 及び Table 15.11.9.1.2］．

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

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験では，性別，年齢及び PCNSL のサブタイプを因子として，有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析を行った．

性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-23（男性）及び表 2.7.4.7-24（女性）に示した．

性別の有害事象の発現率は，男性が 18/24 名（75.0%），女性が 20/20 名（100.0%）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，男性が 8/24 名（33.3%），女性が 13/20 名（65.0%）であった．有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は，男性と比較して女性で高かった．

年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-25（65 歳未満），表 2.7.4.7-26（65 歳以上 75 歳未満）及び表 2.7.4.7-27（75 歳以上）に示した．

年齢別の有害事象の発現率は，65 歳未満が 24/24 名（100.0%），65 歳以上 75 歳未満が 11/14 名（78.6%），75 歳以上が 3/6 名（50.0%）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，65 歳未満が 12/24 名（50.0%），65 歳以上 75 歳未満が 7/14 名（50.0%），75 歳以上が 2/6 名（33.3%）であった．有害事象の発現率は，年齢が低いほど高い傾向がみられたが，Grade 3 以上の有害事象の発現率は年齢層で明らかな差はみられなかった．

PCNSL のサブタイプを因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-28（GCB-DLBCL）及び表 2.7.4.7-29（non-GCB-DLBCL）に示した．

PCNSL のサブタイプ別の有害事象の発現率は，GCB-DLBCL が 13/13 名（100.0%），non-GCB-DLBCL が 25/31 名（80.6%）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，GCB-DLBCL が 8/13 名（61.5%），non-GCB-DLBCL が 13/31 名（41.9%）であった．有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は，non-GCB-DLBCL の被験者と比較して GCB-DLBCL の被験者で高かった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，有害事象の発現率に対する内因性要因の影響について検討を行わなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，有害事象の発現率に対する内因性要因の影響について検討を行わなかった．

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

PCNSL に対する前治療回数を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-30（1 回），表 2.7.4.7-31（2～3 回）及び表 2.7.4.7-32（4 回以上）に示した．

前治療回数別の有害事象の発現率は，1 回が 16/18 名（88.9%），2～3 回が 12/16 名（75.0%），4 回以上が 10/10 名（100.0%）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，1 回が 9/18 名（50.0%），2～3 回が 8/16 名（50.0%），4 回以上が 4/10 名（40.0%）であった．有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率に，前治療回数の明らかな影響はみられなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，有害事象の発現率に対する外因性要因の影響について検討を行わなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，有害事象の発現率に対する外因性要因の影響について検討を行わなかった．

2.7.4.5.3 薬物相互作用

In vitro の試験結果［2.6.4.5.2，2.6.4.7.3］から，チラブルチニブはチトクロム P450（CYP）3A，P 糖蛋白質（P-gp）及び organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1/1B3 の基質であると考えられた．強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンと併用することで，チラブルチニブの曝露は顕著に低下した（約 70%）．そのため，チラブルチニブと CYP3A4 又は P-gp 誘導剤との併用は推奨しない．CYP3A4 阻害剤との併用により，チラブルチニブの曝露が増加する可能性がある．リファンピシン単回投与と併用で投与した場合，チラブルチニブの曝露量がわずかに増加したことから，チラブルチニブは OATP1B1/1B3 の影響を受けやすい基質ではないことが示された．

さらに，チラブルチニブは，検討した濃度範囲で多くの CYP 分子種，UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 及びトランスポーターを阻害した．これらの薬物代謝酵素又はトランスポーターの基質とチラブルチニブとの薬物相互作用が生じるか否かは，チラブルチニブの投与量に依存する．臨床薬物動態試験において，チラブルチニブを 480～600 mg で経口投与したときの最高血漿中濃度（Cmax）は約 2.2～3.6 μmol/L，蛋白結合率を考慮したフリー体濃度としては約 0.18～0.29 μmol/L であり，ほとんどの CYP 分子種，UGT1A1 及びトランスポーターに対する阻害の可能性は低いと考えられた．一方，チラブルチニブが消化管において CYP3A4 及び P-gp を阻害する濃度に達する可能性は否定できないと考えられる．また，チラブルチニブはカチオン系トランスポーター［主に organic cation transporter（OCT）1 及び multidrug and toxin extrusion（MATE）1］の基質であるメトホルミンの輸送を阻害した．ただし，チラブルチニブは血漿中から速やかに消失し，Cmax 付近の血漿中濃度は一時的な曝露と考えられるため，臨床的に意義のある薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられる．また，CYP 誘導試験の結果から，チラブルチニブによる酵素誘導の可能性は低いと考えられる．チラブルチニブは，CYP3A4/5，organic anion transporter（OAT）3，OATP1B1，MATE1，OCT1，OCT2 又は P-gp で代謝並びに輸送される薬剤の曝露量を上昇させる可能性を完全には否定できないことから，CYP3A4/5，OAT3，OATP1B1，MATE1，OCT1，OCT2

又は P-gp の影響を受けやすい基質で，安全域が狭い薬剤との併用には注意を払う必要がある．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

1) 妊娠及び避妊

妊婦を対象として適切に計画及び実施されたチラブルチニブの試験はない．チラブルチニブとホルモン避妊療法との間で臨床的意義のある相互作用の可能性を否定できるデータが不十分であり，両者の併用により避妊効果が減弱する可能性がある．したがって，避妊ステロイド薬は，単独でも避妊療法の一部としても，その使用は推奨されない．ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験［2.6.6.6.2］で示されたように，チラブルチニブは妊娠母体及び胚・胎児に影響を引き起こす可能性がある．

妊娠する可能性のある女性には，チラブルチニブの曝露下における胎児への害についてそのリスクを知らせること．このような女性は，十分に効果的な避妊療法を使用し，チラブルチニブ投与中及び投与終了後 30 日までは毎月の妊娠検査を受けるよう指導する．妊娠する可能性のある女性には，もし妊娠した場合又は妊娠が疑われた場合に，直ちに医師に連絡し，チラブルチニブの投与を中止するように指導する．

女性パートナーが男性の精液に曝露されることで，理論上，チラブルチニブの全身濃度が意義のあるレベルに達する可能性がある．したがって，妊娠可能な女性パートナーがいる男性は，チラブルチニブ投与中及び投与終了後 90 日まではコンドームを使用するよう指導する．女性パートナーが妊娠していない場合，推奨される追加の避妊療法も検討すべきである．また，男性は，チラブルチニブ投与中及び投与終了後 90 日までは精子の提供を控えるよう指導する．

なお，妊娠が報告された臨床試験は国内外ともなかった．

2) 授乳

チラブルチニブが母乳中に移行するかどうかは不明である．チラブルチニブ又はその活性代謝物のヒト乳汁中の存在，授乳を受けた乳児に対する影響又は乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない．

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与の報告はない．過量投与が認められた場合には，毒性所見について患者を観察し，患者の徴候又は症状に基づき必要に応じて標準的な対処療法を行う必要があると考えられる．透析でチラブルチニブが除去できるかどうかは不明である．

2.7.4.5.6 薬物乱用

チラブルチニブについて，薬物乱用の報告はない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の報告はなく，離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない．なお，チラブルチニブの抗腫瘍効果は長期間維持される傾向が認められている［2.7.3.5］．

2.7.4.5.8 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

チラブルチニブ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．

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が高い比較的よく見られる有害事象は，海外 POE001 試験では疲労が，国内 01 試験では倦怠感が報告されている（2.7.4.2.1.1）．重篤な有害事象として，海外 POE001 試験の CLL 患者 1 名で痙攣発作が報告された（2.7.4.2.1.3（3））．治験薬投与開始 821 日目の発現であったが，当該被験者に痙攣の既往や痙攣を引き起こす要因はなく，チラブルチニブとの因果関係は否定されなかった．重篤な痙攣発作は 1 回のみであり，治療は行われずに回復が確認された．

2.7.4.6 市販後データ

チラブルチニブは，国内及び海外のいずれでも未承認のため，市販後データはない．

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 用量制限毒性（DLT）の定義

表 2.7.4.7-1 用量制限毒性の定義（02 試験，01 試験）

DLT は，第 1 サイクルにおいて発現した以下に規定する因果関係の否定できない有害事象（治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判断された有害事象）とした．

- 血小板輸血を要した血小板減少症又は自然出血を伴う Grade 4 の血小板減少症（25000/mm^3 未満）
- G-CSF 製剤による支持療法を施行されていない状態で発現した発熱性好中球減少症；（好中球数 1000/mm^3 未満かつ 38.3℃を超える発熱）
- G-CSF 製剤による支持療法を施行されていない状態で，8 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500/mm^3 未満）
- Grade 4 以上のその他の血液毒性
- Grade 3 以上の非血液毒性（02 試験では，てんかんを除く）

被験者の原疾患に起因すると考えられる事象は DLT としなかった．

G-CSF＝顆粒球コロニー刺激因子

表 2.7.4.7-2 用量制限毒性の定義（POE001 試験）

DLT は，チラブルチニブ初回投与後の最初の 28 日間に発現し，以下の基準に合致した有害事象とした（Grade の評価には NCI-CTCAE ver.4.0 を使用した）．

- チラブルチニブに関連する Grade 4 のすべての有害事象
- チラブルチニブの投与により発現すると予測される Grade 3 のリンパ球増加症を除く，チラブルチニブに関連する Grade 3 のすべての有害事象

治験責任医師が被験者の基礎疾患に起因すると判断した毒性は DLT としなかった．

NCI-CTCAE＝米国国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準

2.7.4.7.2 重篤な有害事象の一覧

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象の一覧（02 試験，SAF）

Phase/ Cohort/ Part	Subject ID	DLT	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms (E) / (J)]	Onset date [Duration (Days)][a)]	Grade	First Date of Treatment	Last Date of Treatment	Serious?	Action Taken with ONO-4059	Any Treatments for Adverse Events?	Is this event related to ONO-4059?	Outcome Date[b)] [Duration (Days)][c)]
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-09 †	Not assessed	Intracranialhemorrhage [Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血]	20[redacted]/10/14 [104]	Grade 2	20[redacted]/07/03	20[redacted]/06/04 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Dose Not Changed	Yes	Not related/remote	Recovered 20[redacted]/12/18 [66]
		Not assessed	seizure [Seizure / 痙攣発作]	20[redacted]03/02 [243] *	Grade 2	20[redacted]/07/03	20[redacted]/06/04 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted	No	Not related/remote	Recovered 20[redacted]/03/05 [4] *
I/2/Phase I	c-06 †	Not assessed	Suspected interstitial pneumonia [Interstitial lung disease / 間質性肺疾患]	20[redacted]/01/22 [33] *	Grade 5	20[redacted]/12/21	20[redacted]/01/22 *	Yes [Death, Life Threatening, Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Probable	Fatal 20[redacted]/02/01 [11] *
		Not assessed	Suspected pneumocystis pneumonia [Pneumocystis jirovecii pneumonia / ニューモシスチス・イロベチイ肺炎]	20[redacted]/01/22 [33] *	Grade 5	20[redacted]/12/21	20[redacted]/01/22 *	Yes [Death, Life Threatening, Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Probable	Fatal 20[redacted]/02/01 [11] *
I/2/Phase I	c-10 †	Not assessed	Cataract [Cataract / 白内障]	20[redacted]/07/16 [194]	Grade 3	20[redacted]/01/04	20[redacted]/12/06	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Dose Not Changed	Yes	Not related/remote	Recovering 20[redacted]/12/07 [145]
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-11 †	Not assessed	Exanthem multiforme [Erythema multiforme / 多形紅斑]	20[redacted]/03/20 [22]	Grade 3	20[redacted]/02/27	20[redacted]/03/25	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted	Yes	Probable	Recovered 20[redacted]/05/16 [58]
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-12 †	Not assessed	Erythema multiforme type drug eruption [Drug eruption / 薬疹]	20[redacted]/03/03 [9]	Grade 3	20[redacted]02/23	20[redacted]/03/19	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Possible	Recovered 20[redacted]/05/07 [66]

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
* ：「翌年」を意味する
* * ：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象の一覧（02 試験，SAF）（続き）

Phase/ Cohort/ Part	Subject ID	DLT	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms (E) / (J)]	Onset date [Duration (Days)][a)]	Grade	First Date of Treatment	Last Date of Treatment	Serious?	Action Taken with ONO-4059	Any Treatments for Adverse Events?	Is this event related to ONO-4059?	Outcome Date[b)] [Duration (Days)][c)]
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-13†	Not assessed	erythema multiforme [Erythema multiforme / 多形紅斑]	20[redacted]/04/01 [39]	Grade 3	20[redacted]/02/22	20[redacted]/06/10 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Dose Reduced	Yes	Definite	Recovering 20[redacted]/06/11 [437] *
II/-/Phase II (Fasting condition group)	c-14†	Not assessed	Seizure [Seizure / 痙攣発作]	20[redacted]/01/26 [2]	Grade 3	20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/20	Yes [Other Medically Important Events]	Drug Interrupted	Yes	Not related/remote	Recovered 20[redacted]/02/01 [7]
II/-/Phase II (Fasting condition group)	c-15†	Not assessed	Pneumonia [Pneumonia / 肺炎]	20[redacted]/04/13 [67]	Grade 3	20[redacted]/02/06	20[redacted]/05/29	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted	Yes	Definite	Recovered 20[redacted]/04/24 [12]
II/-/Phase II (Fasting condition group)	c-08†	Not assessed	worsening thoracic compression fracture [Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折]	20[redacted]/12/27 [24]	Grade 1	20[redacted]/12/04	20[redacted]/01/03 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Dose Not Changed	Yes	Not related/remote	Unknown (Lost to follow-up) 20[redacted]/03/02 [66] *
		Not assessed	hematuria [Haematuria / 血尿]	20[redacted]/01/01 [29] *	Grade 1	20[redacted]/12/04	20[redacted]/01/03 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted	No	Probable	Recovered 20[redacted]/01/18 [18] *
		Not assessed	pulumonary aspergillosis [Bronchopulmonary aspergillosis / 気管支肺アスペルギルス症]	20[redacted]/01/04 [32] *	Grade 3	20[redacted]/12/04	20[redacted]/01/03 *	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Not Applicable	Yes	Probable	Unknown (Lost to follow-up) 20[redacted]/03/02 [58] *

a) Onset date - First Date of administration + 1
b) Date of Final Assessment or Resolution
c) Outcome Date of Final Assessment or Resolution - Onset Date + 1
MedDRA ver 21.1
CTCAE ver4.0
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.7-2］

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（01 試験，SAF）

コホート	被験者識別コード	No	有害事象名（医師記載名）[MedDRA 基本語（日）/（英）]	各 Grade 該当日 Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5	発現時期 [投与開始●日目]	DLT	重篤	重篤度[a]	治験薬の投与継続の判断	処置を実施しましたか	処置	治験薬との因果関係	経過 経過観察日 [発現期間（●日間）]
コホート 4	b-07†	1	肺臓炎 [肺臓炎/Pneumonitis]	－ 20[redacted]/09/28 20[redacted]/10/01 － －	27	非該当	はい	重篤 [3]	休薬	はい	スルバシリン プレドニン水溶液 プレドニゾロン カロナール プレドニン水溶液 プレドニン水溶液 プレドニゾロン 酸素投与	多分関連あり	回復 20[redacted]/10/19 [22]
		9	細菌性肺炎 [細菌性肺炎/Pneumonia bacterial]	－ － 20[redacted]/08/25 － －	724	非該当	はい	重篤 [3]	休薬	はい	ジスロマック ユナシンS ムコソルバンL メジコン オーグメンチン配合錠 250RS パセトシン	関連なし	回復 20[redacted]/09/13 [20]
コホート 1	b-08†	8	痔瘻 [痔瘻/Anal fistula]	20[redacted]/06/UN 20[redacted]/07/23 20[redacted]/12/02 － －	161	非該当	はい	重篤 [3]	継続	はい	フロモックス錠 痔瘻根治術 瘻孔切除術	関連なし	回復 20[redacted]/12/03 []
		18	de novo B 型肝炎 [B型肝炎再活性化/Hepatitis B reactivation]	20[redacted]/02/04 20[redacted]/04/15 － － －	357	非該当	はい	重篤 [3]	休薬	はい	バラクルード錠 テノゼット錠	明らかに関連あり	回復 20[redacted]/05/12 [464]*

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

＊,† 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（01 試験，SAF）（続き 1）

コホート	被験者識別コード	No	有害事象名（医師記載名）[MedDRA 基本語（日）/（英）]	各 Grade 該当日 Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5	発現時期 [投与開始●日目]	DLT	重篤	重篤度[a]	治験薬の投与継続の判断	処置を実施しましたか	処置	治験薬との因果関係	経過 経過観察日 [発現期間（●日間）]
コホート 2	b-09 †	4	メルケル細胞がん [皮膚神経内分泌癌/Neuroendocrine carcinoma of the skin]	20[redacted]/05/26 — — — —	57	非該当	はい	重篤 [6]	中止	いいえ		関連なし	軽快 20[redacted]/12/01 [190]
コホート 3	b-01 †	7	Mallory-Weiss 症候群 [マロリー・ワイス症候群/Mallory-Weiss syndrome]	— 20[redacted]/07/04 — — —	25	非該当	はい	重篤 [7]	休薬	はい	ガスター注射液 ビーフリード輸液 ランソプラゾール OD 錠	多分関連あり	回復 20[redacted]/07/20 [17]
コホート 2	b-05 †	28	急性骨髄性白血病 [急性骨髄性白血病/Acute myeloid leukaemia]	— — 20[redacted]/04/18 — —	755	非該当	はい	重篤 [3] 重篤 [6]	中止	はい	ノイトロジン 血小板輸血	関連ないともいえない	未回復 20[redacted]/04/28 [11]
コホート 3	b-02 †	7	脊柱管狭窄症 [脊柱管狭窄症/Spinal column stenosis]	— — 20[redacted]/08/07 — —	23	非該当	はい	重篤 [3]	継続	いいえ	リリカ	関連なし	軽快 20[redacted]/01/14 [161]*
コホート 4	b-10 †	5	発熱 [発熱/Pyrexia]	20[redacted]/10/15 — — — —	29	非該当	はい	重篤 [3]	継続	はい	カロナール錠	関連なし	回復 20[redacted]/10/20 [6]

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（01 試験，SAF）（続き 2）

MedDRA ver 20.1J
CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG 版
a）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：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：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：新たながんの発現，7：その他，医学的に重要な状態と判断される事象
各 Grade 該当日：日付がない Grade は，「－」を出力する
発現時期[投与開始●日目]：（「Grade 該当日」の最早の日付 ）　－ 治験薬投与開始日 ＋1
発現期間（●日間）：「経過観察日」　－　（「Grade 該当日」の最早の日付 ）+1
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）付録 16.2.7-2b］

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
20 mg QD	a-44†	URINARY RETENTION/ 尿閉/ 腎および尿路障害	04OCT20[redacted](11)/ 08OCT20[redacted](15)/ 5	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		SUSPICION OF URINARY RETENTION/ 尿閉/ 腎および尿路障害	12OCT20[redacted](19)/ 15OCT20[redacted](22)/ 4	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		URINARY INFECTION BY E. COLI/ 大腸菌性尿路感染/ 感染症および寄生虫症	22OCT20[redacted](29)/ 28OCT20[redacted](35)/ 7	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		OESOPHAGEAL HAEMORRHAGE/ 食道出血/ 胃腸障害	17MAY20[redacted](236)/ 31MAY20[redacted](250)/ 15	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
20 mg QD	a-01†	BRONCHOPNEUMONIA/ 肺炎/ 感染症および寄生虫症	27DEC20[redacted](115)/ 06JAN20[redacted]*(125)/ 11	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
20 mg QD	a-02†	DUODENAL BLEED/ 小腸出血/ 胃腸障害	27SEP20[redacted](3)/ 28SEP20[redacted](4)/ 2	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
80 mg QD	a-03†	TUBULOPATHY MYELOMA/ 骨髄腫円柱腎症/ 腎および尿路障害	20FEB20[redacted](21)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
80 mg QD	a-04†	WORSENING OF ANAEMIA (RELATED TO UNDERLYING DISEASE)/ 貧血/ 血液およびリンパ系障害	14MAR20[redacted](2)/ 27MAR20[redacted](15)/ 14	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
		GENERAL STATUS DETERIORATION/ 全身健康状態低下/ 一般・全身障害および投与部位の状態	27MAR20[redacted](15)/ ()/	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 1）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
80 mg QD	a-04 †	WORSENING OF ANAEMIA (RELATED TO UNDERLYING DISEASE)/ 貧血/ 血液およびリンパ系障害	27MAR20[redacted](15)/ ()/	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
80 mg QD	a-46 †	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	20NOV20[redacted](217)/ 22NOV20[redacted](219)/ 3	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
80 mg QD	a-05 †	PNEUMONIA (RIGHT BASAL)/ 肺炎/ 感染症および寄生虫症	15JAN20[redacted](323)/ 28JAN20[redacted](336)/ 14	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
160 mg QD	a-09 †	RAMSAY HUNT SYNDROME/ 耳帯状疱疹/ 感染症および寄生虫症	24SEP20[redacted](57)/ 10DEC20[redacted](134)/ 78	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes
		FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	28OCT20[redacted](91)/ 10DEC20[redacted](134)/ 44	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes
320 mg QD	a-14 †	CARDIAC DECOMPENSATION/ 心不全/ 心臓障害	31MAR20[redacted](35)/ 08APR20[redacted](43)/ 9	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		OTORRHAGIA/ 耳出血/ 耳および迷路障害	29APR20[redacted](64)/ 30APR20[redacted](65)/ 2	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MYELO DYSPLASIA)/ 骨髄異形成症候群/ 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）	18JUL20[redacted](144)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 2）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
320 mg QD	a-20 †	INFECTION (CHEST) WITH NORMAL ANC/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	30DEC20[redacted](35)/ 24JAN20[redacted](60)/ 26 *	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-22 †	PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ 感染症および寄生虫症	18JUL20[redacted](101)/ ()/	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-48 †	ALLERGIC REACTION/ 過敏症/ 免疫系障害	27AUG20[redacted](15)/ 28OCT20[redacted](77)/ 63	4	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes
320 mg QD	a-24 †	ACUTE CONFUSIONAL STATE SECONDARY TO INFECTION/ 感染/ 感染症および寄生虫症	04JAN20[redacted](47)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-25 †	WORSENING CONSTIPATION/ 便秘/ 胃腸障害	22DEC20[redacted](17)/ 23DEC20[redacted](18)/ 2	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	24DEC20[redacted](19)/ 30DEC20[redacted](25)/ 7	2	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-49 †	PARTIAL DEAFNESS - LEFT EAR DUE TO EAR WAX/ 耳垢分泌過多/ 耳および迷路障害	10NOV20[redacted](54)/ 13NOV20[redacted](57)/ 4	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes
		PARTIAL DEAFNESS - LEFT EAR DUE TO EAR WAX/ 耳垢分泌過多/ 耳および迷路障害	13NOV20[redacted](57)/ 21MAY20[redacted](246)/ 190 *	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 3）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
480 mg QD	a-30 †	INCREASE INR/ 国際標準比増加/ 臨床検査	23APR20[redacted](1)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
		APTT INCREASED/ 活性化部分トロンボプラスチン時間延長/ 臨床検査	24APR20[redacted](2)/ ()/	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
		CARDIAC ARREST/ 心停止/ 心臓障害	26MAY20[redacted](34)/ 26MAY20[redacted](34)/ 1	5	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	FATAL	No	Yes
480 mg QD	a-33 †	DRUG REACTION/ 医薬品副作用/ 一般・全身障害および投与部位の状態	28NOV20[redacted](9)/ 02JAN20[redacted](44)/ 36	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes
		SUSPECTED PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ 感染症および寄生虫症	23JAN20[redacted](65)/ 09MAR20[redacted](110)/ 46	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
		SWINE FLU/ H1N1 インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症	18FEB20[redacted](91)/ 09MAR20[redacted](110)/ 20	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
		HERPES SIMPLEX INFECTION/ 単純ヘルペス/ 感染症および寄生虫症	04MAR20[redacted](105)/ ()/	2	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-34 †	PLEURAL EFFUSION/ 胸水/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	03JUN20[redacted](8)/ 04JUN20[redacted](9)/ 2	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 4）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
600 mg QD	a-50 †	PULMONARY INFECTION (FLU)/ インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症	15FEB20[redacted](152)/ 26FEB20[redacted](163)/ 12	2	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-51 †	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	31OCT20[redacted](18)/ 05NOV20[redacted](23)/ 6	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-52 †	NON-IMMUNE REACTION/ 不明確な障害/ 一般・全身障害および投与部位の状態	07JUN20[redacted](3)/ 25JUN20[redacted](21)/ 19	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes
		VASOVAGEL SYNCOPE/ 失神/ 神経系障害	23JUN20[redacted](19)/ 23JUN20[redacted](19)/ 1	3	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-53 †	SUSPECTED UPPER RESPIRATORY INFECTION/ 上気道感染/ 感染症および寄生虫症	29JUL20[redacted](7)/ 31JUL20[redacted](9)/ 3	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
240 mg BID	a-36 †	FEVER DUE TO PORT A CATH INFECTION(STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS)/ 医療機器関連感染/ 感染症および寄生虫症	31OCT20[redacted](52)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes

Day was the number of study days relative to the date of first study drug administration.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.2.2］

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊ ：「翌年」を意味する
＊＊ ：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
20 mg QD	a-54 †	NEUTROPENIC INFECTION/ 好中球減少性感染/ 感染症および寄生虫症	31OCT20[redacted](58)/ 06NOV20[redacted](64)/ 7	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	18NOV20[redacted](76)/ 23NOV20[redacted](81)/ 6	3	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	08JAN20[redacted](127)/ 10JAN20[redacted](129)/ 3	3	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PYREXIA/ 発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	30NOV20[redacted](453)/ 07DEC20[redacted](460)/ 8	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		RECURRENT LOWER RESPIRATORY INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	22JAN20[redacted](506)/ 05FEB20[redacted](520)/ 15	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		LOWER RESPIRATORY INFECTION (SPUTUM SAMPLE SHOWED HAEMOPHILUS INFLUENZAE)/ 細菌性下気道感染/ 感染症および寄生虫症	28JUN20[redacted](663)/ 12JUL20[redacted](677)/ 15	3	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 1）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
20 mg QD	a-55 †	EAR INFECTION/ 耳感染/ 感染症および寄生虫症	23DEC20[redacted](455)/ 24DEC20[redacted](456)/ 2	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		LEFT URETEROVESICAL JUNCTION CALCULUS/ 尿管結石/ 腎および尿路障害	12JUN20[redacted](626)/ 19JUN20[redacted](633)/ 8	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		CHEST INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	10MAR20[redacted](897)/ 13MAR20[redacted](900)/ 4	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
40 mg QD	a-39 †	HEPATITIS E/ E 型肝炎/ 感染症および寄生虫症	07MAY20[redacted](175)/ 05AUG20[redacted](265)/ 91	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS INFECTION (ON PAC)/ 医療機器関連感染/ 感染症および寄生虫症	18MAY20[redacted](186)/ 29MAY20[redacted](197)/ 12	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		HEPATITIS E REACTIVATION/ E 型肝炎/ 感染症および寄生虫症	26NOV20[redacted](378)/ ()/	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
		PYREXIA OF UNKNOWN CAUSE/ 発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	04SEP20[redacted](660)/ 19SEP20[redacted](675)/ 16	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PULMONARY INFECTION/ 肺感染/ 感染症および寄生虫症	09JUN20[redacted](938)/ 12JUN20[redacted](941)/ 4	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		GASTROINTESTINAL INFECTION (CAMPILOBACTER JEJUNI)/ カンピロバクター胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	13AUG20[redacted](1003)/ 24AUG20[redacted](1014)/ 12	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 2）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
40 mg QD	a-39 †	GASTROINTESTINAL INFECTION (CAMPILOBACTER JEJUNI)/ カンピロバクター胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	02SEP20[redacted](1023)/ 07SEP20[redacted](1028)/ 6	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
40 mg QD	a-40 †	SEPTICAEMIA/ 敗血症/ 感染症および寄生虫症	24NOV20[redacted](10)/ 11DEC20[redacted](27)/ 18	4	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		2ND ASPERGILLUS LEFT SIDED CHEST INFECTION/ 真菌性下気道感染/ 感染症および寄生虫症	13DEC20[redacted](29)/ 10JAN20[redacted](57)/ 29 *	4	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		GRAM NEGATIVE BACTERAEMIA/ 菌血症/ 感染症および寄生虫症	18JAN20[redacted](65)/ 23JAN20[redacted](70)/ 6	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		NEUTROPENIC SEPSIS: KLEBSIELLA/ 好中球減少性敗血症/ 感染症および寄生虫症	17APR20[redacted](154)/ 20APR20[redacted](157)/ 4	4	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		E-COLI SEPTICAEMIA/ 大腸菌性敗血症/ 感染症および寄生虫症	16SEP20[redacted](306)/ 08OCT20[redacted](328)/ 23	4	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
		E-COLI SEPTICAEMIA/ 大腸菌性敗血症/ 感染症および寄生虫症	08OCT20[redacted](328)/ 08OCT20[redacted](328)/ 1	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
*　：「翌年」を意味する
**　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 3）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
80 mg QD	a-56 †	CARCINOMA MICROINVASIVE SQUAMOUS CELLS ON SCALP/ 皮膚有棘細胞癌/ 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）	23MAY20[redacted](128)/ 28JUN20[redacted](164)/ 37	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		BRONCHIOLITIS/ 細気管支炎/ 感染症および寄生虫症	02FEB20[redacted](383)/ 25FEB20[redacted](406)/ 24	2	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes
		BRONCHIOLITIS/ 細気管支炎/ 感染症および寄生虫症	25FEB20[redacted](406)/ 05MAY20[redacted](475)/ 70	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	No	Yes
		GENERAL CONVULSIVE SEIZURE/ 痙攣発作/ 神経系障害	16APR20[redacted](821)/ 20APR20[redacted](825)/ 5	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
80 mg QD	a-57 †	RASH/ 発疹/ 皮膚および皮下組織障害	25FEB20[redacted](21)/ 18MAR20[redacted](42)/ 22	2	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
160 mg QD	a-58 †	LOCALISED COLORECTAL CANCER/ 結腸直腸癌/ 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）	03JUN20[redacted](751)/ 07SEP20[redacted](847)/ 97	3	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 4）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
320 mg QD	a-59 †	WORSENING OF NEUTROPENIA/ 好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	07AUG20[redacted](57)/ 14AUG20[redacted](64)/ 8	4	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		ANXIETY ATTACK/ 不安/ 精神障害	25NOV20[redacted](167)/ 26NOV20[redacted](168)/ 2	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	28JUN20[redacted](382)/ 16JUL20[redacted](400)/ 19	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-60 †	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	04APR20[redacted](277)/ 05APR20[redacted](278)/ 2	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION/ RS ウイルス感染/ 感染症および寄生虫症	21DEC20[redacted](538)/ 23DEC20[redacted](540)/ 3	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-61 †	CHEST INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	22DEC20[redacted](173)/ 24DEC20[redacted](175)/ 3	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		CHEST INFECTION/ 下気道感染/ 感染症および寄生虫症	24DEC20[redacted](175)/ 24JAN20[redacted]*(206)/ 32	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-42 †	STRANGULATED INGUINAL HERNIA/ 絞扼性鼠径ヘルニア/ 胃腸障害	03DEC20[redacted](104)/ 03DEC20[redacted](104)/ 1	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		WORSENING HEART FAILURE FOLLOWING INGUINAL HERNIA OPERATION/ 術後心機能障害/ 傷害、中毒および処置合併症	03DEC20[redacted](104)/ 23DEC20[redacted]124)/ 21	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 5）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
600 mg QD	a-62 †	NEW DIAGNOSIS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA LUNG/ 肺扁平上皮癌/ 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）	16APR20[redacted](219)/ 18SEP20[redacted](374)/ 156	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		SQUAMOUS CELL CARCINOMA LUNG/ 肺扁平上皮癌/ 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）	18AUG20[redacted](708)/ 21AUG20[redacted](711)/ 4	2	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
600 mg QD	a-63 †	ONSET OF FEVER/ 発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	19SEP20[redacted](9)/ 20SEP20[redacted](10)/ 2	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		NEUTROPENIC SEPSIS/ 好中球減少性敗血症/ 感染症および寄生虫症	10FEB20[redacted](153)/ 17FEB20[redacted](160)/ 8	2	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		DISORIENTATION/ 失見当識/ 精神障害	04JUN20[redacted](267)/ 05JUN20[redacted](268)/ 2	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PARATHESIA TO BOTH HANDS/ 錯感覚/ 神経系障害	04JUN20[redacted](267)/ 05JUN20[redacted](268)/ 2	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		SLURRED SPEECH/ 構語障害/ 神経系障害	04JUN20[redacted](267)/ 05JUN20[redacted](268)/ 2	1	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		NEUTROPENIC SEPSIS/ 好中球減少性敗血症/ 感染症および寄生虫症	19NOV20[redacted](435)/ 26NOV20[redacted](442)/ 8	3	Yes	Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 6）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
400 mg QD	a-64 †	PURPURA ON BOTH LEGS/ 紫斑/ 皮膚および皮下組織障害	20NOV20[redacted](8)/ 26DEC20[redacted](44)/ 37	3	Yes	Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		LYMPHOCYTIC INFILTRATION OF RIGHT DORSAL MUSCLE/ リンパ球浸潤/ 血液およびリンパ系障害	09DEC20[redacted](27)/ 10JUL20[redacted](240)/ 214 *	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PURPURA OF THE LOWER LIMBS AND BELLY/ 紫斑/ 皮膚および皮下組織障害	02FEB20[redacted](82)/ 05FEB20[redacted](85)/ 4	2	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PURPURA OF THE LOWER LIMBS AND BELLY/ 紫斑/ 皮膚および皮下組織障害	05FEB20[redacted](85)/ 04MAR20[redacted](112)/ 28	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		ANGIOEDEMA/ 血管浮腫/ 皮膚および皮下組織障害	17FEB20[redacted](97)/ 18FEB20[redacted](98)/ 2	3	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
400 mg QD	a-65 †	VIRAL RESPIRATORY INFECTION 39 DEGREES CELSIUS/ ウイルス性気道感染/ 感染症および寄生虫症	29DEC20[redacted](420)/ 31DEC20[redacted](422)/ 3	2	Yes	Not Related	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
500 mg QD	a-41 †	PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA/ 肺炎球菌性肺炎/ 感染症および寄生虫症	02MAR20[redacted](81)/ 10MAR20[redacted](89)/ 9	3	Yes	Not Related	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 7）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
500 mg QD	a-41 †	SPONTANEOUS PSOAS HAEMATOMA,/ 特発性血腫/ 血液およびリンパ系障害	11MAR20[redacted](90)/ 10APR20[redacted](120)/ 31	1	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		BRONCHOPULMONARY INFECTION/ 肺炎/ 感染症および寄生虫症	11APR20[redacted](121)/ 15APR20[redacted](125)/ 5	2	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		BRONCHITIS/ 気管支炎/ 感染症および寄生虫症	02MAY20[redacted](142)/ 10JUL20[redacted](211)/ 70	2	Yes	Not Related	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
300 mg BID	a-43 †	INTRA ABDOMINAL ABCESS/ 腹部膿瘍/ 感染症および寄生虫症	26JUL20[redacted](249)/ 27JUL20[redacted](250)/ 2	5	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes

Day was the number of study days relative to the date of first study drug administration.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.2.1］

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

2.7.4.7.3　投与中止に至った有害事象の一覧

表 2.7.4.7-7　投与中止に至った有害事象の一覧（02 試験，SAF）

Phase/ Cohort/ Part	Subject ID	DLT	Adverse Event Term [MedDRA Preferred Terms (E) / (J)]	Onset date [Duration (Days)][a)]	Grade	First Date of Treatment	Last Date of Treatment	Serious?	Action Taken with ONO-4059	Any Treatments for Adverse Events?	Is this event related to ONO-4059?	Outcome Date[b)] [Duration (Days)][c)]
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-05†	Not assessed	Drug eruption [Drug eruption / 薬疹]	20[redacted]/07/03 [56]	Grade 3	20[redacted]/05/09	20[redacted]/07/26	No	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Possible	Recovered 20[redacted]/08/08 [37]
I/2/Phase I	c-06†	Not assessed	Suspected interstitial pneumonia [Interstitial lung disease / 間質性肺疾患]	20[redacted]/01/22 [33]*	Grade 5	20[redacted]/12/21	20[redacted]/01/22*	Yes [Death, Life Threatening, Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Probable	Fatal 20[redacted]/02/01 [11]*
		Not assessed	Suspected pneumocystis pneumonia [Pneumocystis jirovecii pneumonia / ニューモシスチス・イロベチイ肺炎]	20[redacted]/01/22 [33]*	Grade 5	20[redacted]/12/21	20[redacted]/01/22*	Yes [Death, Life Threatening, Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Probable	Fatal 20[redacted]/02/01 [11]*
II/-/Phase II (No fasting condition group)	c-12†	Not assessed	Erythema multiforme type drug eruption [Drug eruption / 薬疹]	20[redacted]/03/03 [9]	Grade 3	20[redacted]/02/23	20[redacted]/03/19	Yes [Initial or Prolonged Hospitalization]	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Yes	Possible	Recovered 20[redacted]/05/07 [66]

a) Onset date - First Date of administration + 1
b) Date of Final Assessment or Resolution
c) Outcome Date of Final Assessment or Resolution - Onset Date + 1
MedDRA ver 21.1
CTCAE ver4.0
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）一覧 16.2.7-3a］

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-8　投与中止に至った有害事象の一覧（01 試験，SAF）

コホート	被験者識別コード	No	有害事象名（医師記載名）[MedDRA 基本語（日）/（英）]	各 Grade 該当日 Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4 Grade 5	発現時期[投与開始●日目]	DLT	重篤	重篤度 a)	治験薬の投与継続の判断	処置を実施しましたか	処置	治験薬との因果関係	経過 経過観察日 [発現期間（●日間）]
コホート 2	b-09 †	4	メルケル細胞がん [皮膚神経内分泌癌/Neuroendocrine carcinoma of the skin]	20[redacted]/05/26 － － － －	57	非該当	はい	重篤 [6]	中止	いいえ		関連なし	軽快 20[redacted]/12/01 [190]
コホート 2	b-05 †	28	急性骨髄性白血病 [急性骨髄性白血病/Acute myeloid leukaemia]	－ － 20[redacted]/04/18 － －	755	非該当	はい	重篤 [3] 重篤 [6]	中止	はい	ノイトロジン 血小板輸血	関連ないともいえない	未回復 20[redacted]/04/28 [11]

MedDRA ver 20.1J
CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG 版
a）1：死に至るもの，2：生命を脅かすもの，3：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：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，5：先天異常を来すもの，6：新たながんの発現，7：その他，医学的に重要な状態と判断される事象
各 Grade 該当日：日付がない Grade は，「－」を出力する
発現時期[投与開始●日目]：（「Grade 該当日」の最早の日付 ）－ 治験薬投与開始日 ＋1
発現期間（●日間）：「経過観察日」 －（「Grade 該当日」の最早の日付 ）+1
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）付録 16.2.7-3b-2］

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-9　投与中止に至った有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
20 mg QD	a-01†	BRONCHOPNEUMONIA/ 肺炎/ 感染症および寄生虫症	27DEC20[redacted](115)/ 06JAN20[redacted](125)/ 11 *	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
80 mg QD	a-03†	TUBULOPATHY MYELOMA/ 骨髄腫円柱腎症/ 腎および尿路障害	20FEB20[redacted](21)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-13†	GENERAL STATUS ALTERATION/ 全身健康状態異常/ 臨床検査	18NOV20[redacted](70)/ ()/	4	No	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-14†	MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MYELODYSPLASIA)/ 骨髄異形成症候群/ 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）	18JUL20[redacted](144)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
320 mg QD	a-48†	ALLERGIC REACTION/ 過敏症/ 免疫系障害	27AUG20[redacted](15)/ 28OCT20[redacted](77)/ 63	4	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes
320 mg QD	a-24†	ACUTE CONFUSIONAL STATE SECONDARY TO INFECTION/ 感染/ 感染症および寄生虫症	04JAN20[redacted](47)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes
480 mg QD	a-33†	SUSPECTED PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ 感染症および寄生虫症	23JAN20[redacted](65)/ 09MAR20[redacted](110)/ 46	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
		SWINE FLU/ H1N1 インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症	18FEB20[redacted](91)/ 09MAR20[redacted](110)/ 20	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-9　投与中止に至った有害事象の一覧（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
600 mg QD	a-35 †	CARDIAC ARREST/ 心停止/ 心臓障害	09SEP20[redacted](1)/ 09SEP20[redacted](1)/ 1	5	No	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
600 mg QD	a-52 †	NON-IMMUNE REACTION/ 不明確な障害/ 一般・全身障害および投与部位の状態	07JUN20[redacted](3)/ 25JUN20[redacted](21)/ 19	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes
240 mg BID	a-36 †	FEVER DUE TO PORT A CATH INFECTION(STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS)/ 医療機器関連感染/ 感染症および寄生虫症	31OCT20[redacted](52)/ ()/	3	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes

Day was the number of study days relative to the date of first study drug administration.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.6.2］

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-10　投与中止に至った有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
40 mg QD	a-40 †	E-COLI SEPTICAEMIA/ 大腸菌性敗血症/ 感染症および寄生虫症	16SEP20[redacted](306)/ 08OCT20[redacted](328)/ 23	4	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
		E-COLI SEPTICAEMIA/ 大腸菌性敗血症/ 感染症および寄生虫症	08OCT20[redacted](328)/ 08OCT20[redacted](328)/ 1	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
600 mg QD	a-42 †	WORSENING HEART FAILURE FOLLOWING INGUINAL HERNIA OPERATION/ 術後心機能障害/ 傷害、中毒および処置合併症	03DEC20[redacted](104)/ 23DEC20[redacted](124)/ 21	5	Yes	Not Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes
400 mg QD	a-64 †	LYMPHOCYTIC INFILTRATION OF RIGHT DORSAL MUSCLE/ リンパ球浸潤/ 血液およびリンパ系障害	09DEC20[redacted](27)/ 10JUL20[redacted](240)/ 214 *	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PURPURA OF THE LOWER LIMBS AND BELLY/ 紫斑/ 皮膚および皮下組織障害	02FEB20[redacted](82)/ 05FEB20[redacted](85)/ 4	2	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
		PURPURA OF THE LOWER LIMBS AND BELLY/ 紫斑/ 皮膚および皮下組織障害	05FEB20[redacted](85)/ 04MAR20[redacted](112)/ 28	3	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
500 mg QD	a-41 †	SPONTANEOUS PSOAS HAEMATOMA/ 特発性血腫/ 血液およびリンパ系障害	11MAR20[redacted](90)/ 10APR20[redacted](120)/ 31	1	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	No	Yes
500 mg QD	a-63 †	IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA/ 免疫性血小板減少性紫斑病/ 血液およびリンパ系障害	12NOV20[redacted](28)/ ()/	3	No	Related	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	No	Yes

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-10　投与中止に至った有害事象の一覧（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き）

Cohort	Subject ID	Adverse Event/ MedDRA Preferred Term/ System Organ Class	Start Date (Study Day) End Date (Study Day) Duration (Days)	Toxicity Grade	Serious	Relationship to study drug	Action taken with Study Drug	Outcome	Dose Limiting Toxicity Y/N	Treatment Emergent (Y/N)
300 mg BID	a-43 †	INTRA ABDOMINAL ABCESS/ 腹部膿瘍/ 感染症および寄生虫症	26JUL20[redacted](249)/ 27JUL20[redacted](250)/ 2	5	Yes	Related	DRUG WITHDRAWN	FATAL	No	Yes

Day was the number of study days relative to the date of first study drug administration.
Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.6.1］

†新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者識別コード,年齢以外のマスキングにおいて,
なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊：「翌々年」を意味する

2.7.4.7.4　　特定の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7-11　特定の有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
出血に関連した有害事象	3	(15.0)	0		0		0		2	(11.8)	0		5	(11.4)	0	
結膜出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
頭蓋内出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
紫斑	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
硬膜下血腫	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
血球減少に関連した有害事象	3	(15.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	1	(14.3)	4	(23.5)	2	(11.8)	9	(20.5)	4	(9.1)
貧血	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		2	(11.8)	0		4	(9.1)	0	
リンパ球減少症	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	1	(5.9)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
好中球減少症	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
白血球減少症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
血小板減少症	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	

表 2.7.4.7-11　特定の有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）（続き 1）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染に関連した有害事象	4	(20.0)	0		5	(71.4)	1	(14.3)	5	(29.4)	3	(17.6)	14	(31.8)	4	(9.1)
尿路感染	0		0		2	(28.6)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
上咽頭炎	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
口腔ヘルペス	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
気管支炎	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
膀胱炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
足部白癬	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
上気道感染	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)

表 2.7.4.7-11　特定の有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）（続き 2）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症に関連した有害事象	11	(55.0)	3	(15.0)	6	(85.7)	4	(57.1)	10	(58.8)	2	(11.8)	27	(61.4)	9	(20.5)
発疹	6	(30.0)	0		2	(28.6)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	14	(31.8)	1	(2.3)
多形紅斑	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
薬疹	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
口内炎	2	(10.0)	0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		4	(9.1)	0	
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
そう痒症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
水疱	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
紅斑	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
過敏症	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
間質性肺疾患	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)

表 2.7.4.7-11　特定の有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）（続き 3）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮疹に関連した有害事象	10	(50.0)	2	(10.0)	5	(71.4)	3	(42.9)	9	(52.9)	2	(11.8)	24	(54.5)	7	(15.9)
発疹	6	(30.0)	0		2	(28.6)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	14	(31.8)	1	(2.3)
多形紅斑	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
薬疹	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
水疱	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
下痢に関連した有害事象	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
下痢	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-12.1.1］

表 2.7.4.7-12　特定の副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
出血に関連した有害事象	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	0		3	(6.8)	0	
結膜出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
紫斑	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血球減少に関連した有害事象	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	1	(14.3)	4	(23.5)	2	(11.8)	8	(18.2)	4	(9.1)
リンパ球減少症	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	1	(5.9)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
好中球減少症	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	4	(9.1)	2	(4.5)
貧血	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
白血球減少症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
血小板減少症	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
感染に関連した有害事象	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	2	(11.8)	2	(11.8)	5	(11.4)	3	(6.8)
口腔ヘルペス	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
肺炎	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)

表 2.7.4.7-12　特定の副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度（02 試験，SAF）（続き）

	有害事象															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症に関連した有害事象	11	(55.0)	3	(15.0)	6	(85.7)	4	(57.1)	9	(52.9)	2	(11.8)	26	(59.1)	9	(20.5)
発疹	6	(30.0)	0		1	(14.3)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	13	(29.5)	1	(2.3)
多形紅斑	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
薬疹	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
口内炎	2	(10.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		3	(6.8)	0	
そう痒症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
紅斑	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
間質性肺疾患	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
皮疹に関連した有害事象	10	(50.0)	2	(10.0)	5	(71.4)	3	(42.9)	9	(52.9)	2	(11.8)	24	(54.5)	7	(15.9)
発疹	6	(30.0)	0		1	(14.3)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	13	(29.5)	1	(2.3)
多形紅斑	2	(10.0)	1	(5.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0		0		5	(11.4)	3	(6.8)
薬疹	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		4	(9.1)	2	(4.5)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
下痢に関連した有害事象	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
下痢	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，又は因果関係が不明な場合に副作用として集計した．
MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-12.1.2］

表 2.7.4.7-13　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）

カテゴリー PT	160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
N	3	3	4	7	17
全体	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
出血に関連した有害事象	1 (33.3)		1 (25.0)	2 (28.6)	4 (23.5)
耳出血	1 (33.3)				1 (5.9)
血尿				1 (14.3)	1 (5.9)
国際標準比増加			1 (25.0)		1 (5.9)
マロリー・ワイス症候群			1 (25.0)		1 (5.9)
紫斑				1 (14.3)	1 (5.9)
血球減少に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (14.3)	5 (29.4)
貧血			2 (50.0)	1 (14.3)	3 (17.6)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．

表 2.7.4.7-13　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）（続き 1）

カテゴリー PT		160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
	N	3	3	4	7	17
発熱性好中球減少症		1 (33.3)				1 (5.9)
好中球減少症		1 (33.3)	1 (33.3)			2 (11.8)
感染に関連した有害事象		3 (100.0)	1 (33.3)		4 (57.1)	8 (47.1)
気管支炎					1 (14.3)	1 (5.9)
ウイルス性結膜炎		1 (33.3)				1 (5.9)
膀胱炎			1 (33.3)		1 (14.3)	2 (11.8)
眼感染		1 (33.3)				1 (5.9)
毛包炎		1 (33.3)				1 (5.9)
感染		1 (33.3)				1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．

表 2.7.4.7-13　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）（続き 2）

カテゴリー PT		160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
	N	3	3	4	7	17
インフルエンザ					1 (14.3)	1 (5.9)
上咽頭炎		1 (33.3)			1 (14.3)	2 (11.8)
歯周炎					1 (14.3)	1 (5.9)
咽頭炎		1 (33.3)			1 (14.3)	2 (11.8)
副鼻腔炎					1 (14.3)	1 (5.9)
肛門膿瘍		1 (33.3)				1 (5.9)
B型肝炎再活性化		1 (33.3)				1 (5.9)
細菌性肺炎					1 (14.3)	1 (5.9)
ダニ皮膚炎			1 (33.3)			1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．

表 2.7.4.7-13　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）（続き 3）

カテゴリー PT	160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
N	3	3	4	7	17
口腔ヘルペス				1 (14.3)	1 (5.9)
皮疹に関連した有害事象	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	9 (52.9)
痒疹	1 (33.3)				1 (5.9)
発疹	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
皮膚障害		1 (33.3)			1 (5.9)
中毒性皮疹				1 (14.3)	1 (5.9)
下痢に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)		2 (28.6)	4 (23.5)
虚血性大腸炎	1 (33.3)				1 (5.9)
下痢		1 (33.3)		2 (28.6)	3 (17.6)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.4.1.3.2-1］

表 2.7.4.7-14　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）

カテゴリー PT	160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
N	3	3	4	7	17
全体	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (75.0)	4 (57.1)	12 (70.6)
出血に関連した有害事象			1 (25.0)	2 (28.6)	3 (17.6)
血尿				1 (14.3)	1 (5.9)
国際標準比増加			1 (25.0)		1 (5.9)
マロリー・ワイス症候群			1 (25.0)		1 (5.9)
紫斑				1 (14.3)	1 (5.9)
血球減少に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)		4 (23.5)
貧血			2 (50.0)		2 (11.8)
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)			2 (11.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.4.7-14　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）（続き 1）

カテゴリー PT		160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
	N	3	3	4	7	17
感染に関連した有害事象		2 (66.7)			1 (14.3)	3 (17.6)
ウイルス性結膜炎		1 (33.3)				1 (5.9)
膀胱炎					1 (14.3)	1 (5.9)
毛包炎		1 (33.3)				1 (5.9)
感染		1 (33.3)				1 (5.9)
B型肝炎再活性化		1 (33.3)				1 (5.9)
口腔ヘルペス					1 (14.3)	1 (5.9)
皮疹に関連した有害事象		1 (33.3)	3 (100.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	8 (47.1)
発疹		1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.4.7-14　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（01 試験，SAF）（続き 2）

カテゴリー PT	160 mg QD n (%)	320 mg QD n (%)	480 mg QD n (%)	300 mg BID n (%)	全体 n (%)
N	3	3	4	7	17
皮膚障害		1 (33.3)			1 (5.9)
中毒性皮疹				1 (14.3)	1 (5.9)
下痢に関連した有害事象		1 (33.3)		1 (14.3)	2 (11.8)
下痢		1 (33.3)		1 (14.3)	2 (11.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 20.1Jを用いて読み替えた．
集計は第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象とした．
出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.4.1.3.2-2］

表 2.7.4.7-15　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

Sponsor-Defined Grouping PT	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 5	160 mg QD N = 8	320 mg QD N = 21	480 mg QD N = 10	600 mg QD N = 9	240 mg BID N = 3	Total N = 62	Total N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
出血に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)	7 (33.3)	4 (40.0)	4 (44.4)	1 (33.3)	23 (37.1)	28 (45.2)
点状出血	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (14.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	8 (12.9)	9 (14.5)
挫傷	0	0	0	0	2 (9.5)	0	3 (33.3)	1 (33.3)	6 (9.7)	8 (12.9)
紫斑	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	3 (4.8)	6 (9.7)
鼻出血	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (9.5)	0	0	0	4 (6.5)	4 (6.5)
血腫	0	1 (33.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (3.2)	3 (4.8)
血尿	0	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (3.2)
口腔内出血	0	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
結膜出血	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
耳出血	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
出血性障害	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
血胸	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
注射部位血腫	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
処置後挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
小腸出血	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
硝子体出血	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
出血性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
食道出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
血球減少に関連した有害事象	3 (100.0)	0	4 (80.0)	3 (37.5)	10 (47.6)	3 (30.0)	6 (66.7)	2 (66.7)	31 (50.0)	37 (59.7)
貧血	2 (66.7)	0	3 (60.0)	3 (37.5)	9 (42.9)	3 (30.0)	3 (33.3)	1 (33.3)	24 (38.7)	24 (38.7)
血小板減少症	2 (66.7)	0	3 (60.0)	2 (25.0)	4 (19.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	15 (24.2)	18 (29.0)
リンパ球減少症	1 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	0	1 (11.1)	2 (66.7)	9 (14.5)	12 (19.4)

表 2.7.4.7-15　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 1）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	600 mg QD	240 mg BID	Total	Total
	N = 3	N = 3	N = 5	N = 8	N = 21	N = 10	N = 9	N = 3	N = 62	N = 62
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
好中球減少症	0	0	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (19.0)	1 (10.0)	0	0	9 (14.5)	9 (14.5)
白血球減少症	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
感染に関連した有害事象	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	6 (75.0)	7 (33.3)	6 (60.0)	5 (55.6)	3 (100.0)	34 (54.8)	42 (67.7)
鼻咽頭炎	0	2 (66.7)	1 (20.0)	0	2 (9.5)	2 (20.0)	0	0	7 (11.3)	11 (17.7)
下気道感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	5 (8.1)	8 (12.9)
鼻炎	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	4 (6.5)	8 (12.9)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0	5 (8.1)	6 (9.7)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.5)
帯状疱疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (33.3)	2 (3.2)	3 (4.8)
尿路感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (3.2)	3 (4.8)
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	3 (4.8)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	3 (4.8)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
感染	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
大腸菌性尿路感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
熱性感染症	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
毛包炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
真菌感染	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

表 2.7.4.7-15　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 2）

	First 6 Cycles									All Cycles
Sponsor-Defined Grouping PT	20 mg QD N = 3 n (%)	40 mg QD N = 3 n (%)	80 mg QD N = 5 n (%)	160 mg QD N = 8 n (%)	320 mg QD N = 21 n (%)	480 mg QD N = 10 n (%)	600 mg QD N = 9 n (%)	240 mg BID N = 3 n (%)	Total N = 62 n (%)	Total N = 62 n (%)
胃腸炎	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
H1N1 インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
迷路炎	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
肺感染	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
鼻ヘルペス	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮疹に関連した有害事象	0	1 (33.3)	0	2 (25.0)	4 (19.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	0	14 (22.6)	14 (22.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (4.8)	3 (4.8)
痒疹	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (3.2)
発疹	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
全身性皮疹	0	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
斑	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

表 2.7.4.7-15　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 3）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles									All Cycles
PT	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 5	160 mg QD N = 8	320 mg QD N = 21	480 mg QD N = 10	600 mg QD N = 9	240 mg BID N = 3	Total N = 62	Total N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
下痢に関連した有害事象	0	2 (66.7)	0	2 (25.0)	6 (28.6)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	14 (22.6)	19 (30.6)
下痢	0	1 (33.3)	0	2 (25.0)	6 (28.6)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (33.3)	13 (21.0)	18 (29.0)
胃腸炎	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each Sponsor-defined grouping and preferred term.
Adverse events of interest were identified using Sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.1.2 を改編］

表 2.7.4.7-16　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles
Sponsor-Defined Grouping	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	600 mg QD	240 mg BID	Total	Total
PT	N = 3	N = 3	N = 5	N = 8	N = 21	N = 10	N = 9	N = 3	N = 62	N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
出血に関連した副作用	0	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (20.0)	3 (33.3)	0	9 (14.5)	10 (16.1)
点状出血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	3 (4.8)	3 (4.8)
挫傷	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (3.2)	2 (3.2)
鼻出血	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.8)	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
血腫	0	1 (33.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
血球減少に関連した副作用	3 (100.0)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (19.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	13 (21.0)	15 (24.2)
貧血	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	2 (9.5)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	8 (12.9)	8 (12.9)
好中球減少症	0	0	2 (40.0)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (10.0)	0	0	6 (9.7)	6 (9.7)
血小板減少症	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	5 (8.1)	5 (8.1)
リンパ球減少症	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0	0	0	4 (6.5)	5 (8.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
感染に関連した副作用	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	5 (8.1)	7 (11.3)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)
毛包炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
鼻ヘルペス	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮疹に関連した副作用	0	0	0	1 (12.5)	3 (14.3)	3 (30.0)	3 (33.3)	0	10 (16.1)	10 (16.1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (4.8)	3 (4.8)
発疹	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)

表 2.7.4.7-16　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き）

	First 6 Cycles									All Cycles
Sponsor-Defined Grouping	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	600 mg QD	240 mg BID	Total	Total
PT	N = 3	N = 3	N = 5	N = 8	N = 21	N = 10	N = 9	N = 3	N = 62	N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
斑	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
下痢に関連した副作用	0	0	0	1 (12.5)	5 (23.8)	0	0	0	6 (9.7)	7 (11.3)
下痢	0	0	0	1 (12.5)	5 (23.8)	0	0	0	6 (9.7)	7 (11.3)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each Sponsor-defined grouping and preferred term.
Adverse events of interest were identified using Sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.3.2］

表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	400 mg QD	500 mg QD	600 mg QD	300 mg BID	Total	Total
PT	N = 3	N = 3	N = 4	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 28	N = 28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
出血に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	19 (67.9)	25 (89.3)
挫傷	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (25.0)	10 (35.7)
血腫	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (17.9)	7 (25.0)
点状出血	0	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	5 (17.9)	6 (21.4)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	6 (21.4)
外傷性血腫	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3 (10.7)	3 (10.7)
眼出血	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
結膜出血	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
血性水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	1 (3.6)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚出血	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
舌出血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
出血性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
処置後出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
外傷性出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
腟出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
血球減少に関連した有害事象	1 (33.3)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	14 (50.0)	19 (67.9)
好中球減少症	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	5 (17.9)	10 (35.7)
貧血	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	7 (25.0)	9 (32.1)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)

表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 1）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles										All Cycles
PT	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 4	160 mg QD N = 3	320 mg QD N = 3	400 mg QD N = 3	500 mg QD N = 3	600 mg QD N = 3	300 mg BID N = 3	Total N = 28	Total N = 28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
好中球減少性敗血症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (7.1)	2 (7.1)
発熱性好中球減少症	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
好中球減少性感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
感染に関連した有害事象	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	21 (75.0)	25 (89.3)
鼻咽頭炎	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0	0	0	0	4 (14.3)	9 (32.1)
下気道感染	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (10.7)	6 (21.4)
帯状疱疹	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	2 (7.1)	4 (14.3)
気管支炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
蜂巣炎	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	3 (10.7)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	3 (10.7)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7)
好中球減少性敗血症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (7.1)	2 (7.1)
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (3.6)	2 (7.1)
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (3.6)	2 (7.1)
咽頭炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
鼻炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)

表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 2）

	First 6 Cycles										All Cycles
Sponsor-Defined Grouping	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 4	160 mg QD N = 3	320 mg QD N = 3	400 mg QD N = 3	500 mg QD N = 3	600 mg QD N = 3	300 mg BID N = 3	Total N = 28	Total N = 28
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頚部膿瘍	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
口角口唇炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
菌血症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	1 (3.6)
限局性感染	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
真菌性下気道感染	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
好中球減少性感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
口腔カンジダ症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
敗血症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
ストーマ部感染	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
E 型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 3）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	400 mg QD	500 mg QD	600 mg QD	300 mg BID	Total	Total
	N = 3	N = 3	N = 4	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 28	N = 28
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
RS ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ライノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ストーマ部カンジダ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
皮疹に関連した有害事象	0	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	10 (35.7)	13 (46.4)
斑	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (14.3)	6 (21.4)
斑状皮疹	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3 (10.7)	3 (10.7)
発疹	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

表 2.7.4.7-17　特定の有害事象のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き 4）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	400 mg QD	500 mg QD	600 mg QD	300 mg BID	Total	Total
	N = 3	N = 3	N = 4	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 28	N = 28
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
下痢に関連した有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	7 (25.0)
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	6 (21.4)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each Sponsor-defined grouping and preferred term.
Adverse events of interest were identified using Sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.1.1］

表 2.7.4.7-18　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

Sponsor-Defined Grouping	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD	40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	320 mg QD	400 mg QD	500 mg QD	600 mg QD	300 mg BID	Total	Total
PT	N = 3	N = 3	N = 4	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 28	N = 28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
出血に関連した副作用	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	10 (35.7)	14 (50.0)
血腫	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (14.3)	5 (17.9)
挫傷	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (10.7)
点状出血	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (7.1)	2 (7.1)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
血性水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	1 (3.6)
眼出血	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚出血	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
処置後出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
外傷性出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
血球減少に関連した副作用	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	6 (21.4)	9 (32.1)
好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
発熱性好中球減少症	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
貧血	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
感染に関連した副作用	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	3 (10.7)	10 (35.7)
気管支炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)

表 2.7.4.7-18　特定の副作用のカテゴリー別・PT 別発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）（続き）

Sponsor-Defined Grouping PT	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD N = 3	40 mg QD N = 3	80 mg QD N = 4	160 mg QD N = 3	320 mg QD N = 3	400 mg QD N = 3	500 mg QD N = 3	600 mg QD N = 3	300 mg BID N = 3	Total N = 28	Total N = 28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
鼻炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
E 型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
皮疹に関連した副作用	0	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (28.6)	9 (32.1)
斑	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (14.3)	4 (14.3)
斑状皮疹	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (7.1)	2 (7.1)
発疹	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
下痢に関連した副作用	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	3 (10.7)
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	3 (10.7)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple adverse events were counted only once per subject for each Sponsor-defined grouping and preferred term.
Adverse events of interest were identified using Sponsor-defined search terms based on MedDRA SMQs and preferred terms.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.3.1］

2.7.4.7.5 臨床検査

表 2.7.4.7-19 肝機能検査値異常の発現頻度（02 試験，SAF）

	320 mg N = 20		480 mg N = 7		480 mg 朝食前投与 N = 17		全体 N = 44	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALT or AST > 3xULN	1	(5.0)	0		2	(11.8)	3	(6.8)
ALT or AST > 5xULN	1	(5.0)	0		1	(5.9)	2	(4.5)
ALT or AST > 10xULN	1	(5.0)	0		1	(5.9)	2	(4.5)
ALT or AST > 20xULN	0		0		0		0	
総ビリルビン > 2xULN	1	(5.0)	0		0		1	(2.3)
ALP > 1.5xULN	1	(5.0)	0		0		1	(2.3)
ALT or AST > 3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン > 2xULN	1	(5.0)	0		0		1	(2.3)
ALT or AST > 3xULNかつ前後28日以内での総ビリルビン > 2xULN	1	(5.0)	0		0		1	(2.3)
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	1	(5.0)	0		0		1	(2.3)

ULNはUpper Limit of Normalを示す.

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3-2.4］

表 2.7.4.7-20 肝機能検査値異常の発現頻度（01 試験，SAF）

項目		160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	300 mg BID	全体
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	3	3	4	7	17
ALT or AST > 3xULN		1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
ALT or AST > 5xULN		1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
ALT or AST > 10xULN		1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
ALT or AST > 20xULN		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン > 2xULN		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン > 2xULN		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

集計は治験薬最終投与後8週目（56日目）又は最終投与後の他剤による治療開始前のどちらか早い時期までの臨床検査値を対象に，Hy's lawの基準に従い行った.
ULNはUpper Limit of Normalを示す.

出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.5.2.1.1.3-1］

表 2.7.4.7-21　肝機能検査値異常の発現頻度（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	Total (N = 62)
ALT	3	3	5	8	21	10	8	3	61	61
> 3 x ULN	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
> 5 x ULN	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST	3	3	5	8	20	10	8	3	60	60
> 3 x ULN	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.7%)	2 (3.3%)
> 5 x ULN	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST	3	3	5	8	21	10	8	3	61	61
> 3 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
> 5 x ULN	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Bilirubin	3	3	5	8	21	10	8	3	61	61
> 1 x ULN	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	6 (28.6%)	1 (10.0%)	0	0	10 (16.4%)	14 (23.0%)
> 2 x ULN	0	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0	2 (25.0%)	0	5 (8.2%)	5 (8.2%)
Alkaline Phosphatase	3	3	5	8	21	10	8	3	61	61
> 1.5 x ULN	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)	4 (19.0%)	4 (40.0%)	1 (12.5%)	0	11 (18.0%)	13 (21.3%)
ALT or AST > 3 x ULN	0	0	0	1	1	0	0	0	2	3
Total Bilirubin > 1.5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)
Total Bilirubin > 2 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Bilirubin > 2 x ULN and Alkaline Phosphatase > 2 x ULN	0	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	2 (100.0%)	2 (66.7%)

ULN = upper limit of normal
For each composite criterion, a subject is counted once when all criteria are met for at least 1 postbaseline time point.
For each individual laboratory test, the most severe postbaseline value was counted for a subject.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.3.1.2］

表 2.7.4.7-22　肝機能検査値異常の発現頻度（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	Total (N = 28)
ALT	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28	28
> 3 x ULN	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
> 5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
AST	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28	28
> 3 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
ALT or AST	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28	28
> 3 x ULN	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
> 5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 10 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 20 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
Total Bilirubin	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28	28
> 1 x ULN	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)	8 (28.6%)
> 2 x ULN	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Alkaline Phosphatase	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28	28
> 1.5 x ULN	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
ALT or AST > 3 x ULN	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
Total Bilirubin > 1.5 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Bilirubin > 2 x ULN	0	0	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	2 (100.0%)
Total Bilirubin > 2 x ULN and Alkaline Phosphatase > 2 x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ULN = upper limit of normal
For each composite criterion, a subject is counted once when all criteria are met for at least 1 postbaseline time point.
For each individual laboratory test, the most severe postbaseline value was counted for a subject.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.6.3.1.1］

2.7.4.7.6　有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	10	(71.4)	2	(14.3)	4	(100.0)	3	(75.0)	4	(66.7)	3	(50.0)	18	(75.0)	8	(33.3)
血液およびリンパ系障害	1	(7.1)	0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(8.3)	1	(4.2)
リンパ球減少症	1	(7.1)	0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(8.3)	1	(4.2)
貧血	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
耳および迷路障害	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
回転性めまい	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
眼障害	2	(14.3)	0		1	(25.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	0		4	(16.7)	1	(4.2)
白内障	0		0		1	(25.0)	1	(25.0)	0		0		1	(4.2)	1	(4.2)
結膜出血	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
複視	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
網膜裂孔	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）（続き 1）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	4	(28.6)	0		2	(50.0)	0		1	(16.7)	0		7	(29.2)	0	
便秘	1	(7.1)	0		0		0		1	(16.7)	0		2	(8.3)	0	
悪心	1	(7.1)	0		1	(25.0)	0		0		0		2	(8.3)	0	
腹部膨満	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
口内炎	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
舌苔	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
嘔吐	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
歩行障害	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）（続き 2）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	3	(21.4)	0		2	(50.0)	0		2	(33.3)	2	(33.3)	7	(29.2)	2	(8.3)
気管支炎	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
上咽頭炎	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(4.2)	1	(4.2)
足部白癬	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
尿路感染	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(4.2)	1	(4.2)
口腔ヘルペス	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
硬膜下血腫	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）（続き 3）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	4	(28.6)	0		2	(50.0)	0		0		0		6	(25.0)	0	
血中ビリルビン増加	3	(21.4)	0		0		0		0		0		3	(12.5)	0	
血小板数減少	1	(7.1)	0		2	(50.0)	0		0		0		3	(12.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
好中球数減少	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
白血球数減少	0		0		1	(25.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	(25.0)	0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(8.3)	1	(4.2)
脂質異常症	0		0		1	(25.0)	0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(8.3)	1	(4.2)
低アルブミン血症	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
低カリウム血症	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）（続き 4）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
筋肉痛	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
神経系障害	1	(7.1)	0		0		0		1	(16.7)	0		2	(8.3)	0	
浮動性めまい	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
てんかん	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
精神障害	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
不眠症	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(4.2)	0	
生殖系および乳房障害	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
陰部そう痒症	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-23　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：男性）（02 試験，SAF）（続き 5）

	男															
	320 mg N = 14				480 mg N = 4				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(14.3)	1	(7.1)	0		0		0		0		2	(8.3)	1	(4.2)
しゃっくり	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(4.2)	1	(4.2)
湿性咳嗽	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
皮膚および皮下組織障害	5	(35.7)	1	(7.1)	3	(75.0)	2	(50.0)	3	(50.0)	0		11	(45.8)	3	(12.5)
発疹	3	(21.4)	0		1	(25.0)	0		2	(33.3)	0		6	(25.0)	0	
多形紅斑	2	(14.3)	1	(7.1)	3	(75.0)	2	(50.0)	0		0		5	(20.8)	3	(12.5)
薬疹	1	(7.1)	0		0		0		1	(16.7)	0		2	(8.3)	0	

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.1.1］

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）

	女															
	320 mg N = 6				480 mg N = 3				480 mg 朝食前投与 N = 11				全体 N = 20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	6	(100.0)	4	(66.7)	3	(100.0)	2	(66.7)	11	(100.0)	7	(63.6)	20	(100.0)	13	(65.0)
血液およびリンパ系障害	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(66.7)	1	(33.3)	3	(27.3)	1	(9.1)	8	(40.0)	3	(15.0)
好中球減少症	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(33.3)	0		2	(18.2)	1	(9.1)	4	(20.0)	2	(10.0)
貧血	1	(16.7)	0		1	(33.3)	0		1	(9.1)	0		3	(15.0)	0	
白血球減少症	0		0		1	(33.3)	0		1	(9.1)	1	(9.1)	2	(10.0)	1	(5.0)
リンパ球減少症	0		0		2	(66.7)	1	(33.3)	0		0		2	(10.0)	1	(5.0)
リンパ節症	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
血小板減少症	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
耳および迷路障害	1	(16.7)	0		1	(33.3)	0		0		0		2	(10.0)	0	
耳痛	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
耳鳴	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
回転性めまい	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
内分泌障害	0		0		0		0		2	(18.2)	0		2	(10.0)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		2	(18.2)	0		2	(10.0)	0	

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 1）

	女															
	320 mg N＝6				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝11				全体 N＝20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
白内障	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
胃腸障害	4	(66.7)	0		0		0		5	(45.5)	1	(9.1)	9	(45.0)	1	(5.0)
便秘	0		0		0		0		3	(27.3)	0		3	(15.0)	0	
口内炎	2	(33.3)	0		0		0		1	(9.1)	0		3	(15.0)	0	
嘔吐	0		0		0		0		3	(27.3)	0		3	(15.0)	0	
下痢	1	(16.7)	0		0		0		1	(9.1)	0		2	(10.0)	0	
悪心	0		0		0		0		2	(18.2)	1	(9.1)	2	(10.0)	1	(5.0)
舌苔	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
免疫系障害	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
過敏症	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 2）

	女															
	320 mg N = 6				480 mg N = 3				480 mg 朝食前投与 N = 11				全体 N = 20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	1	(16.7)	0		3	(100.0)	1	(33.3)	3	(27.3)	1	(9.1)	7	(35.0)	2	(10.0)
尿路感染	0		0		2	(66.7)	0		0		0		2	(10.0)	0	
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(9.1)	1	(9.1)	1	(5.0)	1	(5.0)
膀胱炎	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
上咽頭炎	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
上気道感染	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
口腔ヘルペス	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		1	(5.0)	1	(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 3）

	女															
	320 mg N＝6				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝11				全体 N＝20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	3	(50.0)	2	(33.3)	2	(66.7)	1	(33.3)	5	(45.5)	2	(18.2)	10	(50.0)	5	(25.0)
好中球数減少	3	(50.0)	1	(16.7)	0		0		2	(18.2)	1	(9.1)	5	(25.0)	2	(10.0)
白血球数減少	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(33.3)	0		2	(18.2)	1	(9.1)	5	(25.0)	2	(10.0)
リンパ球数減少	1	(16.7)	0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(9.1)	0		3	(15.0)	1	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		1	(9.1)	1	(9.1)	2	(10.0)	2	(10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		1	(9.1)	1	(9.1)	2	(10.0)	2	(10.0)
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		0		0		1	(5.0)	1	(5.0)
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
血小板数減少	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
体重増加	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 4）

	女															
	320 mg N＝6				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝11				全体 N＝20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(16.7)	0		1	(33.3)	1	(33.3)	6	(54.5)	4	(36.4)	8	(40.0)	5	(25.0)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		3	(27.3)	2	(18.2)	3	(15.0)	2	(10.0)
高カリウム血症	0		0		0		0		2	(18.2)	0		2	(10.0)	0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		2	(18.2)	2	(18.2)	2	(10.0)	2	(10.0)
低カリウム血症	0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		1	(5.0)	1	(5.0)
脂質異常症	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
食欲減退	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(33.3)	0		1	(9.1)	0		2	(10.0)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(33.3)	0		1	(9.1)	0		2	(10.0)	0	
神経系障害	2	(33.3)	0		1	(33.3)	0		2	(18.2)	1	(9.1)	5	(25.0)	1	(5.0)
頭痛	2	(33.3)	0		1	(33.3)	0		0		0		3	(15.0)	0	
痙攣発作	1	(16.7)	0		0		0		2	(18.2)	1	(9.1)	3	(15.0)	1	(5.0)
浮動性めまい	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	
頭蓋内出血	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(5.0)	0	

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 5）

	女															
	320 mg N = 6				480 mg N = 3				480 mg 朝食前投与 N = 11				全体 N = 20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0		0		2	(66.7)	0		2	(18.2)	0		4	(20.0)	0	
譫妄	0		0		1	(33.3)	0		1	(9.1)	0		2	(10.0)	0	
不眠症	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		1	(5.0)	1	(5.0)
誤嚥	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
間質性肺疾患	0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		1	(5.0)	1	(5.0)

表 2.7.4.7-24　性別を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（性別：女性）（02 試験，SAF）（続き 6）

	女															
	320 mg N＝6				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝11				全体 N＝20			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(100.0)	2	(33.3)	3	(100.0)	1	(33.3)	7	(63.6)	2	(18.2)	16	(80.0)	5	(25.0)
発疹	3	(50.0)	0		1	(33.3)	0		4	(36.4)	1	(9.1)	8	(40.0)	1	(5.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(16.7)	0		0		0		2	(18.2)	1	(9.1)	3	(15.0)	1	(5.0)
薬疹	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		2	(10.0)	2	(10.0)
そう痒症	1	(16.7)	0		1	(33.3)	0		0		0		2	(10.0)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
水疱	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)	0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	
紅斑	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		0		0		1	(5.0)	1	(5.0)
紫斑	0		0		0		0		1	(9.1)	0		1	(5.0)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.1.2］

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	11	(100.0)	3	(27.3)	5	(100.0)	4	(80.0)	8	(100.0)	5	(62.5)	24	(100.0)	12	(50.0)
血液およびリンパ系障害	3	(27.3)	0		1	(20.0)	0		2	(25.0)	2	(25.0)	6	(25.0)	2	(8.3)
貧血	1	(9.1)	0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	0		3	(12.5)	0	
リンパ球減少症	1	(9.1)	0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	3	(12.5)	1	(4.2)
白血球減少症	0		0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(8.3)	1	(4.2)
好中球減少症	0		0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(8.3)	1	(4.2)
リンパ節症	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
血小板減少症	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
耳および迷路障害	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
耳鳴	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
回転性めまい	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 1）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	0		0		0		0		2	(25.0)	0		2	(8.3)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		2	(25.0)	0		2	(8.3)	0	
眼障害	1	(9.1)	0		2	(40.0)	1	(20.0)	0		0		3	(12.5)	1	(4.2)
白内障	0		0		2	(40.0)	1	(20.0)	0		0		2	(8.3)	1	(4.2)
結膜出血	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
胃腸障害	5	(45.5)	0		1	(20.0)	0		5	(62.5)	0		11	(45.8)	0	
便秘	0		0		0		0		3	(37.5)	0		3	(12.5)	0	
嘔吐	1	(9.1)	0		0		0		2	(25.0)	0		3	(12.5)	0	
下痢	1	(9.1)	0		0		0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
悪心	1	(9.1)	0		0		0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
口内炎	1	(9.1)	0		1	(20.0)	0		0		0		2	(8.3)	0	
腹部膨満	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
舌苔	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 2）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
免疫系障害	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
過敏症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
感染症および寄生虫症	2	(18.2)	0		3	(60.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	6	(25.0)	1	(4.2)
尿路感染	0		0		2	(40.0)	0		0		0		2	(8.3)	0	
気管支炎	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
上咽頭炎	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	1	(4.2)	1	(4.2)
口腔ヘルペス	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 3）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	6	(54.5)	2	(18.2)	3	(60.0)	1	(20.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	11	(45.8)	4	(16.7)
好中球数減少	3	(27.3)	1	(9.1)	1	(20.0)	0		1	(12.5)	0		5	(20.8)	1	(4.2)
白血球数減少	2	(18.2)	1	(9.1)	2	(40.0)	0		1	(12.5)	0		5	(20.8)	1	(4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(18.2)	1	(9.1)	0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	3	(12.5)	2	(8.3)
血中ビリルビン増加	3	(27.3)	1	(9.1)	0		0		0		0		3	(12.5)	1	(4.2)
血小板数減少	1	(9.1)	0		2	(40.0)	0		0		0		3	(12.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(9.1)	1	(9.1)	0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(8.3)	2	(8.3)
リンパ球数減少	1	(9.1)	0		1	(20.0)	1	(20.0)	0		0		2	(8.3)	1	(4.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(18.2)	0		0		0		0		0		2	(8.3)	0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
体重増加	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 4）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0		0		1	(20.0)	0		3	(37.5)	2	(25.0)	4	(16.7)	2	(8.3)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		2	(25.0)	1	(12.5)	2	(8.3)	1	(4.2)
脂質異常症	0		0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(8.3)	1	(4.2)
低アルブミン血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
低カリウム血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
食欲減退	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(9.1)	0		0		0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
筋骨格痛	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	
筋肉痛	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 5）

	<65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(27.3)	0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	5	(20.8)	1	(4.2)
頭痛	2	(18.2)	0		1	(20.0)	0		0		0		3	(12.5)	0	
浮動性めまい	2	(18.2)	0		0		0		0		0		2	(8.3)	0	
痙攣発作	1	(9.1)	0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(8.3)	1	(4.2)
頭蓋内出血	1	(9.1)	0		0		0		0		0		1	(4.2)	0	
精神障害	0		0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
不眠症	0		0		1	(20.0)	0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(9.1)	1	(9.1)	0		0		0		0		1	(4.2)	1	(4.2)
しゃっくり	1	(9.1)	1	(9.1)	0		0		0		0		1	(4.2)	1	(4.2)

表 2.7.4.7-25　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 6）

	≤65															
	320 mg N = 11				480 mg N = 5				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 24			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	7	(63.6)	1	(9.1)	4	(80.0)	3	(60.0)	6	(75.0)	1	(12.5)	17	(70.8)	5	(20.8)
発疹	4	(36.4)	0		0		0		4	(50.0)	1	(12.5)	8	(33.3)	1	(4.2)
薬疹	1	(9.1)	1	(9.1)	1	(20.0)	1	(20.0)	1	(12.5)	0		3	(12.5)	2	(8.3)
多形紅斑	1	(9.1)	0		2	(40.0)	2	(40.0)	0		0		3	(12.5)	2	(8.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(9.1)	0		0		0		1	(12.5)	0		2	(8.3)	0	
水疱	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
そう痒症	0		0		1	(20.0)	0		0		0		1	(4.2)	0	
紫斑	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(4.2)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.2.1］

表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF）

	65-<75															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 14			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	5	(71.4)	3	(42.9)	1	(100.0)	1	(100.0)	5	(83.3)	3	(50.0)	11	(78.6)	7	(50.0)
血液およびリンパ系障害	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(100.0)	1	(100.0)	1	(16.7)	0		3	(21.4)	2	(14.3)
好中球減少症	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(16.7)	0		2	(14.3)	1	(7.1)
リンパ球減少症	0		0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
耳および迷路障害	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	
耳痛	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	
眼障害	1	(14.3)	0		0		0		1	(16.7)	0		2	(14.3)	0	
複視	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
網膜裂孔	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
胃腸障害	3	(42.9)	0		0		0		0		0		3	(21.4)	0	
便秘	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
口内炎	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
舌苔	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	

表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 1）

	65-<75															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 14			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
歩行障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
感染症および寄生虫症	2	(28.6)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	6	(42.9)	3	(21.4)
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(7.1)	1	(7.1)
上咽頭炎	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
上気道感染	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
尿路感染	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(7.1)	1	(7.1)
口腔ヘルペス	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
傷害、中毒および処置合併症	1	(14.3)	0		0		0		1	(16.7)	0		2	(14.3)	0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
硬膜下血腫	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	

表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 2）

	65-<75															
	320 mg N＝7				480 mg N＝1				480 mg 朝食前投与 N＝6				全体 N＝14			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	1	(14.3)	0		1	(100.0)	0		2	(33.3)	0		4	(28.6)	0	
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
血中ビリルビン増加	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
リンパ球数減少	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
血小板数減少	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	
代謝および栄養障害	1	(14.3)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	4	(28.6)	2	(14.3)
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
低カリウム血症	0		0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(7.1)	1	(7.1)
脂質異常症	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	

表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 3）

	65-<75															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 14			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	0		0		0		0		2	(33.3)	0		2	(14.3)	0	
てんかん	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
痙攣発作	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
精神障害	0		0		1	(100.0)	0		1	(16.7)	0		2	(14.3)	0	
譫妄	0		0		1	(100.0)	0		1	(16.7)	0		2	(14.3)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
生殖系および乳房障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
陰部そう痒症	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(14.3)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		2	(14.3)	1	(7.1)
誤嚥	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.1)	0	
間質性肺疾患	0		0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
湿性咳嗽	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	

表 2.7.4.7-26　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：65 歳以上 75 歳未満）（02 試験，SAF）（続き 4）

	65-<75															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 6				全体 N = 14			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	4	(57.1)	2	(28.6)	1	(100.0)	0		2	(33.3)	1	(16.7)	7	(50.0)	3	(21.4)
発疹	2	(28.6)	0		1	(100.0)	0		0		0		3	(21.4)	0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	(16.7)	0		1	(7.1)	0	
薬疹	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
紅斑	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
多形紅斑	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)
そう痒症	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(7.1)	1	(7.1)

MedDRA ver 21.1J
出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.2.2］

表 2.7.4.7-27　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：75 歳以上）（02 試験，SAF）

	>=75															
	320 mg N = 2				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 3				全体 N = 6			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	0		0		1	(100.0)	0		2	(66.7)	2	(66.7)	3	(50.0)	2	(33.3)
血液およびリンパ系障害	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
貧血	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
耳および迷路障害	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(16.7)	0	
回転性めまい	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(16.7)	0	
胃腸障害	0		0		1	(100.0)	0		1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)
悪心	0		0		1	(100.0)	0		1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)
便秘	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
口内炎	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
嘔吐	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	

表 2.7.4.7-27　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：75 歳以上）（02 試験，SAF）（続き 1）

	>=75															
	320 mg N = 2				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 3				全体 N = 6			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0		0		1	(100.0)	0		1	(33.3)	0		2	(33.3)	0	
膀胱炎	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
足部白癬	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(16.7)	0	
臨床検査	0		0		0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
好中球数減少	0		0		0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)
白血球数減少	0		0		0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)
代謝および栄養障害	0		0		0		0		2	(66.7)	2	(66.7)	2	(33.3)	2	(33.3)
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)

表 2.7.4.7-27　年齢を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（年齢：75 歳以上）（02 試験，SAF）（続き 2）

	>=75															
	320 mg N = 2				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 3				全体 N = 6			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	(100.0)	0		2	(66.7)	0		3	(50.0)	0	
発疹	0		0		1	(100.0)	0		2	(66.7)	0		3	(50.0)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(16.7)	0	
多形紅斑	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(16.7)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.2.3］

表 2.7.4.7-28　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）

	GCB															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 5				全体 N = 13			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	7	(100.0)	2	(28.6)	1	(100.0)	1	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	13	(100.0)	8	(61.5)
血液およびリンパ系障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
貧血	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
耳および迷路障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
耳鳴	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
回転性めまい	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
内分泌障害	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
眼障害	2	(28.6)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	1	(20.0)	0		4	(30.8)	1	(7.7)
白内障	0		0		1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		1	(7.7)	1	(7.7)
結膜出血	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
複視	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
網膜裂孔	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	

表 2.7.4.7-28 PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 1）

	GCB															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 5				全体 N = 13			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	4	(57.1)	0		0		0		2	(40.0)	0		6	(46.2)	0	
便秘	1	(14.3)	0		0		0		1	(20.0)	0		2	(15.4)	0	
下痢	1	(14.3)	0		0		0		1	(20.0)	0		2	(15.4)	0	
嘔吐	1	(14.3)	0		0		0		1	(20.0)	0		2	(15.4)	0	
悪心	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
舌苔	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
歩行障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
感染症および寄生虫症	2	(28.6)	0		0		0		2	(40.0)	2	(40.0)	4	(30.8)	2	(15.4)
上咽頭炎	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	1	(7.7)	1	(7.7)
尿路感染	0		0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	1	(7.7)	1	(7.7)
口腔ヘルペス	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
硬膜下血腫	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	

表 2.7.4.7-28 PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 2）

	GCB															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 5				全体 N = 13			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	5	(71.4)	1	(14.3)	1	(100.0)	0		1	(20.0)	1	(20.0)	7	(53.8)	2	(15.4)
血中ビリルビン増加	3	(42.9)	0		0		0		0		0		3	(23.1)	0	
好中球数減少	2	(28.6)	1	(14.3)	1	(100.0)	0		0		0		3	(23.1)	1	(7.7)
白血球数減少	2	(28.6)	1	(14.3)	1	(100.0)	0		0		0		3	(23.1)	1	(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	2	(15.4)	1	(7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	1	(7.7)	1	(7.7)
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
血小板数減少	0		0		1	(100.0)	0		0		0		1	(7.7)	0	
体重増加	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
代謝および栄養障害	0		0		0		0		2	(40.0)	2	(40.0)	2	(15.4)	2	(15.4)
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	1	(7.7)	1	(7.7)
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	1	(7.7)	1	(7.7)
食欲減退	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	

表 2.7.4.7-28 PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 3）

	GCB															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 5				全体 N = 13			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
筋肉痛	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
神経系障害	2	(28.6)	0		0		0		2	(40.0)	1	(20.0)	4	(30.8)	1	(7.7)
頭痛	2	(28.6)	0		0		0		0		0		2	(15.4)	0	
痙攣発作	1	(14.3)	0		0		0		1	(20.0)	1	(20.0)	2	(15.4)	1	(7.7)
浮動性めまい	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
てんかん	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
頭蓋内出血	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
精神障害	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
生殖系および乳房障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
陰部そう痒症	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
湿性咳嗽	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	

表 2.7.4.7-28　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 4）

	GCB															
	320 mg N = 7				480 mg N = 1				480 mg 朝食前投与 N = 5				全体 N = 13			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	4	(57.1)	1	(14.3)	0		0		4	(80.0)	1	(20.0)	8	(61.5)	2	(15.4)
発疹	2	(28.6)	0		0		0		4	(80.0)	1	(20.0)	6	(46.2)	1	(7.7)
薬疹	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	
多形紅斑	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		0		0		1	(7.7)	1	(7.7)
紫斑	0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(7.7)	0	
斑状丘疹状皮疹	1	(14.3)	0		0		0		0		0		1	(7.7)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.4.1］

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	9	(69.2)	4	(30.8)	6	(100.0)	4	(66.7)	10	(83.3)	5	(41.7)	25	(80.6)	13	(41.9)
血液およびリンパ系障害	3	(23.1)	1	(7.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	4	(33.3)	2	(16.7)	9	(29.0)	4	(12.9)
リンパ球減少症	1	(7.7)	0		2	(33.3)	1	(16.7)	1	(8.3)	1	(8.3)	4	(12.9)	2	(6.5)
好中球減少症	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(16.7)	0		2	(16.7)	1	(8.3)	4	(12.9)	2	(6.5)
貧血	0		0		1	(16.7)	0		2	(16.7)	0		3	(9.7)	0	
白血球減少症	0		0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	1	(8.3)	2	(6.5)	1	(3.2)
リンパ節症	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
血小板減少症	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
耳および迷路障害	0		0		2	(33.3)	0		0		0		2	(6.5)	0	
耳痛	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
回転性めまい	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
内分泌障害	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 1）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
白内障	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
胃腸障害	4	(30.8)	0		2	(33.3)	0		4	(33.3)	1	(8.3)	10	(32.3)	1	(3.2)
口内炎	2	(15.4)	0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		4	(12.9)	0	
便秘	0		0		0		0		3	(25.0)	0		3	(9.7)	0	
悪心	1	(7.7)	0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	1	(8.3)	3	(9.7)	1	(3.2)
嘔吐	0		0		0		0		2	(16.7)	0		2	(6.5)	0	
腹部膨満	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
舌苔	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
免疫系障害	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
過敏症	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 2）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	2	(15.4)	0		5	(83.3)	1	(16.7)	3	(25.0)	1	(8.3)	10	(32.3)	2	(6.5)
尿路感染	0		0		2	(33.3)	0		0		0		2	(6.5)	0	
気管支炎	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(8.3)	1	(8.3)	1	(3.2)	1	(3.2)
膀胱炎	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
上咽頭炎	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
足部白癬	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
上気道感染	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
口腔ヘルペス	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		1	(3.2)	1	(3.2)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	

表 2.7.4.7-29 PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 3）

	Non-GCB															
	320 mg N＝13				480 mg N＝6				480 mg 朝食前投与 N＝12				全体 N＝31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(15.4)	1	(7.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	4	(33.3)	1	(8.3)	9	(29.0)	3	(9.7)
リンパ球数減少	1	(7.7)	0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(8.3)	0		3	(9.7)	1	(3.2)
好中球数減少	1	(7.7)	0		0		0		2	(16.7)	1	(8.3)	3	(9.7)	1	(3.2)
血小板数減少	1	(7.7)	0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		3	(9.7)	0	
白血球数減少	0		0		1	(16.7)	0		2	(16.7)	1	(8.3)	3	(9.7)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)	1	(7.7)	0		0		0		0		1	(3.2)	1	(3.2)
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)	1	(7.7)	0		0		0		0		1	(3.2)	1	(3.2)
血中ビリルビン増加	1	(7.7)	1	(7.7)	0		0		0		0		1	(3.2)	1	(3.2)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 4）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(7.7)	0		2	(33.3)	1	(16.7)	5	(41.7)	3	(25.0)	8	(25.8)	4	(12.9)
脂質異常症	1	(7.7)	0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	1	(8.3)	3	(9.7)	1	(3.2)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		2	(16.7)	1	(8.3)	2	(6.5)	1	(3.2)
低カリウム血症	0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(8.3)	0		2	(6.5)	1	(3.2)
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
低アルブミン血症	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(8.3)	1	(8.3)	1	(3.2)	1	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		2	(6.5)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		2	(6.5)	0	
神経系障害	1	(7.7)	0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		3	(9.7)	0	
浮動性めまい	1	(7.7)	0		0		0		0		0		1	(3.2)	0	
頭痛	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
痙攣発作	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 5）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0		0		2	(33.3)	0		2	(16.7)	0		4	(12.9)	0	
譫妄	0		0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		2	(6.5)	0	
不眠症	0		0		1	(16.7)	0		1	(8.3)	0		2	(6.5)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		2	(6.5)	2	(6.5)
誤嚥	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
しゃっくり	1	(7.7)	1	(7.7)	0		0		0		0		1	(3.2)	1	(3.2)
間質性肺疾患	0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		1	(3.2)	1	(3.2)

表 2.7.4.7-29　PCNSL のサブタイプを因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（PCNSL のサブタイプ：Non-GCB-DLBCL）（02 試験，SAF）（続き 6）

	Non-GCB															
	320 mg N = 13				480 mg N = 6				480 mg 朝食前投与 N = 12				全体 N = 31			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	7	(53.8)	2	(15.4)	6	(100.0)	3	(50.0)	6	(50.0)	1	(8.3)	19	(61.3)	6	(19.4)
発疹	4	(30.8)	0		2	(33.3)	0		2	(16.7)	0		8	(25.8)	0	
多形紅斑	1	(7.7)	0		3	(50.0)	2	(33.3)	0		0		4	(12.9)	2	(6.5)
薬疹	1	(7.7)	1	(7.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(8.3)	0		3	(9.7)	2	(6.5)
そう痒症	1	(7.7)	0		1	(16.7)	0		0		0		2	(6.5)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		0		0		2	(16.7)	1	(8.3)	2	(6.5)	1	(3.2)
脱毛症	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
水疱	0		0		1	(16.7)	0		0		0		1	(3.2)	0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	(8.3)	0		1	(3.2)	0	
紅斑	1	(7.7)	1	(7.7)	0		0		0		0		1	(3.2)	1	(3.2)

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.4.2］

表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF）

1

SOC PT	320 mg N = 9				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 7				全体 N = 18			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	7	(77.8)	4	(44.4)	2	(100.0)	1	(50.0)	7	(100.0)	4	(57.1)	16	(88.9)	9	(50.0)
血液およびリンパ系障害	3	(33.3)	1	(11.1)	0		0		1	(14.3)	0		4	(22.2)	1	(5.6)
貧血	1	(11.1)	0		0		0		1	(14.3)	0		2	(11.1)	0	
リンパ節症	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
好中球減少症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		0		0		1	(5.6)	1	(5.6)
耳および迷路障害	1	(11.1)	0		1	(50.0)	0		0		0		2	(11.1)	0	
回転性めまい	1	(11.1)	0		1	(50.0)	0		0		0		2	(11.1)	0	
耳鳴	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
内分泌障害	0		0		0		0		2	(28.6)	0		2	(11.1)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		2	(28.6)	0		2	(11.1)	0	

表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF）（続き 1）

1

SOC	320 mg N = 9				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 7				全体 N = 18			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	5	(55.6)	0		1	(50.0)	0		4	(57.1)	1	(14.3)	10	(55.6)	1	(5.6)
便秘	0		0		0		0		3	(42.9)	0		3	(16.7)	0	
悪心	0		0		1	(50.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	3	(16.7)	1	(5.6)
口内炎	2	(22.2)	0		0		0		1	(14.3)	0		3	(16.7)	0	
嘔吐	1	(11.1)	0		0		0		2	(28.6)	0		3	(16.7)	0	
下痢	1	(11.1)	0		0		0		1	(14.3)	0		2	(11.1)	0	
舌苔	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
免疫系障害	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
過敏症	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
感染症および寄生虫症	1	(11.1)	0		1	(50.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	4	(22.2)	1	(5.6)
気管支肺アスペルギルス症	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.6)	1	(5.6)
膀胱炎	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
上咽頭炎	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
足部白癬	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(5.6)	0	

表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF）（続き 2）

	1															
	320 mg N = 9				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 7				全体 N = 18			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
臨床検査	4	(44.4)	2	(22.2)	1	(50.0)	0		4	(57.1)	2	(28.6)	9	(50.0)	4	(22.2)
好中球数減少	3	(33.3)	1	(11.1)	0		0		2	(28.6)	1	(14.3)	5	(27.8)	2	(11.1)
白血球数減少	2	(22.2)	1	(11.1)	0		0		2	(28.6)	1	(14.3)	4	(22.2)	2	(11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	2	(11.1)	2	(11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	2	(11.1)	2	(11.1)
血中ビリルビン増加	2	(22.2)	1	(11.1)	0		0		0		0		2	(11.1)	1	(5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(22.2)	0		0		0		0		0		2	(11.1)	0	
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
リンパ球数減少	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
血小板数減少	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(5.6)	0	
体重増加	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	

表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF）（続き 3）

1

SOC / PT	320 mg N=9				480 mg N=2				480 mg 朝食前投与 N=7				全体 N=18			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(11.1)	0		1	(50.0)	0		4	(57.1)	3	(42.9)	6	(33.3)	3	(16.7)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		2	(28.6)	2	(28.6)	2	(11.1)	2	(11.1)
脂質異常症	1	(11.1)	0		1	(50.0)	0		0		0		2	(11.1)	0	
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.6)	1	(5.6)
食欲減退	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
筋骨格痛	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
神経系障害	2	(22.2)	0		0		0		2	(28.6)	1	(14.3)	4	(22.2)	1	(5.6)
痙攣発作	1	(11.1)	0		0		0		2	(28.6)	1	(14.3)	3	(16.7)	1	(5.6)
頭痛	2	(22.2)	0		0		0		0		0		2	(11.1)	0	
浮動性めまい	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
頭蓋内出血	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	

表 2.7.4.7-30　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：1）（02 試験，SAF）（続き 4）

1

SOC	320 mg N=9				480 mg N=2				480 mg 朝食前投与 N=7				全体 N=18			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(66.7)	2	(22.2)	2	(100.0)	1	(50.0)	6	(85.7)	1	(14.3)	14	(77.8)	4	(22.2)
発疹	3	(33.3)	0		1	(50.0)	0		4	(57.1)	1	(14.3)	8	(44.4)	1	(5.6)
多形紅斑	0		0		2	(100.0)	1	(50.0)	0		0		2	(11.1)	1	(5.6)
斑状丘疹状皮疹	1	(11.1)	0		0		0		1	(14.3)	0		2	(11.1)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	
薬疹	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		0		0		1	(5.6)	1	(5.6)
紅斑	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		0		0		1	(5.6)	1	(5.6)
そう痒症	1	(11.1)	0		0		0		0		0		1	(5.6)	0	
紫斑	0		0		0		0		1	(14.3)	0		1	(5.6)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.3.1］

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF）

2-3

SOC PT	320 mg N = 5				480 mg N = 3				480 mg 朝食前投与 N = 8				全体 N = 16			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	3	(60.0)	0		3	(100.0)	2	(66.7)	6	(75.0)	6	(75.0)	12	(75.0)	8	(50.0)
血液およびリンパ系障害	0		0		1	(33.3)	0		2	(25.0)	2	(25.0)	3	(18.8)	2	(12.5)
貧血	0		0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	0		2	(12.5)	0	
白血球減少症	0		0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	1	(6.3)
リンパ球減少症	0		0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	1	(6.3)
好中球減少症	0		0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	1	(6.3)
血小板減少症	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
眼障害	0		0		2	(66.7)	1	(33.3)	1	(12.5)	0		3	(18.8)	1	(6.3)
白内障	0		0		2	(66.7)	1	(33.3)	0		0		2	(12.5)	1	(6.3)
複視	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF）（続き 1）

	2-3															
	320 mg N＝5				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝8				全体 N＝16			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	2	(40.0)	0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	0		4	(25.0)	0	
便秘	1	(20.0)	0		0		0		1	(12.5)	0		2	(12.5)	0	
腹部膨満	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
口内炎	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
舌苔	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
歩行障害	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF）（続き 2）

	2-3															
	320 mg N＝5				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝8				全体 N＝16			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0		0		2	(66.7)	0		3	(37.5)	2	(25.0)	5	(31.3)	2	(12.5)
尿路感染	0		0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	1	(6.3)
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)
上気道感染	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
口腔ヘルペス	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
硬膜下血腫	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
臨床検査	1	(20.0)	0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	0		3	(18.8)	0	
血小板数減少	1	(20.0)	0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	0		3	(18.8)	0	
リンパ球数減少	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
好中球数減少	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
白血球数減少	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF）（続き 3）

2-3

SOC PT	320 mg N=5				480 mg N=3				480 mg 朝食前投与 N=8				全体 N=16			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0		0		0		0		3	(37.5)	2	(25.0)	3	(18.8)	2	(12.5)
高カリウム血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
低アルブミン血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
低カリウム血症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)
脂質異常症	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)
神経系障害	1	(20.0)	0		1	(33.3)	0		1	(12.5)	0		3	(18.8)	0	
浮動性めまい	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
てんかん	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
頭痛	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
精神障害	0		0		0		0		3	(37.5)	0		3	(18.8)	0	
譫妄	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
不眠症	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	

表 2.7.4.7-31　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：2～3）（02 試験，SAF）（続き 4）

	2-3															
	320 mg N＝5				480 mg N＝3				480 mg 朝食前投与 N＝8				全体 N＝16			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
陰部そう痒症	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
湿性咳嗽	1	(20.0)	0		0		0		0		0		1	(6.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)	0		2	(66.7)	1	(33.3)	4	(50.0)	1	(12.5)	7	(43.8)	2	(12.5)
発疹	1	(20.0)	0		0		0		2	(25.0)	0		3	(18.8)	0	
薬疹	0		0		0		0		1	(12.5)	0		1	(6.3)	0	
多形紅斑	0		0		1	(33.3)	1	(33.3)	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
そう痒症	0		0		1	(33.3)	0		0		0		1	(6.3)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.3.2］

表 2.7.4.7-32　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：4 以上）（02 試験，SAF）

	≧4															
	320 mg N = 6				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 2				全体 N = 10			
SOC	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	6	(100.0)	2	(33.3)	2	(100.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	0		10	(100.0)	4	(40.0)
血液およびリンパ系障害	1	(16.7)	0		1	(50.0)	1	(50.0)	1	(50.0)	0		3	(30.0)	1	(10.0)
リンパ球減少症	1	(16.7)	0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		2	(20.0)	1	(10.0)
好中球減少症	0		0		0		0		1	(50.0)	0		1	(10.0)	0	
耳および迷路障害	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
耳痛	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
眼障害	2	(33.3)	0		0		0		0		0		2	(20.0)	0	
結膜出血	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
網膜裂孔	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	

表 2.7.4.7-32　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：4 以上）（02 試験，SAF）（続き 1）

>=4

SOC PT	320 mg N = 6				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 2				全体 N = 10			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	1	(16.7)	0		0		0		1	(50.0)	0		2	(20.0)	0	
悪心	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
嘔吐	0		0		0		0		1	(50.0)	0		1	(10.0)	0	
感染症および寄生虫症	3	(50.0)	0		2	(100.0)	1	(50.0)	0		0		5	(50.0)	1	(10.0)
気管支炎	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
上咽頭炎	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
尿路感染	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
口腔ヘルペス	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		1	(10.0)	1	(10.0)

表 2.7.4.7-32　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：4 以上）（02 試験，SAF）（続き 2）

≧4

SOC PT	320 mg N = 6				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 2				全体 N = 10			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(33.3)	0		2	(100.0)	1	(50.0)	0		0		4	(40.0)	1	(10.0)
血中ビリルビン増加	2	(33.3)	0		0		0		0		0		2	(20.0)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	
リンパ球数減少	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		1	(10.0)	1	(10.0)
白血球数減少	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		1	(10.0)	1	(10.0)
低カリウム血症	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		1	(10.0)	1	(10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(16.7)	0		1	(50.0)	0		0		0		2	(20.0)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
筋肉痛	1	(16.7)	0		0		0		0		0		1	(10.0)	0	

表 2.7.4.7-32　前治療回数を因子とした全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（前治療回数：4 以上）（02 試験，SAF）（続き 3）

>=4

SOC PT	320 mg N = 6				480 mg N = 2				480 mg 朝食前投与 N = 2				全体 N = 10			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0		0		2	(100.0)	0		0		0		2	(20.0)	0	
譫妄	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
不眠症	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		2	(20.0)	2	(20.0)
誤嚥	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	
しゃっくり	1	(16.7)	1	(16.7)	0		0		0		0		1	(10.0)	1	(10.0)
間質性肺疾患	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		1	(10.0)	1	(10.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(66.7)	1	(16.7)	2	(100.0)	1	(50.0)	0		0		6	(60.0)	2	(20.0)
発疹	2	(33.3)	0		1	(50.0)	0		0		0		3	(30.0)	0	
薬疹	1	(16.7)	0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		2	(20.0)	1	(10.0)
多形紅斑	2	(33.3)	1	(16.7)	0		0		0		0		2	(20.0)	1	(10.0)
水疱	0		0		1	(50.0)	0		0		0		1	(10.0)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-14.3.3］

2.7.4.8 参考文献

該当なし

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験の参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の参考文献 3

2.7.5.1　　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当なし.

2.7.5.2　　2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

［2.7.2.6］に示した.

2.7.5.3　　2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した.

2.7.5.4　　2.7.4 臨床的安全性の参考文献

該当なし.